

DOENÇAS INFECIOSAS E PARASITÁRIAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

VOLUME II



ORGANIZADORAS
TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR
DENISE BARGUIL NEPOMUCENO

DOENÇAS INFETOSAS E PARASITÁRIAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

VOLUME II



ORGANIZADORAS
TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR
DENISE BARGUIL NEPOMUCENO

2021 - Editora Amplla

Copyright © Editora Amplla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplla

Projeto Gráfico e Diagramação: Higor Costa de Brito

Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro – Volume II está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Amplla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Amplla.

ISBN: 978-65-88332-34-4

DOI: 10.51859/amplla.dip344.2121-0

Editora Amplla

Campina Grande – PB – Brasil

[contato@ampllaeditora.com.br](mailto: contato@ampllaeditora.com.br)

www.ampllaeditora.com.br

CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Italan Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueleine Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henrques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
Marcelo Alves Pereira Eufrasio – Centro Universitário Unifacisa
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal de Campina Grande
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanickska – Universidade Federal de Lavras
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Sabrynnna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur – Universidade Estadual do Ceará
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande

2021 - Editora Amplia
Copyright © Editora Amplia
Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares
Design da Capa: Editora Amplia
Projeto Gráfico e Editoração: Higor Costa de Brito

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sueli Costa CRB-8/5213

Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro
[livro eletrônico] / organização Tatiana Paschoalette
Rodrigues Bachur; Denise Barguil Nepomuceno. Campina
Grande : Editora Amplia, 2021.
2 v.

Formato: PDF
ISBN: 978-65-88332-29-0 (Volume 1)
ISBN: 978-65-88332-34-4 (Volume 2)

1. COVID-19 2. Vírus 3. Bactérias 4. Fungos 5. Parasitos
I. Bachur, Tatiana Paschoalette Rodrigues II. Nepomuceno,
Denise Barguil III. Título

CDD-614

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças : Saúde pública 614

Editora Amplia
Campina Grande – PB – Brasil
 contato@ampliaeditora.com.br
 www.ampliaeditora.com.br

PREFÁCIO

O Brasil, país de dimensões continentais, é reconhecido mundialmente por suas belezas naturais e seu clima tropical. É descrito na poesia cantada da música de Jorge Bem Jor como "...um país tropical, abençoado por Deus e bonito por natureza", com todos os méritos. No entanto, esta mesma tropicalidade o torna terreno fértil para as doenças infecciosas e parasitárias, ainda mais se somarmos a isto as grandes dificuldades de educação em saúde e de infraestrutura sanitária que, em pleno século XXI, ainda são realidade no país.

Neste cenário, como docente de Parasitologia e orientadora de uma liga acadêmica de Infectologia em um curso médico, costumo justificar aos meus alunos a importância do estudo das doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro parafraseando o poeta-cantor: "moramos num país tropical, abençoado por Deus e cheio de doenças infecciosas e parasitárias por natureza". Ensino-lhes que, enquanto profissionais da saúde, devemos procurar conhecer não apenas os aspectos relacionados às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento destas doenças, mas também, as formas de preveni-las, se ainda não ocorreram, de controlá-las, se já estiverem ocorrendo, e, quem sabe, erradicá-las por completo de uma localidade ou população.

Ao evitarmos a ocorrência de doenças infecciosas ou parasitárias, estamos contribuindo para uma melhor qualidade de vida das populações através da redução da morbimortalidade relacionada a estas doenças, o que impacta economicamente e nos sistemas de saúdes. Para tal, as medidas profiláticas devem considerar que, quanto mais informada for a população, maiores serão as chances dos indivíduos contribuírem para a efetividade das ações e, consequentemente, sua eficácia. Assim, a educação em saúde torna-se tão fundamental quanto a implementação de saneamento básico e outras medidas sanitárias para o controle da grande maioria destas doenças.

Na perspectiva de proporcionar uma oportunidade para que acadêmicos, pós-graduandos e pesquisadores pudessem apresentar contribuições na temática das doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro, surgiu a ideia de produzir esta obra, a qual reúne 70 capítulos, organizados em dois volumes, sobre doenças causadas

pelos mais diversos agentes infecciosos, dentre vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos.

Esta obra é publicada em um momento sanitário mundial gravíssimo, quando atravessamos, há mais de um ano, uma pandemia por um novo vírus descrito ao final do ano de 2019 e que, até o presente momento, já causou mais de 3 milhões de óbitos no mundo, estando o Brasil na segunda colocação em número de mortes por este vírus, ora denominado SARS-CoV-2. A doença causada pelo novo coronavírus, – a COVID-19 – trouxe-nos, além de grandes mudanças de hábitos, a certeza de que, cada vez mais é necessário aproximar a ciência das pessoas, mesmo as que não fazem parte do meio acadêmico e científico, pois só o conhecimento é capaz de ajudar a humanidade a compreender que precisamos cuidar uns dos outros e do planeta se não quisermos nos tornar mais uma espécie em extinção por ação de um agente patogênico.

Que este compilado de estudos sobre doenças infecciosas e parasitárias possa ser um referencial para ampliar conhecimentos e promover discussões na temática proposta.

Profa. Dra. Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Farmacêutica, Especialista em Vigilância Ambiental, Mestre em Patologia, Doutora em Farmacologia, Docente do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará

SUMÁRIO

SEÇÃO I - FUNGOS

CAPÍTULO I - ASPECTOS GERAIS DA ESPOROTRICOSE FELINA NO BRASIL..... 10

CAPÍTULO II - UMA IMPORTANTE INFECÇÃO FÚNGICA EM FOCO: ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPERGILOSE INVASIVA E O USO DE MACONHA 25

SEÇÃO II - PARASITOS

CAPÍTULO III - A INFLUÊNCIA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA NA GÊNESE DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA 42

CAPÍTULO IV - AS INTERFERÊNCIAS DA SAZONALIDADE CLIMÁTICA NA INCIDÊNCIA DE MALÁRIA EM BIOMAS DO BRASIL 58

CAPÍTULO V - ABORDAGEM DO PACIENTE COM CALAZAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA 71

CAPÍTULO VI - ABSCESSO HEPÁTICO POR ASCARIS LUMBRICOIDES EM CRIANÇA DE 2 ANOS DE IDADE 81

CAPÍTULO VII - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS DE ESquistosomose MANSÔNICA OCORRIDOS ENTRE OS ANOS DE 2007 A 2017 NO ESTADO DO PIAUÍ COM ÊNFASE PARA O MUNICÍPIO DE PICOS 89

CAPÍTULO VIII - ASPECTOS GERAIS SOBRE A DOENÇA DE CHAGAS..... 105

CAPÍTULO IX - COMPOSTOS BIOATIVOS NATURAIS COM AÇÃO ANTIPARASITÁRIA CONTRA CRIPtosporidiose..... 120

CAPÍTULO X - DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O SCHISTOSOMA MANSONI 137

CAPÍTULO XI - DOENÇA DE CHAGAS: ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS 154

CAPÍTULO XII - EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO MUNICÍPIO DE RECIPE-PE NO PERÍODO DE 2010 A 2019 168

CAPÍTULO XIII - EFICÁCIA, A LONGO PRAZO, DO TRANSPLANTE CARDÍACO EM PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA 183

CAPÍTULO XIV - ESquistosomose: TRANSMISSÃO E ESTRATÉGIAS DE CONTROLE EM ÁREAS ENDÊMICAS..... 191

CAPÍTULO XV - ESTRONGIOLIDÍASE: ASPECTOS GERAIS 206

CAPÍTULO XVI - INCIDÊNCIA DE PARASITOSSES INTESTINAIS EM UMA COMUNIDADE CARENTE NO MUNICÍPIO DE ARACAJU - SERGIPE..... 219

| | |
|---|------------|
| CAPÍTULO XVII - LEISHIMANIOSE VISCERAL CANINA NO CONTEXTO BRASILEIRO | 228 |
| CAPÍTULO XVIII - MALÁRIA NO PIAUÍ: ESPACIALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS REGISTRADOS ENTRE O PERÍODO DE 2009 A 2019 | 240 |
| CAPÍTULO XIX - O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS COMO MEDIDA TERAPÊUTICA PARA A ESQUISTOSOMOSE MANSÔNICA | 254 |
| CAPÍTULO XX - O IMPACTO DA GIARDÍASE NO COMPROMETIMENTO DA NUTRIÇÃO E DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL NO CONTEXTO BRASILEIRO | 268 |
| CAPÍTULO XXI -PERFIL DE ACOMETIDOS POR ESQUISTOSOMOSE EM NATAL-RN ENTRE OS ANOS DE 2010 A 2017: UM ESTUDO DOCUMENTAL | 279 |
| CAPÍTULO XXII -POR QUE O PLASMODIUM FALCIPARUM É RESPONSÁVEL PELA FORMA MAIS GRAVE DA MALÁRIA? | 294 |
| CAPÍTULO XXIII -QUAL A RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR PLASMODIUM FALCIPARUM E O DESENVOLVIMENTO DO LINFOMA DE BURKITT EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR? | 306 |
| CAPÍTULO XXIV -REPERCUSSÕES EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DA TRANSMISSÃO ORAL DA DOENÇA DE CHAGAS | 320 |
| CAPÍTULO XXV -TOXOPLASMOSE FELINA: REVISÃO SISTEMÁTICA NO CONTEXTO BRASILEIRO | 336 |
| SEÇÃO III - TEMAS GERAIS | |
| CAPÍTULO XXVI -CRESCIMENTO DA INFECÇÃO SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL NA ADOLESCÊNCIA | 350 |
| CAPÍTULO XXVII -DOENÇAS TRANSMITIDAS POR POMBOS (COLUMBA LIVIA): UMA AMEAÇA À SAÚDE DO BRASILEIRO | 360 |
| CAPÍTULO XXVIII -MANIFESTAÇÕES DAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS NA CAVIDADE ORAL | 371 |
| CAPÍTULO XXIX -MORTALIDADE INFANTIL POR DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS NO NORDESTE DO BRASIL | 382 |
| CAPÍTULO XXX -PARÂMETROS MORFOLÓGICOS DE SUCESSO E INSUCESSO DO TRATAMENTO ENDODÔNTICO NAS LESÕES PERIAPICIAIS | 393 |



CAPÍTULO I

ASPECTOS GERAIS DA ESPOROTRICOSE FELINA NO BRASIL

Igor Vítor Alcantara Calmon ¹

Letícia Maria Saez Duarte ²

Natalie Bertelis Merlini ³

Paulo Fernandes Marcusso ⁴

¹ Graduando do curso de Medicina Veterinária. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

² Graduanda do curso de Medicina Veterinária. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

³ Professora da Universidade Paranaense - UNIPAR, Campus Umuarama

⁴ Professor Adjunto do Instituto de Ciências Agrárias. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

RESUMO

A esporotricose é uma micose causada pelo fungo do gênero *Sporothrix* que acomete várias espécies, entre elas, humanos e animais, sendo os gatos domésticos os mais acometidos e maiores transmissores dessa zoonose negligenciada. Em alguns estados e municípios a esporotricose vem se tornando um problema de saúde pública cada vez maior, sendo considerada uma doença emergente de notificação obrigatória. Entretanto, é tratada com descaso e muitas vezes é subnotificada. A infecção pode ocorrer a partir da inoculação traumática do fungo na pele do indivíduo, outras formas de transmissão são descritas, pela ingestão ou inalação. Em humanos, a ocorrência da doença geralmente está associada a ocupação profissional, afetando principalmente profissionais da saúde que lidam com animais infectados e trabalhadores rurais que trabalham com terra e plantas espinhosas. Contudo, com a aproximação familiar entre os animais de estimação e humanos, percebe-se um aumento significativo na incidência da esporotricose por arranhaduras e/ou mordedura de gatos domésticos. Frequentemente, a forma clínica apresentada nos animais acometidos é caracterizada por lesões subcutâneas na cabeça, pescoço e membros, com formação de múltiplos nódulos, onde é possível visualizar centros ulcerados com bordas elevadas, crostas nas extremidades e alopecia. Por ser uma doença de importância zoonótica, os profissionais da saúde em geral devem estar atentos quanto a identificação e notificação de novos casos, bem como, de tornar consciente a população sobre a existência, a forma de transmissão e as medidas de prevenção contra essa enfermidade.

Palavras-chave: Fungo. Gato. Infecção. *Sporothrix*. Zoonose.

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é considerada uma das micoses subcutâneas mais importantes do Brasil, essa zoonose é causada por fungos dimórficos do complexo *Sporothrix*, que acomete diversas espécies, inclusive gatos, cães e humanos (GREMIÃO et al., 2017;



MICHELON et al., 2019). A transmissão do fungo ocorre principalmente pelo contato com gatos domésticos infectados, isso porque suas lesões apresentam maior carga de material fúngico e esses animais possuem o hábito de se coçar com as unhas e lamber o próprio corpo para se higienizar, o que permite a permanência do fungo nas suas garras e dentes, facilitando a transmissão pelo contato com o animal portador (GREMIÃO et al., 2017; BARROS et al., 2010; GONDIM, LEITE, 2020).

O agente etiológico pode ser encontrado em diversos locais do meio ambiente, como na terra, troncos de árvores, plantas espinhosas e terrenos baldios que contenham matéria orgânica, portanto, locais quentes e úmidos propiciam um ambiente mais favorável para o desenvolvimento do fungo (NEVES, 2018; MICHELON, 2019; GODIM, LEITE, 2020).

Os felinos domésticos desenvolvem um papel epidemiológico importante na cadeia de transmissão da esporotricose (BARROS et al., 2010). Isso é devido ao hábito de explorar territórios, arranhar troncos de árvore, andar na terra e se envolver em brigas por disputa territorial ou por fêmeas, tornando os felinos mais susceptíveis a adquirirem o fungo, principalmente os mais jovens, machos e não castrados. Ademais proporciona maior disseminação entre animais sadios e aumento da incidência de casos da doença (DUARTE et al. 2017, GODIM, LEITE, 2020).

Os sinais clínicos da esporotricose são determinados pelo estado imunológico do hospedeiro, podendo ser classificados em cutânea localizada, cutâneo-fixo, cutâneo-linfática, cutânea disseminada, mucosa e sistêmica. Sendo que, esses sinais apresentam-se de forma variada entre as espécies (BARROS et al., 2010; DUARTE et al., 2017; QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

A forma cutânea é a mais comumente observada entre as espécies, sendo caracterizada pela presença de nódulos ulcerados que drenam exsudato purulento no seu centro. Essas lesões são observadas principalmente na região da cabeça, região lombar e extremidades dos membros. Em humanos, a forma cutâneo-linfática tem maior ocorrência, sendo observado múltiplos nódulos cutâneos no local da inoculação do fungo (LARSSON, 2011; LLORET et al., 2013; GREMIÃO et al., 2017).

Em cães, a infecção ocorre com menor frequência e gravidade, sendo que a doença se manifesta geralmente na forma cutânea ou subcutânea. Diferentemente dos gatos, que são mais susceptíveis a esporotricose e manifestam a doença de forma mais



agressiva e em maior frequência (FILGUEIRA, 2009; SANTOS et al., 2018). Assim, os sinais podem variar de uma infecção subclínica, apresentando poucas lesões, até uma forma mais grave e sistêmica que pode ser fatal para o animal acometido (GODIM, LEITE, 2020).

Os felinos domésticos de vida livre que têm contato com plantas, terra e outros animais de rua estão mais suscetíveis ao contato com o fungo, desenvolvendo um papel epidemiológico importante na cadeia de transmissão da doença (BARROS et al., 2010).

Devido aos aspectos sazonais de clima tropical e temperado, a esporotricose vem acometendo principalmente as regiões Sul e Sudeste do país. Diante disso, a epidemia de esporotricose apresenta um perfil delineado de distribuição geográfica com maior concentração de casos na região metropolitana do Rio de Janeiro (BARROS et al., 2010; GODIM, LEITE, 2020).

A negligência na falta de informações e o fato de não ser uma doença de notificação obrigatória em todos os estados, também contribuem com a situação epidêmica da esporotricose no Brasil (SILVA et al., 2012; QUEIROZ-TELLES et al., 2017). Esta revisão literária busca caracterizar a esporotricose em humanos e felinos domésticos, ressaltando a importância dessa zoonose e reforçando os aspectos clínicos, o diagnóstico e o controle dessa enfermidade.

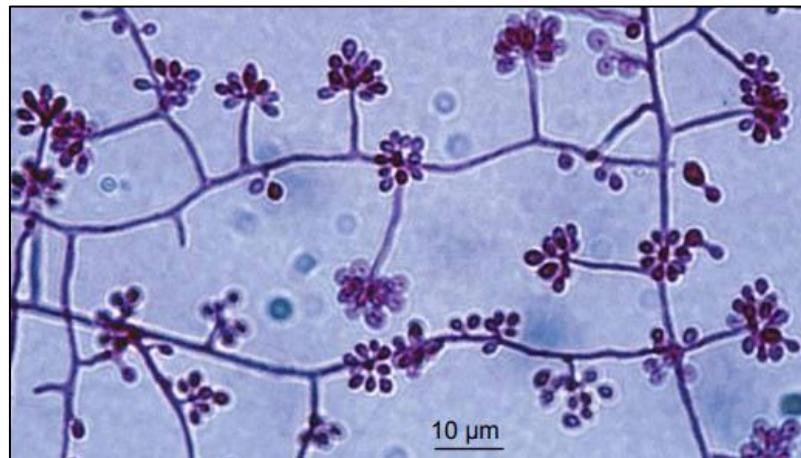
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Etiologia

A esporotricose é causada pelos agentes pertencentes ao complexo fúngico do gênero *Sporothrix*, que são fungos filamentosos (Figura 1) ou leveduriforme (Figura 2), dimórficos e termodinâmicos. Na forma filamentosa, são saprófitos que vivem em temperatura ambiente de 25 a 30°C e na forma leveduriforme são patógenos que vivem à 37°C em tecidos vivos ou *in vitro*. Dentro desse complexo estão inclusas as espécies *S. mexicana*, *S. globosa*, *S. albicans*, *S. pallida*, *S. luriei* e *S. brasiliensis*, sendo esta última a espécie mais relatada no Brasil (LLORET et al., 2013; GREMIÃO et al., 2017; GODIM, LEITE, 2020).

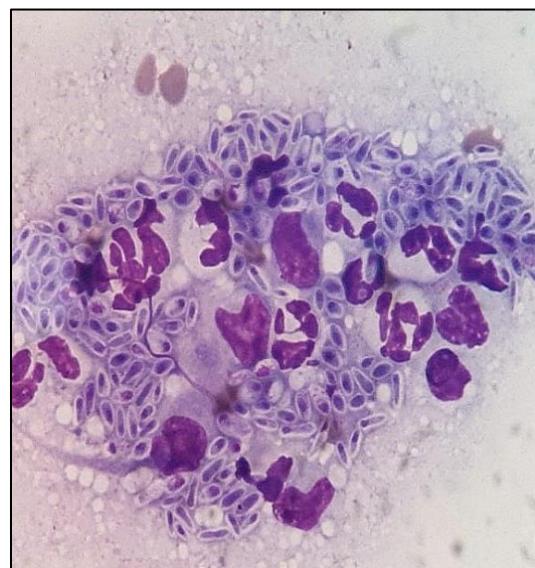
Esse complexo fúngico pode acometer diversas espécies, sendo agentes causadores da esporotricose em animais e humanos. Lugares quentes com clima tropical ou subtropical e com umidade alta proporcionam ótimas condições de crescimento para o fungo, sendo encontrados principalmente em locais com matéria orgânica (LLORET et al., 2013).

Figura 1 – Formas filamentosas de *Sporothrix spp.* com a presença de hifas, conidióforos e conídios.



Fonte: (KIDD, S. et al., 2016).

Figura 2 – Formas leveduriformes de *Sporothrix spp.* livres ou fagocitadas por macrófagos e neutrófilos.



Fonte: Autoria própria.

2.2. Epidemiologia

No Brasil, a esporotricose é uma doença zoonótica emergente inserida na lista de agravos de notificação em alguns estados do país, principalmente nas regiões Sul e



Sudeste. A ocorrência da infecção em maiores escalas ocorre devido alguns fatores que contribuem para a circulação da enfermidade como, o clima quente e úmido da região associado a fatores de abandono de animais, que resulta significativamente no aumento de casos da doença (GREMIÃO et al., 2017; GODIM, LEITE, 2020).

Os maiores índices de infecção ocorrem na região sudeste, especialmente no estado do Rio de Janeiro que registra grande parte dos casos de infecção no Brasil. Em 2016 o Rio de Janeiro registrou um grande aumento na incidência de animais diagnosticados, sendo os gatos os mais acometidos (SILVA et al., 2012; GREMIÃO et al., 2015; GODIM, LEITE, 2020).

A ocorrência da doença em algumas regiões demonstra estar relacionadas com a alta densidade populacional e as baixas condições de infraestrutura básica e sanitária do local, além da presença de felinos de vida livre que estão constantemente em contato direto com o ambiente e outros animais infectados (SILVA et al., 2012; GREMIÃO et al., 2017).

2.3. Patogenia

A infecção pelo fungo *Sporothrix spp.* normalmente ocorre pela inoculação cutâneo traumática, onde o fungo adentra as camadas da pele e se converte para a forma leveduriforme (forma patogênica). Após ter sido inoculado, geralmente por mordedura ou arranhadura (Figura 3), causada pelo felino doméstico, o agente pode permanecer no local lesado e desenvolver uma série de manifestações, iniciando com a formação de nódulos ulcerados que drenam exsudato purulento. Além disso, o fungo pode disseminar-se por vias alternativas, tais como, aérea, digestiva, hematógena e linfática (LLORET et al., 2013; GODIM, LEITE, 2020).



Figura 3 – Arranhadura em braço de paciente humano, causada por felino doméstico.



Fonte: Autoria própria.

A gravidade da manifestação é determinada pelo estado imunológico do hospedeiro, sendo que indivíduos imunocomprometidos tendem a desenvolver formas mais graves da doença, como é o caso da forma sistêmica, onde os órgãos internos, tecidos ósseos e articulares podem ser acometidos pelo fungo (GREMIÃO et al., 2017; BARROS et al., 2017; QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

Os hábitos dos felinos de cavar buracos, afiar as unhas em troncos de árvore e se envolver em brigas por território, aumentam a chance de transportarem o fungo em suas garras e assim, facilita a transmissão do fungo para humanos e outros animais, mesmo não desenvolvendo a doença (LLORET et al., 2013; DUARTE et al. 2017). Além disso, o costume de se lamber pode contribuir para a disseminação do fungo para a face, orelhas e extremidades, que são os locais mais acometidos pela forma cutânea da esporotricose (BARROS et al., 2010; DUARTE et al., 2017).

A inoculação por materiais contaminados e a manipulação das feridas de felinos enfermos também podem causar a transmissão do fungo. Por isso, essa enfermidade pode ser considerada de cunho ocupacional, pois acomete trabalhadores rurais e floristas que se lesionam e entram em contato com superfícies contaminadas pelo fungo, além de médicos veterinários que trabalham diretamente com gatos infectados (NEVES, 2018; MICHELON, 2019; GODIM, LEITE, 2020).

Com a entrada do agente na pele do animal, inicia-se o período pré-patente, caracterizado pelo período que decorre entre a infecção e o aparecimento das primeiras



formas detectáveis do agente fúngico. O tempo de duração varia entre 3 a 84 dias, com média de 21 dias, dependendo do estado imunológico que se encontra o hospedeiro e podendo regredir espontaneamente (LARSSON, 2011; LLORET et al., 2013).

Caso a involução não ocorra, no tecido subcutâneo que o fungo foi inoculado, inicia-se a formação de nódulos ulcerados que se espalham formando um cordão de novos nódulos à medida que a infecção percorre os vasos linfáticos. Essa infecção pode penetrar a via hematógena e evoluir para a forma sistêmica, atingindo ossos e órgãos vitais (LARSSON, 2011; GODIM, LEITE, 2020).

2.4. Sinais clínicos

A esporotricose pode apresentar-se de diferentes formas, que são determinadas a partir do estado imunológico do indivíduo. Já foram relatadas cinco formas de manifestação: cutânea localizada, cutâneo-fixo, cutâneo-linfática, cutânea disseminada, mucosa e sistêmica, entretanto, em alguns casos podem ser observados mais de uma forma clínica da doença (SCHUBACH et al., 2008; LARSSON, 2011; SANTOS et al., 2018; GODIM, LEITE, 2020).

Em humanos, observa-se lesões cutâneas ou subcutâneas, que são frequentemente localizadas, podendo estar acompanhada da infecção cutâneo-linfática (Figura 4). Em raras ocasiões, formas sistêmicas podem ser observadas em casos de indivíduos imunocomprometidos, onde os órgãos internos, tecidos ósseos e articulares podem ser acometidos (GREMIÃO et al., 2017; NEVES et al., 2018; GODIM, LEITE, 2020).

Figura 4 – Lesão do tipo cutâneo-linfática, formando um cordão nodular ascendente, no trajeto de drenagem linfática.



Fonte: (DUARTE et al., 2017).



Nos animais, os sinais clínicos da doença são semelhantes aos que ocorrem nos humanos, podendo surgir lesões características da doença nos locais de manifestação da micose. Em cães, a ocorrência da esporotricose é pouco frequente, mas já foram relatados casos da doença nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Nessa espécie, a manifestação cutânea (Figura 5) é a mais relatada e geralmente a infecção é causada por feridas perfurantes ou lascas de madeira, além do contato com gatos enfermos (GREMIÃO et al., 2017; FILGUEIRA, 2009).

Figura 5 – Lesão nodular cervical, com áreas de alopecia e ulceração em paciente canino.



Fonte: (FILGUEIRA, 2009).

Em gatos, a doença manifesta-se de diversas formas, podendo iniciar de forma assintomática, onde o animal é portador do fungo, mas não manifesta a doença, evoluindo posteriormente para lesões cutâneas múltiplas (GREMIÃO et al., 2015).

Em casos mais raros, pode ocorrer lesões sistêmicas, que geralmente ocorrem a partir da via hematogena de indivíduos imunocomprometidos, levando-os ao óbito. Além disso, lesões na mucosa nasal (Figura 6) e problemas respiratórios, como dispneia e rinorreia também são comuns na manifestação clínica de felinos (BARROS et al., 2010; DUARTE et al., 2017; GODIM, LEITE, 2020).



Figura 6 – Lesão ulcerada no nariz e conjuntivite em felino.



Fonte: (SILVA et al., 2015).

As lesões de forma cutânea são comumente observadas em todas as espécies, sendo caracterizada pela formação de nódulos com centros ulcerados e bordas elevadas, alopecia nos bordos da micose e crostas formadas pelo exsudato purulento liberado na inflamação. Na maioria dos casos, essa micose manifesta-se em extremidades dos membros (Figura 7) e na regiãocefálica (GREMIÃO et al., 2015; GODIM, LEITE, 2020).

Figura 7 – Lesão ulcerada na extremidade distal do membro torácico de felino.



Fonte: (ALMEIDA et al., 2018).

A formação de úlceras profundas que atingem o tecido muscular e ósseo causado pelo *Sporothrix spp.*, gera uma maior disseminação do fungo para outras áreas do corpo. Alguns patógenos oportunistas podem se aproveitar dessas lesões e causar uma



infecção secundária, que agrava ainda mais o estado de saúde do indivíduo (LARSSON, 2011; FILGUEIRA, 2009; GREMIÃO et al., 2017).

2.5. Diagnóstico diferencial

Os sinais clínicos apresentados no animal acometido pela esporotricose nem sempre são específicos, pois podem ser observadas características semelhantes em outras enfermidades. Logo, é importante que seja realizado o diagnóstico diferencial para doenças como, neoplasias, criptococose, leishmaniose, nocardiose, micobacterioses tegumentares e piodermites profundas. Entretanto, podem ser identificados a presença de sinais que podem auxiliar na suspeita clínica, como o rosário esporotricótico, que é uma lesão do tipo cutânea-linfática característica da esporotricose (LARSSON, 2011; SANTOS et al., 2018).

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico da esporotricose é baseado no histórico do paciente, exame físico e exames laboratoriais. Os exames complementares mais comumente utilizados são o citopatológico, histopatológico e exame de cultura fúngica (LARSON, 2011; GREMIÃO et al., 2015).

2.6.1. *Citopatologia*

O exame citopatológico é realizado a partir da coleta de exsudato e secreções da lesão, onde é observado o *Sporothrix spp.* na forma de leveduras ovais e/ou arredondadas envoltas por halo claro, podendo ser encontradas fagocitadas ou livres. Algumas das vantagens desse exame é o baixo custo e a alta sensibilidade, portanto, independente do resultado, deve ser associado ao exame micológico para uma avaliação definitiva (LARSSON, 2011; SILVA et al., 2015; SANTOS et al., 2018).

Em felinos, essa técnica é mais eficiente do que em outras espécies, isso é devido a presença de maior carga fúngica nas lesões desses animais, facilitando a identificação microscópica (SILVA et al., 2015; GREMIÃO et al., 2015).

2.6.2. *Histopatologia*

No exame histopatológico é possível observar numerosas estruturas leveduriformes únicas ou com brotamento, arredondados e/ou ovaloides com halo

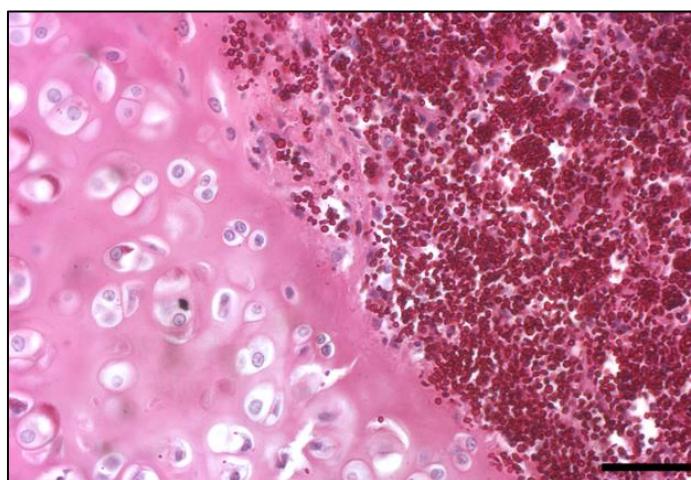


claro. Semelhante ao exame citopatológico, os agentes podem ser observados de forma livre ou fagocitados no interior de macrófagos (LARSSON, 2011; GREMIÃO et al., 2015).

Histologicamente é observado úlcerações na camada epidérmica acompanhado de reações inflamatórias na camada dérmica e subcutâneo. Notando-se também, a presença de macrófagos e neutrófilos em áreas de necrose (Figura 8) (GREMIÃO et al., 2015; SILVA et al., 2015; SANTOS et al., 2018).

É um método muito indicado para o diagnóstico da esporotricose, pois possibilita a identificação de leveduras compatíveis com o *Sporothrix spp.*, além de possibilitar a exclusão do diagnóstico diferencial de outras doenças já supracitadas (FILGUEIRA, 2009; LARSSON, 2011).

Figura 8 – Mucosa nasal de felino mostrando várias formas semelhantes a leveduras extracelulares e dentro de macrófagos, causando necrose da cartilagem hialina.



Fonte: (GREMIÃO et al., 2015).

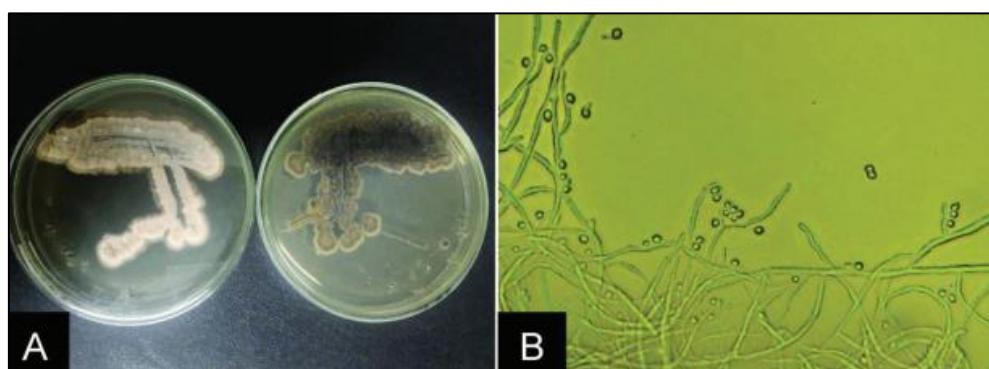
2.6.3. *Cultura fúngica*

Por ser um método simples e barato, o isolamento através da cultura fúngica é considerado o padrão ouro para o diagnóstico definitivo da esporotricose. O material é coletado a partir de *swabs* ou biopsias do local acometido pela micose, inoculado ao meio de cultura com o ágar Sabouraud Dextrose adicionado a antibióticos para inibir o crescimento de bactérias, e assim, desenvolver o fungo isoladamente (MARIMON et al., 2007; LARSSON, 2011).

Quando a cultura é adicionada ao meio ágar Sabouraud Dextrose (Figura 9-A) ou ágar infusão cérebro-coração (BHI) e atinge a temperatura de 37° C pode-se observar a

forma leveduriforme do *Sporothrix* spp., inicialmente com a coloração branca-acinzentada e após alguns dias tornam-se marrons ou pretas. Na microscopia (Figura 9-B), as colônias são comumente observadas com hifas hialinas septadas, ramificadas e conidióforo, que produz conídios ovais e/ou arredondados, semelhante ao aspecto visto na citologia (MARIMON et al., 2007; ALMEIDA et al., 2018).

Figura 9 – Aspecto macroscópico (A) e microscópico (B) do fungo *Sporothrix* isolado em meio ágar Sabourand Dextrose.



Fonte: (ALMEIDA et al., 2018).

2.7. Tratamento

Em felinos, a esporotricose é uma doença de difícil tratamento por diversos fatores, como a necessidade de tratamento prolongado, a dificuldade em administrar medicamentos pela via oral, o alto custo do tratamento, a possibilidade de recidiva da micose e a limitação de opções terapêuticas eficientes (SANTOS et al., 2018; GREMIÃO et al., 2015).

O itraconazol é o antifúngico mais utilizado para o tratamento da esporotricose. Entretanto, é importante estar atento a possibilidade de ocorrer hepatotoxicidade induzida por este medicamento, sendo necessário o monitoramento de enzimas hepáticas durante todo o tratamento. Outros tratamentos como o iodeto de potássio, fluconazol, terbinafina, termoterapia local, anfotercina B e ressecção cirúrgica das lesões ulceradas também podem ser utilizados (LARSSON, 2011; GREMIÃO et al., 2015; LLORET et al., 2013).

O iodeto de potássio pode ser utilizado em casos refratários ao itraconazol, especialmente em pacientes que manifestam lesões na mucosa nasal e mucosa



respiratória. Além disso, como medida de segurança, é importante que o tratamento seja mantido por até trinta dias após a cura clínica do paciente (LLORET et al., 2013).

2.8. Prevenção e controle

Levando em consideração o extenso e variado reservatório ambiental da esporotricose, é praticamente impossível realizar a prevenção total da doença. Dessa forma, a medida mais adequada para controlar essa zoonose seria por meio da educação dos tutores e da população para a guarda responsável dos animais (BARROS, 2010; GREMIÃO et al., 2017).

A castração, a restrição do acesso dos felinos a rua, o diagnóstico e tratamento de animais doentes, bem como a destinação correta de cadáveres de animais infectados são as principais formas de prevenção contra a esporotricose (LARSSON, 2011; DUARTE et al., 2017).

A manipulação de animais infectados também precisa ser bem esclarecida e orientada, para os tutores e principalmente entre médicos veterinários. Ao manipular animais que apresentam lesões sugestivas de esporotricose deve-se sempre utilizar equipamento de proteção individual (Quadro 1) como medida profilática contra o contato com lesões expostas, arranhaduras e mordeduras, além de higienizar as mãos e braços após os atendimentos (GREMIÃO et al., 2017; GODIM, LEITE, 2020).

Quadro 1 – Equipamentos de proteção individual utilizados no atendimento a animais suspeitos de infecção por esporotricose.

| Equipamentos | Tipo de uso |
|--|-------------|
| Avental descartável de manga longa com elástico nos punhos | Obrigatório |
| Luvas de procedimento descartáveis | Obrigatório |
| Máscara facial, óculos de proteção e touca descartável | Facultativo |

Fonte: (GREMIÃO et al., 2015).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As informações apresentadas neste trabalho, reforçam o papel influente dos felinos na cadeia de transmissão da esporotricose. Os profissionais da saúde humana e animal devem estar atentos aos sinais clínicos apresentados pelos pacientes, para que



haja um rápido e preciso diagnóstico, diminuindo a chance de propagação da doença. E finalmente, a população deve ser informada quanto a existência dessa doença, as fontes de transmissão do fungo, especialmente os felinos, a guarda responsável desses animais e as formas de prevenção e controle dessa zoonose.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. J.; REIS, N. F.; LOURENÇO, C. S.; COSTA, N. Q.; BERNADINO, M. L. A.; VIEIRA-DA-MOTTA, O.; Esporotricose em felinos domésticos (*Felis catus domesticus*) em Campos dos Goytacazes, RJ. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 38, n. 7, p. 1439-1442, 2018.
- BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, T. P.; COLL, J. O.; GREMIÃO, I. D.; WANKE, B.; SCHUBACH, A. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. **Rev. Panam Salud Pública**, v. 27, n. 6, p. 455-456, 2010.
- DUARTE, J. M. G.; ACOSTA, V. R. W.; VIEIRA, P. M. L. F.; CABALLERO, V. A. A.; MATIAUDA, G. A. G.; ODDONE, V. B. R.; BRUNELLI, J. G. P. Esporotricose transmitida por gato doméstico. **Rev. Del Nacional (Itauguá)**, v. 9, n. 2, p. 67-75, 2017.
- FILGUEIRA, K. D. Esporotricose na espécie canina: relato de um caso na cidade de Mossoró, RN. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 2, p. 673-675, 2009.
- GODIM, A. L. C. L.; LEITE, A. K. A. Aspectos gerais da esporotricose em pequenos animais e sua importância como zoonose. **Rev. Bra. Edu. Saúde**, v. 10, n. 2, p. 1-6, 2020.
- GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M. P.; FIGUEIREDO, A. B. F.; CAVALCANTI, M. C. H.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, v. 53, p. 15-20, 2015.
- GREMIÃO, I. D. F.; MIRANDA, L. H. M.; REIS, E. G.; RODRIGUES, A. M.; PEREIRA, S. A. Z. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLoS Pathog**, v. 13, n. 1, p. 1-4, 2017.
- LARSSON, C. E. Esporotricose. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 48, n. 3, p. 250-258, 2011.
- LLORET, A.; HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MÖSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, 619–623, 2013.
- MARIMON, R.; CANO, J.; GENÉ, J.; SUTTON, D. A.; KAWASAKI, M.; GUARRO, J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, Three New *Sporothrix* Species of Clinical Interest. **J. Clin. Microbiol.**, v. 45, n. 10, p. 3198-3201, 2007.



- MICHELON, L.; PIÑEIRO, M. B. C.; MADRID, I. M.; OSÓRIO, L. G.; BRUHN, F. R. P.; SOARES, G. F.; XAVIER, M. O.; NOBRE, M. L. Dados epidemiológicos da esporotricose felina na região Sul Do Rio Grande do Sul: uma abordagem em saúde pública. **Braz J. Hea. Rev.**, v. 2, n. 6, p. 4875-4884, 2019.
- NEVES, B. F.; NÓBREGA, L. B.; FERNANDES, M. V.; BARROS, Y. O.; TRINDADE, L. C. Esporotricose: Relato de caso. **Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança**, v. 16, n. 1, p. 26-28, 2018.
- QUEIROZ-TELLES, F.; FAHAL, A. H.; FALCI, D. R.; CACERES, D. H.; CHILLER, T.; PASQUALOTTO, A. C. Neglected endemic mycoses. **Lancet Infect Dis.**, v. 17, n. 11, p. 367-372, 2017.
- SANTOS, A. F.; ROCHA, B. D.; BASTOS, C. V.; OLIVEIRA, C. S. F.; SOARES, D. F. M.; PAIS, G. C. T.; XAULIM, G. M. D.; KELLER, K. M.; SALVATO, L. A.; LECCA, L. O.; FERREIRA, L.; SARAIVA, L. H. G.; ANDRADE, M. B.; PAIVA, M. T.; ALVES, M. R. S.; MORAIS, M. H. F.; AZEVEDO, M. I.; TEIXEIRA, M. K. I.; ECCO, R.; BRANDÃO, S. T. Guia Prático para enfrentamento da Esporotricose Felina em Minas Gerais. **Revista V&Z Em Minas**, n. 137, p. 16-24, 2018.
- SCHUBACH, A.; BARROS, M. B. L.; WANKE, B. Epidemic sporotrichosis. **Curr. Opin. Infect. Dis.** v. 21, p. 129-132, 2008.
- SILVA, J. N.; PASSOS, S. R. L.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; OLIVEIRA, J. C.; FIGUEIREDO, A. B. F.; PEREIRA, S. A. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis. **Medical Mycology**, n. 53, p. 880-883, 2015.
- SILVA, M. B. T.; COSTA, M. M. M.; TORRES, C. C. S.; GALHARDO, M. C. G.; VALLE, A. C. F.; MAGALHÃES, M. A. F. V.; SABROZA, P. C.; OLIVEIRA, R. M. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1867-1869, 2012.
- KIDD, S.; HALLIDAY, C.; ALEXIOU, H.; ELLIS, D. **Sporothrix schenckii complex**. In: KIDD, S.; HALLIDAY, C.; ALEXIOU, H.; ELLIS, D. *Descriptions of medical fungi*. 3. ed. Adelaide: Newstyle Printing, 2016. p. 187-188.



CAPÍTULO II

UMA IMPORTANTE INFECÇÃO FÚNGICA EM FOCO: ASSOCIAÇÃO ENTRE ASPERGILOSE INVASIVA E O USO DE MACONHA

Afrânio Almeida Barroso Filho ¹
Larissa Ciarlini Varandas Sales ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A aspergilose invasiva (AI) é uma forma aguda de aspergilose, causada pela inalação de esporos de *Aspergillus spp.*, especialmente de *Aspergillus fumigatus*, que ocorre tipicamente em pacientes imunossuprimidos, podendo ser fatal se não tratada. De forma semelhante à epidemiologia global, no Brasil, as espécies de *Aspergillus* ocupam o segundo lugar entre os agentes de infecção fúngica mais prevalentes. Ainda assim, o conhecimento sobre a incidência de AI na população brasileira é bastante limitado, tendo em vista a deficiência de informações epidemiológicas, a difícil suspeita clínica em serviços não especializados e a escassez de estudos bem desenhados na literatura. Apesar de estar bem descrito que determinadas condições imunossupressoras são fator de risco para AI, exposições ambientais específicas e hábitos de vida, especialmente o uso de maconha, podem tornar alguns grupos populacionais mais suscetíveis a essa doença. Esta pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca da relação entre o consumo de maconha e o risco de desenvolver aspergilose invasiva. Para tal, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE, LILACS, *Web of Science*, *Science Direct* e EMBASE. Os estudos mostram que, na maioria das vezes, a *Cannabis* obtida ilegalmente está contaminada com espécies de *Aspergillus* e que os esporos são inalados facilmente pelo usuário. Dessa forma, é importante considerar os hábitos de vida na avaliação do paciente imunossuprimido, assim como considerar a aspergilose invasiva no diagnóstico diferencial de doenças respiratórias que ocorrem no contexto do uso de maconha, independentemente do estado imunológico do paciente.

Palavras-chave: Aspergilose invasiva. Cannabis. Hábito de fumar maconha.

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 150 milhões de pessoas no mundo tenham infecções fúngicas graves anualmente, resultando em mais de 1,6 milhão de mortes. Entretanto, mesmo diante da relevância epidemiológica e do impacto na qualidade de vida resultante das infecções causadas por fungos, estas ainda permanecem como um tema



de saúde pública frequentemente negligenciado pelas autoridades. Nesse contexto, a escassez de dados na maioria dos países, especialmente nos países em desenvolvimento, impossibilita uma análise precisa da prevalência e incidência global para cada infecção fúngica. Contudo, estimativas globais encontraram aproximadamente 250.000 casos de aspergilose invasiva entre cerca de 10 milhões de pessoas em risco anualmente (BONGOMIN et al., 2017).

Assim como em todo o mundo, no Brasil, o *Aspergillus spp.* ocupa o segundo lugar entre os agentes de infecção fúngica mais prevalentes, sendo responsável por 25% dos casos e ficando atrás apenas das espécies de *Candida*. Vale ressaltar que nenhuma das infecções fúngicas humanas está atualmente na lista de doenças oficialmente notificadas do país. Dessa forma, poucos dados epidemiológicos estão disponíveis, prejudicando o fornecimento de informações precisas sobre a carga da doença, uma vez que os diagnósticos são frequentemente perdidos, notavelmente os de aspergilose invasiva (GIACOMAZZI et al., 2016).

A aspergilose invasiva (AI) é uma forma aguda de aspergilose, causada pela inalação de esporos de *Aspergillus spp.*, especialmente de *Aspergillus fumigatus*. Embora a maioria das pessoas inale esses esporos constantemente todos os dias sem ser afetada, em indivíduos imunossuprimidos, a aspergilose se torna uma infecção fúngica oportunista, vindo a ser fatal caso não tratada, uma vez que o organismo não tem a capacidade esperada de reação contra o patógeno. Na AI, a aspergilose pode ser muito agressiva e se espalhar pelo pulmão rapidamente, podendo alcançar, inclusive, corrente sanguínea, cérebro, coração, fígado e rins (PATTERSON et al., 2016).

Ao longo dos anos, estudos vêm descrevendo a associação entre o desenvolvimento de aspergilose invasiva e o uso de maconha em vários pacientes imunossuprimidos (GARGANI; BISHOP; DENNING, 2011). Isso ocorre porque a planta da maconha (*Cannabis*, produz uma quantidade grande de umidade quando plantada e, especialmente, quando posta para secagem, uma vez que, durante esse tempo, a água previamente ligada às células torna-se disponível para os fungos à medida que a planta começa a se decompor (JOHNSON; MILLER, 2011). As pesquisas mostram que fungos são comumente encontrados na *Cannabis*, com destaque para os do gênero *Aspergillus*, que passam facilmente pela maconha contaminada que é fumada, favorecendo o desenvolvimento de aspergilose nos usuários, especialmente nos imunossuprimidos,



revelando que essa prevalência de contaminação é um risco para a saúde (LEVITZ; DIAMOND, 1991).

Embora os fatores de risco para a aspergilose invasiva em hospedeiros imunocomprometidos sejam bem descritos e associados ao estado de imunossupressão, há poucos estudos acerca dos efeitos do estilo de vida sobre o risco de AI na população em geral (SIPSAS; KONTOYIANNIS, 2008). Assim, a presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento da literatura acerca da relação entre o uso recreativo de maconha e o risco de se desenvolver aspergilose invasiva.

2. METODOLOGIA

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; MINAYO, 2015).

As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados bibliográficas: MEDLINE, via Pubmed; LILACS, via Portal BVS; *Web of Science*, *Science Direct* e EMBASE, via Portal CAPES acesso CAFé. Foram usados os seguintes descritores MeSH (Medical Subject Headings) e seus correspondentes DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “*Invasive Pulmonary Aspergillosis*”; “*Cannabis*”, “*Marijuana smoking*”; “*Marijuana abuse*”; “*Brazil*”. Na EMBASE, utilizou-se os seguintes descritores Emtree: “*Invasive aspergillosis*”; “*Cannabis*”; “*Brazil*”.

Os termos foram combinados utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” conforme a associação e o desfecho de interesse. Diante da escassez de estudos referentes ao contexto brasileiro, conduziu-se uma nova busca sem o descritor “Brazil”, que permitiu a recuperação de um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro da temática de interesse. Também foi realizada uma revisão manual da seção de referências dos artigos selecionados para leitura completa em busca de artigos de interesse utilizados pelos autores.

Foram incluídos artigos originais ou de revisão e capítulos de livro com abordagem concernente ao assunto, publicados entre os anos de 2011 e 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos os artigos cuja finalidade era



analisar apenas o uso medicinal da maconha e aqueles que não estavam disponíveis para leitura na íntegra. Produções que não atenderam aos critérios de seleção foram excluídas. Um número de 13 artigos foi obtido a partir de outras fontes de pesquisa e que atenderam aos critérios de inclusão foram também utilizados. Assim, 25 produções científicas foram selecionadas para compor esta revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Panorama epidemiológico da aspergilose invasiva

Aspergillus spp. são fungos ubíquos e seus conídios encontram-se em suspensão no ar ou acumulados em fontes ambientais, como: solo; elementos de decoração (plantas ornamentais, arranjos de flores); tapetes; cortinas; almofadas; detritos de planta; restos de comida e de água. Portanto, são inalados continuamente e frequentemente colonizam as superfícies corporais sem consequências clínicas. Porém, no caso de pessoas com alterações anatômicas ou imunológicas, a inalação pode ocasionar infecção (RUIZ-CAMPS et al., 2011).

A aspergilose invasiva (AI) é uma forma aguda de aspergilose, causada pela inalação de esporos de *Aspergillus spp.*, especialmente de *Aspergillus fumigatus*, que ocorre tipicamente em pacientes imunossuprimidos. Pode ser muito agressiva e se espalhar pelo pulmão rapidamente, podendo alcançar, inclusive, corrente sanguínea, cérebro, coração, fígado e rins. As principais manifestações clínicas são tosse (frequentemente com hemoptise), dor torácica pleurítica e respiração ofegante, quando se restringe aos pulmões, podendo evoluir para outras apresentações como calafrios, delírios e coágulos sanguíneos quando disseminada para outras partes do organismo. Seu diagnóstico geralmente se baseia na cultura fúngica e amostras teciduais histológicas, bem como no teste de antígeno de galactomanana no soro e lavado broncoalveolar. O uso de radiografia ou de tomografia computadorizada (TC) da área afetada pode, também, oferecer indícios para se estabelecer o diagnóstico. Seu tratamento é feito com o uso de antifúngicos e a causa da imunossupressão deve ser sanada sempre que possível (PATTERSON et al., 2016; MAERTENS et al., 2016).

A partir da década de 1990, observou-se um aumento na frequência de AI. As alterações na defesa do hospedeiro que favorecem o desenvolvimento dessa infecção



são principalmente três: neutropenia prolongada, deficiências na fagocitose e alterações na imunidade celular. Portanto, as condições de risco para IA são: pacientes neutropênicos (<500 neutrófilos / mm³ por mais de 10 dias), como aqueles que se submetem a quimioterapia para leucemia mieloide aguda ou síndrome mielodisplásica; transplante alogênico de células-tronco do sangue; transplantes de órgãos sólidos; doença granulomatosa crônica; câncer de pulmão; diabetes mellitus; entre outras causas de imunocomprometimento. Nos últimos anos, uma incidência crescente de infecções fúngicas invasivas foi documentada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), especialmente aqueles recebendo tratamento crônico com esteroides. Embora a incidência de AI em pacientes com DPOC ainda seja desconhecida, estudos recentes indicam que a presença de DPOC pode ser um fator de risco em até 20% dos casos. Esse percentual aumenta no caso de pacientes graves com doença respiratória não neoplásica, onde 42% dos casos de AI foram observados em pacientes com DPOC e, dessa forma, foi definido como um fator de risco independente (BONGOMIN et al., 2017; RUIZ-CAMPS et al., 2011).

O conhecimento sobre a incidência de doenças fúngicas no Brasil é limitado, tendo em vista a falta de sistemas de vigilância regulares, a ausência das infecções fúngicas na lista de doenças de notificação obrigatória, a suspeita clínica deficiente fora de unidades especializadas, o desempenho insatisfatório dos testes diagnósticos e os poucos estudos bem delineados publicados. Essa situação dificulta o registro de dados epidemiológicos e mascara a real incidência de infecções fúngicas invasivas, incluindo a aspergilose invasiva. A partir do cruzamento de dados governamentais oficiais com o número esperado de pacientes (extrapolados de dados da literatura e ajustados para a população brasileira), Giacomazzi et al. (2016) estimaram a carga de infecções fúngicas graves no Brasil, encontrando uma discrepância entre o número notificado ao Ministério da Saúde e sua ocorrência estimada na população geral. Com base nas condições imunossupressoras e no número de pacientes internados com DPOC, os autores estimaram a carga de AI em 8664 casos. Diante do impacto negativo em pacientes imunocomprometidos e da alta mortalidade, em parte pelas dificuldades no diagnóstico precoce e em parte devido às limitações terapêuticas, uma das estratégias mais adequadas é evitar que indivíduos com fatores de risco entrem em contato com os conídios de *Aspergillus* (RUIZ-CAMPS et al., 2011).



Não obstante, a evidente associação entre condições imunossupressoras e o risco de desenvolver AI, a população em geral também está em risco, particularmente como resultado de exposições ambientais específicas e práticas de estilo de vida. Muitas profissões e hobbies modernos aumentam a exposição aos fungos, fazendo com que alguns grupos populacionais estejam mais vulneráveis a esse tipo de infecção (SIPSAS; KONTOYIANNIS, 2008). A associação entre fumar maconha e desenvolver aspergilose invasiva foi descrita em vários relatos de caso em pacientes imunossuprimidos (SALAM; POZNIAK, 2017; CESCON et al., 2008; SZYPER-KRAVITZ et al., 2001; SUTTON; LUM; TORTI, 1986), mas também em pacientes imunocompetentes (ZAGA et al., 2020).

3.2. Panorama do uso recreativo de maconha

O relatório do Escritório Das Nações Unidas Sobre Drogas e Crime (UNODC) de 2020, estimou que 192 milhões de pessoas usaram *Cannabis* em 2018, o que corresponde a 3,9% da população mundial e torna a maconha a substância ilícita mais consumida globalmente. JUNGERMAN et al. (2010) estimaram a prevalência do uso de Cannabis em 12 meses para a população brasileira em 2,1%. Os autores admitem que algumas limitações do estudo, como: relevante não participação, informações sobre o uso baseadas em autorrelatos e método de coleta de dados por entrevista presencial, podem ter levado a uma prevalência subestimada. Além disso, o consumo de drogas parece estar relacionado às riquezas dos países e da sociedade. Logo, à medida que o Brasil manteve seu desenvolvimento e crescimento econômico, é provável que tenha ocorrido um aumento no consumo de maconha. Essa droga é derivada principalmente da secagem e prensagem da planta *Cannabis sativa*, que pode ser cultivada em vários climas, sendo cultivada geralmente dentro de casa. A *Cannabis* é consumida, mais comumente, fumada em um cigarro enrolado à mão ou através do uso de cachimbo d'água (bongo), podendo também ser adicionada à comida para ingestão (GATES; JAFFE; COPELAND, 2014).

3.3. Uso de maconha como fator de risco para aspergilose invasiva

Fumar maconha está associado à aspergilose pulmonar invasiva porque as folhas desta planta podem estar contaminadas por espécies de *Aspergillus* (SIPSAS; KONTOYIANNIS, 2008). Kagen (1981) demonstrou a presença de *Aspergillus* em 11 das 12 amostras de maconha analisadas. Ele também mostrou que os esporos passavam



facilmente através de cigarros contaminados e a maioria dos fumantes de maconha tinha precipitininas (anticorpos) contra *Aspergillus*. Quando o consumo da maconha é através da vaporização em vez do fumo, há redução do nível de toxinas inaladas devido à menor temperatura de combustão, porém favorece a inalação de uma carga ainda mais pesada de fungos termotolerantes, como o *Aspergillus spp.* (REMINGTON; FULLER; CHIU, 2015).

A contaminação das plantas de *Cannabis* tem sido alvo de estudos mais recentes. Houve testes de rotina com *Cannabis* cultivada para fins medicinais, nos Estados Unidos, após a descoberta de vários contaminantes invisíveis ao olho nu e mostrou-se que o *Aspergillus fumigatus* é prevalente em *Cannabis* cultivada em ambientes fechados (GATES; JAFFE; COPELAND, 2014). Johnson e Miller (2012) demonstraram o risco associado à exposição a plantas de maconha cultivadas em ambiente residencial fechado. A maioria das amostras (>90%) do teste de maconha seca mostrou evidência de crescimento de patógenos alergênicos e oportunistas, como *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, espécies de *Mucor* e várias espécies de *Penicillium*. O fungo dominante nas plantas secas foi o *Aspergillus fumigatus*. O trabalho revelou que o cultivo e a secagem das plantas de maconha contribuem com quantidades consideráveis de umidade para o ambiente interno, facilitando o crescimento de fungos saprofíticos. A maconha apresenta um risco muito maior de desenvolvimento de fungos durante o período de secagem após a colheita, pois a água previamente ligada às células torna-se disponível para os fungos à medida que a planta começa a se decompor. Assim, não apenas o consumo da maconha, mas também o seu cultivo e a sua manipulação podem propiciar infecções pelo *A. fumigatus*.

3.3.1. Pacientes imunossuprimidos

Apesar de não haver muitos estudos publicados, principalmente no Brasil, a literatura traz evidências de que existe associação entre fumar maconha e desenvolver AI, sendo o risco maior entre hospedeiros imunossuprimidos do que entre hospedeiros imunocompetentes. Esse grupo de risco corresponde a uma parcela significativa da população, visto que inclui pacientes infectados com HIV, pacientes com câncer recebendo quimioterapia, pacientes submetidos a transplante de órgão ou células-tronco, entre outras condições (SIPSAS; KONTOYIANNIS, 2008). Recomendações específicas, elaboradas por um painel de especialistas da Sociedade Espanhola de



Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica para prevenir infecções fúngicas invasivas causadas por fungos filamentosos, proibem a inalação de fumaça de maconha por esses pacientes (RUIZ-CAMPS et al., 2011).

Salam e Pozniak (2017) relatam o caso de uma paciente com HIV bem controlado que, após 1 mês de início do esquema terapêutico para tuberculose pulmonar, se apresenta à emergência com história de 2 dias de febre, hemoptise e sonolência. Exames de imagem mostravam novas lesões pulmonares (com regressão da lesão identificada no mês anterior) e múltiplas lesões cerebrais. A biópsia da lesão no lobo superior direito do pulmão revelou várias hifas fúngicas consistentes com *Aspergillus*. Apesar do tratamento com Anfotericina B, a paciente faleceu e, posteriormente, foi descoberto, por meio do relato de um parente, que ela tinha uma história de uso pesado de *Cannabis*. Os autores sugerem que a dexametasona provavelmente levou a um estado imunossupressor na paciente, apesar da infecção por HIV bem controlada, ocasionando infecção invasiva no contexto de exposição repetida ao *Aspergillus* por meio do uso regular de *Cannabis* contaminada. Levitz e Diamond (1991) ressaltam o uso de maconha para combater a anorexia e a perda de peso em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) nos EUA. Mesmo com a disponibilidade, sob prescrição, de tetrahidrocannabinol (THC) sintético oral, o ingrediente ativo da maconha, muitos pacientes optam por fumar maconha. Sabendo que a maior parte da maconha obtida ilegalmente está contaminada com espécies de *Aspergillus* e que os esporos passam facilmente através do fumo, os autores sugerem uma "esterilização" da maconha a uma temperatura mínima de 150°C por 15 minutos antes de consumir a fim de diminuir o risco de infecção.

Cescon et al. (2008) relatam o caso de um homem de 65 anos em acompanhamento oncológico após 2 anos da ressecção cirúrgica e tratamento quimioterápico de câncer colorretal, que apresentava uma história de tosse, febre e dispneia aos esforços há um mês. Nove meses antes o paciente havia sido diagnosticado com metástases pulmonar e pélvica e vinha fazendo ciclos de quimioterapia combinada. Foi prescrito moxifloxacina empírica para a suspeita de provável pneumonia bacteriana. Entretanto, o paciente apresentou cansaço progressivo, aumento da dispneia e hemoptise de pequeno volume, sendo levado ao pronto-socorro. A tomografia computadorizada de tórax revelou uma nova lesão cavitária no lobo inferior esquerdo



com opacidades em vidro fosco ao redor. Foi realizada aspiração da lesão com agulha fina guiada por TC e os exames microscópico e de amplificação do DNA pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) confirmaram a presença de *Aspergillus fumigatus* no aspirado. Foi administrado um curso de 3 meses de voriconazol, que resolveu o quadro. Esse paciente havia começado a fumar maconha para aliviar as náuseas induzidas pela quimioterapia 6 semanas antes da apresentação. Embora dados epidemiológicos detalhados sejam escassos, os autores ressaltam o fato de que a maconha é usada por pacientes com câncer e outras doenças crônicas para o alívio de sintomas, incluindo náusea, dor e caquexia.

Um outro exemplo dessa aplicação do uso da maconha é descrito no trabalho de Sutton, Lum e Torti (1986), com o caso de um homem de 60 anos com história de câncer de pulmão de pequenas células que fora admitido no hospital por perda de peso de 36 quilos, debilitação progressiva e lesões cutâneas sugestivas de herpes-zoster. O paciente não apresentava nenhuma queixa até 15 meses antes da admissão, quando uma radiografia de tórax de rotina revelou um nódulo no pulmão superior direito. Os exames de seguimento revelaram câncer de pulmão de pequenas células, limitado ao pulmão e a um linfonodo regional. Durante a quimioterapia, o paciente sentiu náuseas, vômitos e perda de peso, que foram refratários à terapia antiemética tradicional com proclorperazina. Após seis ciclos de quimioterapia, o paciente começou a fumar cerca de três a quatro cigarros de maconha por dia, que obtinha ilicitamente. O paciente continuou a usar maconha durante o restante de seus tratamentos. Na última admissão, ficou internado e evoluiu com febre e infiltrado pulmonar bilateral progressivo. O paciente morreu no dia 18 de internação. O exame *post-mortem* revelou pneumonia por aspergilose necrotizante do pulmão esquerdo.

Remington, Fuller e Chiu (2015) descrevem o caso de um homem de 29 anos com diabetes tipo I que dá entrada em hospital com história de falta de ar e dor no peito há uma semana, sem sintomas sistêmicos. O paciente relatou que já não se sentia bem há algum tempo, apresentando febres noturnas, suor e perda de peso, contudo, sem tosse, dor no peito e falta de ar antes dessa ida ao hospital. Ele revela que estava inalando maconha nos últimos 18 meses por meio de vaporizador, de forma medicinal para aliviar dor neuropática secundária à diabetes. Essa maconha era comprada sempre com o mesmo fornecedor. A TC de tórax mostrou um pneumotórax esquerdo e consolidação



do lobo inferior esquerdo com cavitação. Uma intervenção cirúrgica foi necessária para resolver o pneumotórax, que persistiu após drenagem de tórax. Aderências pleurais difusas foram encontradas, o que exigiu decorticação e uma ressecção em cunha do segmento superior do lobo inferior esquerdo. Amostras do tecido ressecionado mostraram *Aspergillus rugulosus*, confirmado por sequenciamento de DNA, enquanto amostras de líquido pleural revelaram *Aspergillus fumigatus*. Culturas de fungos de várias amostras da maconha do paciente apresentaram *Aspergillus versicolor* e *Aspergillus ochraceus*. O paciente recebeu tratamento com um curso de seis meses de voriconazol, tendo resolução radiológica e sintomática. Os autores salientam que pacientes com diabetes ou qualquer outro tipo de condição de imunossupressão devem ser avisados sobre o uso de maconha, haja vista a possibilidade de esta conter fungos; assim como os médicos devem considerar infecções fúngicas em seu diagnóstico diferencial de doenças pulmonares em pacientes com diabetes, em especial se usarem maconha.

Diferentemente dos casos anteriores, o consumo de maconha contaminada pode preceder a condição imunossupressora e desencadear aspergilose invasiva apenas na vigência de imunossupressão. Szyper-Kravitz et al. (2001) relatam o caso de um homem de 46 anos que foi hospitalizado por um quadro de febre, calafrios e tosse seca. Na admissão, ele apresentava um leucograma de 62.000 / ml com 81% de blastos. Seu exame físico estava normal, assim como sua radiografia de tórax. Iniciou antibioticoterapia de amplo espectro, durante a avaliação hematológica. Nos dias seguintes foi diagnosticado com leucemia mieloide aguda e instituída terapia de indução com idarrubicina, citosina arabinosídeo e etoposídeo com antibióticos. Sua condição piorou com febre aguda, calafrios, dispneia acentuada aos esforços, taquipneia e hipoxemia. As culturas repetidas de sangue e escarro foram negativas para bactérias e fungos. A TC de tórax revelou múltiplos infiltrados nodulares focais. Hipoxemia e trombocitopenia severa impossibilitaram procedimentos diagnósticos invasivos. Ao questionar sua família, ficou-se sabendo que antes de adoecer o paciente fumava, habitualmente, em “garrafa de narguilé”. O tabaco comum era misturado à maconha e à água da “garrafa de narguilé” era trocada a cada poucas semanas. A água e a mistura de fumo foram enviadas para culturas de bactérias, legionelas e fungos. Enquanto isso, foi iniciado o tratamento antifúngico empírico com anfotericina B em altas doses. A



resolução da febre e a melhora acentuada da hipoxemia ocorreram após 72 horas. A cultura do tabaco misturado revelou forte crescimento de espécies de *Aspergillus*. Nesse paciente, a apresentação precoce de aspergilose pulmonar invasiva sugere que ele já estava fortemente colonizado antes da manifestação de sua leucemia e de sua hospitalização. Assim, supõe-se que a fonte de colonização por *Aspergillus* em seu caso foi a mistura de tabaco e maconha, à qual ele foi exposto repetidamente. À medida que a leucemia se desenvolveu, ele ficou imunocomprometido com infestação dos pulmões, o que resultou na ocorrência precoce de aspergilose pulmonar.

3.3.2. Pacientes imunocompetentes

Embora a grande maioria dos trabalhos publicados descreva a relação entre maconha e aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, a presente revisão mostra que o risco não é exclusivo desse grupo. Zaga et al. (2020) relatam o primeiro caso de aspergilose pulmonar invasiva em um paciente imunocompetente exposto a grandes quantidades de maconha inalada. Trata-se de um homem de 51 anos com DPOC e enfisema pré-existente, que fumava cerca de 30 cigarros de maconha por dia, admitido com aumento de falta de ar aos esforços, fadiga, falta de apetite e perda de peso. Ele estava em tratamento com broncodilatador e azitromicina para prevenção de exacerbações. Não fez uso de prednisona. Após um curso de dez dias de cefixima oral, o paciente apresentou-se ao pronto-socorro com tosse produtiva e aumento da quantidade de expectoração amarela e profundamente cansado. Não apresentou alívio com o uso de salbutamol. A radiografia de tórax demonstrou uma nova opacidade no lobo superior direito com possível cavitacão. Dada a ausência de resposta à cefixima, o paciente foi internado no hospital, foi iniciada piperacilina/tazobactam e realizada TC de tórax, que demonstrou evidências de pneumonia necrotizante. Dada a persistente falta de melhora radiográfica e clínica, 5 dias depois, o paciente foi submetido a broncoscopia e lavado broncoalveolar. A cultura de lavado broncoalveolar para *Aspergillus fumigatus* foi positiva. Nenhuma outra fonte de *Aspergillus* além do consumo excessivo de maconha havia sido identificada no histórico profissional e doméstico. O estado imunológico do paciente era normal. Embora com doença pulmonar subjacente, ele não fazia uso de corticosteroides orais de manutenção. Foi iniciado tratamento para aspergilose pulmonar invasiva com voriconazol oral por três meses e o paciente conseguiu retornar ao nível basal de funcionalidade. Nesse período o paciente



interrompeu o uso de maconha. Os autores concluem que em consumidores de grandes quantidades de maconha e DPOC subjacente, a aspergilose pulmonar invasiva pode ser considerada no diagnóstico diferencial de pneumonia necrotizante. Ruiz-Camps et al. (2011) destacam que a presença de DPOC pode ser um fator de risco em até 20% dos casos de AI e esse percentual aumenta em pacientes graves com doença respiratória não neoplásica, permitindo, portanto, reconhecê-la como um fator de risco independente.

3.3.3. A maconha pode ter um efeito imunossupressor?

Fumar maconha pode predispor à infecção do trato respiratório inferior de pelo menos três maneiras. Primeiro, a destruição do epitélio ciliado nas grandes vias aéreas centrais e a hiperplasia associada de células epiteliais superficiais secretoras de muco, demonstrada em biópsias brônquicas de fumantes habituais de maconha, pode levar ao aumento da produção de muco em face da capacidade diminuída de depuração mucociliar devido à perda ciliar, fornecendo assim um substrato para organismos potencialmente patogênicos que colonizam o trato respiratório inferior (TASHKIN, 2018).

Em segundo lugar, os cannabinoides são conhecidos como moduladores imunológicos através dos receptores endocanabinoides, presentes em muitas vias do sistema imunológico: afetam o funcionamento dos macrófagos alveolares, suprimindo a fagocitose e comprometendo a atividade bactericida e fungicida; a produção de óxido nítrico pelos macrófagos, essencial para matar bactérias, também mostrou ser comprometida; além de macrófagos, os cannabinoides afetam o funcionamento de outras células imunológicas, como linfócitos B e T e células natural killer; ademais, essas substâncias podem alterar a expressão de muitas citocinas tais como interleucina (IL) - 6, IL-8, IL-10, IL12, fator de necrose tumoral-alfa e interferon-gama (TASHKIN, 2018; GATES; JAFFE; COPELAND, 2014).

Somado aos efeitos imunomoduladores já conhecidos dos cannabinoides, sabe-se que a fumaça da *Cannabis* contém uma composição de produtos químicos semelhante à encontrada no tabaco. A literatura descreve bem a predisposição de tabagistas para o desenvolvimento de infecções respiratórias. Fumar cigarro atua como um modificador do sistema imunológico por meio de vários mecanismos, afetando tanto as respostas inatas quanto as adaptativas, e alterando as imunidades humoral e mediada por células.



As propriedades imunossupressoras da fumaça provocam alteração da depuração mucociliar, redução da atividade de apresentação de抗ígenos, diminuição das imunoglobulinas circulantes, redução da atividade das células T, ativação crônica de neutrófilos e inibição de citocinas inflamatórias. Além disso, a exposição crônica das vias aéreas às toxinas da fumaça gera uma série de radicais livres e espécies reativas de oxigênio, que resulta não apenas em morte e dano celular, mas também na falha em ativar os mecanismos de sinalização intracelular críticos que iniciam os mecanismos de defesa do indivíduo. A consequência é a disfunção desses vários tipos de células com predisposição à infecção respiratória (FELDMAN; ANDERSON, 2013; POURBAIX et al., 2020).

A semelhança na composição química entre a fumaça da *Cannabis* e do tabaco pode resultar na hipótese de que o consumo elevado de maconha teria um efeito imunossupressor correspondente ao do tabagismo, além do efeito relacionado aos canabinoides, se tornando um fator de risco importante mesmo na ausência de uma doença subjacente. Corrin e Nicholson (2011) observaram que os efeitos de curto prazo da exposição à fumaça da maconha são: inflamação e metaplasia escamosa, demonstradas na biópsia brônquica; e aumento do número de células (predominantemente de macrófagos), identificado no lavado broncoalveolar. Essas mudanças são virtualmente idênticas aos efeitos da fumaça do tabaco e, portanto, as alterações subsequentes podem seguir de forma semelhante: com o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer de pulmão. Essas duas patologias, quando associadas ao uso de maconha, potencializam o risco de aspergilose invasiva.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Importantes desafios permanecem no campo das infecções fúngicas, incluindo o desenvolvimento de um sistema de vigilância para notificar essas doenças na população geral e de alto risco, visto que a ausência de dados precisos sobre a incidência de infecções fúngicas graves, tal como a aspergilose invasiva, no Brasil, pode levar autoridades governamentais a excluir tais doenças de seu plano de prioridades de assistência à saúde, prejudicando uma parcela significativa de indivíduos que apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade associadas a tais doenças. Sabendo do impacto da aspergilose invasiva na população em geral e, sobretudo, nos pacientes



imunocomprometidos, em parte como consequência das dificuldades no diagnóstico precoce, uma das estratégias mais adequadas é evitar que os grupos populacionais com fatores de risco entrem em contato com os conídios de *Aspergillus*. Entre as maneiras de prevenir e/ou detectar essa exposição, deve-se ressaltar a importância de considerar os hábitos e o estilo de vida na avaliação do paciente, particularmente o uso de maconha, seja pelo fumo, seja pela inalação do vapor; tendo em vista a prevalência desse fungo na planta *Cannabis*. Da mesma forma, a aspergilose invasiva deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doenças respiratórias que ocorrem no contexto do uso de maconha, independentemente do estado imunológico do paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Doutora Tatiana Bachur, que, como uma entusiasta da produção científica, nos encoraja e nos incentiva a sair da zona de conforto no meio acadêmico, a fim de contribuir para a construção de conhecimento, e confere todo o suporte necessário para que isso aconteça.

REFERÊNCIAS

- BONGOMIN, F. et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *Journal of fungi*, [S.I.], v. 3, n. 4, p. 57, 2017. DOI: 10.3390/jof3040057. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/57>. Acesso em: 4 de mar. de 2021
- CESCON, D. W. et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with marijuana use in a man with colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*, [S.I.], v. 26, n. 13, p. 2214-2215, 2008. DOI: 10.1080/24745332.2020.1777597. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24745332.2020.1777597>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.
- CORRIN, B.; NICHOLSON, A. G. Occupational, environmental and iatrogenic lung disease. *Pathology of the Lungs*, [S.I.], p. 327-399, 2011. DOI: 10.1016/B978-0-7020-3369-8.00007-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170212/>. Acesso em: 4 de mar. de 2021.
- FELDMAN, C.; ANDERSON, R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *Journal of Infection*, [S.I.], v. 67, n. 3, p. 169-184, 2013. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.05.004. Disponível em:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445313001291>.
Acesso em: 4 de mar. de 2021.

GARGANI, Y.; BISHOP, P.; DENNING, D. W. Too many mouldy joints–marijuana and chronic pulmonary aspergillosis. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, [S.I.], v. 3, n. 1, p 2011. DOI: 10.4084/MJHID.2011.005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103256/>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.

GATES, P.; JAFFE, A.; COPELAND, J. Cannabis smoking and respiratory health: consideration of the literature. **Respirology**, [S.I.], v. 19, n. 5, p. 655-662, 2014. DOI: 10.1111/resp.12298. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.12298>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.

GIACOMAZZI, J. et al. The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, [S.I.], v. 59, n. 3, p. 145-150, 2016. DOI: 10.1111/myc.12427. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.12427>. Acesso em: 4 de mar. de 2021

JOHNSON, L. I.; MILLER, J. D. Consequences of large-scale production of marijuana in residential buildings. **Indoor and Built Environment**, [S.I.], v. 21, n. 4, p. 595-600, 2012. DOI: 10.1177/1420326X11411954. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1420326X11411954>. Acesso em: 3 de mar. de 2021.

JUNGERMAN, F. S. et al. Prevalence of Cannabis use in Brazil: data from the I Brazilian National Alcohol Survey (BNAS). **Addictive behaviors**, [S.I.], v. 35, n. 3, p. 190-193, 2010. DOI: 10.1016/j.addbeh.2009.09.022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306460309002639>. Acesso em: 4 de mar. de 2021.

KAGEN, S. L. Aspergillus: an inhalable contaminant of marihuana. **The New England journal of medicine**, [S.I.], v. 304, n. 8, p. 483-484, 1981. DOI: 10.1056/NEJM198102193040812. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198102193040812>. Acesso em: 3 de mar. de 2021.

LEVI, M. E. et al. Marijuana use in transplantation: a call for clarity. **Clinical transplantation**, [S.I.], v. 33, n. 2, p. e13456, 2019. DOI: 10.1111/ctr.13456. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ctr.13456>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.

LEVITZ, S. M.; DIAMOND, R. D. Aspergillosis and marijuana. **Annals of internal medicine**, [S.I.], v. 115, n. 7, p. 578-579, 1991. DOI: 10.7326/0003-4819-115-7-578_2. Disponível em: https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-115-7-578_2. Acesso em: 3 de mar. de 2021.



MAERTENS, J. A. et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, [s. l.] v. 387, n. 10020, p. 760-769, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26684607/>. Acesso em: 6 de mar. de 2021.

PATTERSON, T. F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, [s. l.] v. 63, n. 4, p. 1-60, 2016. DOI: 10.1093/cid/ciw326 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967602/>. Acesso em: 6 de mar. de 2021.

POURBAIX, A. et al. Smoking as a risk factor of invasive fungal disease: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 71, n. 4, p. 1106-1119, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa001. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/71/4/1106/5695974?login=true>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.

REMINGTON, T. L.; FULLER, J.; CHIU, I. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in a patient with diabetes and marijuana use. *CMAJ*, [s.l.], v. 187, n. 17, p. 1305-1308, 2015. DOI: 10.1503/cmaj.141412. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/187/17/1305.short>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.

RUIZ-CAMPS, I. et al. Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Clinical Microbiology and Infection*, [s.l.], v. 17, p. 1-24, 2011. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03477.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-0691.2011.03477.x>. Acesso em: 4 de mar. de 2021.

SALAM, A. P.; POZNIAK, A. L. Disseminated aspergillosis in an HIV-positive Cannabis user taking steroid treatment. *The Lancet Infectious Diseases*, [s.l.], v. 17, n. 8, p. 882, 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30438-3. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(17\)30438-3/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(17)30438-3/fulltext). Acesso em: 2 de mar. de 2021.

SIPSAS, N. V.; KONTOYIANNIS, D. P. Occupation, lifestyle, diet, and invasive fungal infections. *Infection*, [s.l.], v. 36, n. 6, p. 515, 2008. DOI: 10.1007/s15010-008-8129-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-008-8129-5>. Acesso em: 4 de mar. de 2021.

SUTTON, S.; LUM, B. L.; TORTI, Frank M. Possible risk of invasive pulmonary aspergillosis with marijuana use during chemotherapy for small cell lung cancer. *Drug intelligence & clinical pharmacy*, [s.l.], v. 20, n. 4, p. 289-291, 1986. DOI: 10.1177/106002808602000416. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/106002808602000416>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.



SZYPER-KRAVITZ, M. et al. Early invasive pulmonary aspergillosis in a leukemia patient linked to aspergillus contaminated marijuana smoking. **Leukemia & lymphoma**, [S.I.], v. 42, n. 6, p. 1433-1437, 2001. DOI: 10.3109/10428190109097776. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428190109097776>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.

TAQUETTE, S.; MINAYO, M.C. Análise de estudos qualitativos conduzidos por médicos publicados em periódicos científicos brasileiros entre 2004 e 2013. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [S.I.], v. 26, p. 417-434, 2016. DOI: 10.1590/S0103-73312016000200005. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/physis/v26n2/0103-7331-physis-26-02-00417.pdf>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.

TASHKIN, D. P. Marijuana and lung disease. **Chest**, [S.I.], v. 154, n. 3, p. 653-663, 2018. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369218307426>. Acesso em: 3 de mar. de 2021.

UNODC. World Drug Report 2020: Drug use and health consequences. UNITED NATIONS PUBLICATIONS: United Nations, 2020. Disponível em: https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_2.pdf. Acesso em: 4 de mar. de 2021.

ZAGÀ, V. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent, heavy smoker of marijuana with emphysema and chronic obstructive pulmonary disease. **Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine**, [S.I.], p. 1-4, 2020. DOI: 10.1080/24745332.2020.1777597. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/ref/10.1080/24745332.2020.1777597?scroll=top>. Acesso em: 2 de mar. de 2021.



CAPÍTULO III

A INFLUÊNCIA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA NA GÊNESE DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Jorge Luiz de Brito de Souza ¹

Amanda Colaço Moraes Teixeira ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, cuja transmissão ao ser humano se dá pela ingestão de água e alimentos contaminados com oocistos do parasita presentes em fezes de felídeos, pela ingestão de cistos presentes em carnes cruas ou mal cozidas e, ainda, através da via transplacentária ou contato com líquidos orgânicos contendo taquizoítos do protozoário. Possui alta soroprevalência mundial e sua transmissão congênita pode evoluir com morte neonatal dependendo do período da gravidez. Já o transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado, principalmente, pelos déficits de comunicação e interação social do indivíduo, tendo múltiplas etiologias, inclusive por influência de infecções maternas durante a gestação e transmissão congênita de microrganismos. O objetivo desta pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento na literatura vigente acerca da influência da toxoplasmose congênita na gênese do transtorno do espectro autista. Estudos têm demonstrado a associação da infecção por diversos microrganismos com a ocorrência de distúrbios neuropsiquiátricos, inclusive o TEA. A infecção congênita por *Toxoplasma gondii* tem sido implicada de maneira que este suposto mecanismo tem suscitado pesquisas em torno desta temática extremamente relevante, especialmente para países tropicais e em desenvolvimento, a exemplo do Brasil, no qual a toxoplasmose é altamente prevalente.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*. Transtorno do espectro autista. Neuroinflamação.

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção parasitária de alta prevalência sorológica mundial (80-90%) cujo agente etiológico é o protozoário coccídio *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular obrigatório. Embora a infecção possa ser benigna e assintomática em grande parte dos casos, a ocorrência do parasita em gestantes pode resultar em comprometimento do desenvolvimento fetal, configurando a toxoplasmose



congênita. A transmissão vertical de *T. gondii* pode ocorrer quando a mãe adquire a infecção durante a gravidez (infecção aguda) ou quando há reativação de uma infecção adquirida anteriormente. No primeiro caso, a transmissão ao feto pode ocorrer por meio da via transplacentária com a passagem de taquizoítos do parasita; no segundo caso, ocorre durante o parto vaginal, por intermédio das formas bradizoítas do parasita, provenientes de cistos teciduais de infecção crônica latente. (HAMPTON, 2015; ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012)

As implicações fetais mais prejudiciais da doença congênita surgem quando toxoplasmose ocorre no início da gravidez, geralmente no primeiro trimestre, e incluem aborto espontâneo, natimortalidade e/ou sequelas neurológicas graves no recém-nascido. A tríade coriorretinite, hidrocefalia e calcificações cerebrais são características da toxoplasmose congênita. Implicações neurológicas são extensas devido à hidrocefalia e às calcificações intracerebrais. A toxoplasmose crônica ocorre quando bradizoítos do parasita ocupam formações císticas que permanecem alojadas em tecidos como cérebro, músculos esqueléticos e outros tecidos, o que pode manter a infecção ao longo da vida do hospedeiro. No caso de gestantes, havendo imunossupressão, esta infecção latente pode ser reativada e implicar na transmissão congênita. (HAMPTON, 2015)

O transtorno do espectro autista (TEA), comumente conhecido como autismo, é definido como uma desordem manifestada por déficits persistentes na interação social e na comunicação, déficits no desenvolvimento, compreensão e manutenção de relacionamentos, bem como interesses anormais e fixos e comportamentos repetitivos (APA 2013). Estima-se que 1-2% das crianças em todo o mundo se encontram no espectro do autismo, com aproximadamente 52 milhões de indivíduos autistas em todo o mundo, sendo de 4-5 vezes mais prevalente nos indivíduos do sexo masculino (BAXTER et al., 2015; LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2014). As causas para o desenvolvimento do TEA ainda não estão totalmente elucidadas; no entanto, a neuroinflamação no feto, que pode ser consequência da infecção materna por diferentes patógenos como vírus, bactérias e protozoários, pode estar relacionada a transtornos do neurodesenvolvimento, tal como já descrito para esquizofrenia e TEA. (ABIB et al., 2018; BILBO et al., 2018; BROWN, 2012; PRANDOTA, 2010b; BRANSFIELD, 2009).



Neste contexto, o objetivo desta pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento na literatura vigente acerca da influência da toxoplasmose congênita na gênese do transtorno do espectro autista.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica conduzida a partir de buscas nas bases de dados MEDLINE e LILACS com a utilização dos descritores e suas combinações: *"Toxoplasma gondii"*, *"toxoplasmose, congenital"*, *"autismo spectrum disorder"* e *"autistic disorder"*, a partir da qual foram selecionados artigos científicos cujo conteúdo abordasse a relação entre a toxoplasmose congênita e o transtorno do espectro autista.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. A toxoplasmose congênita

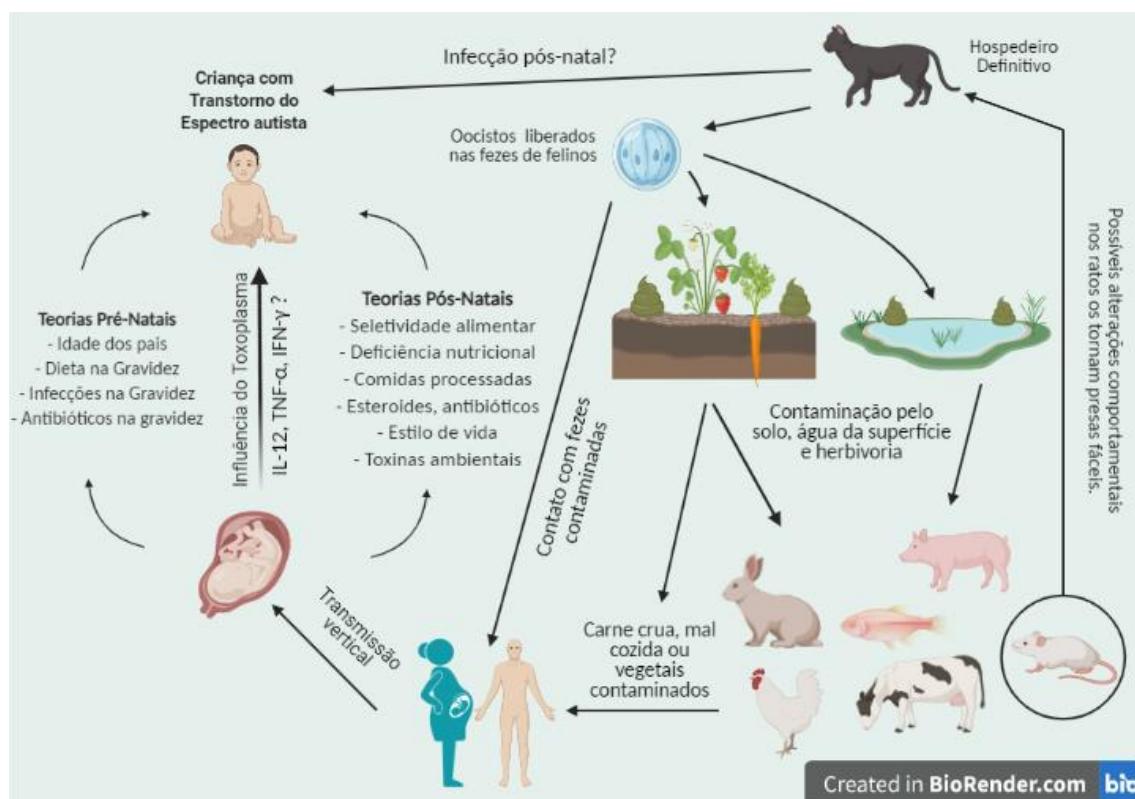
A toxoplasmose consiste em uma infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, pertencente ao Supergrupo Chromoalveolata, Grupo Alveolata e Subgrupo Apicomplexa (BENSON et al., 2009). O ciclo de vida deste protozoário inclui reprodução sexuada, que ocorre em felídeos - hospedeiros definitivos -, e assexuada, a qual se processa em hospedeiros intermediários, a exemplo de mamíferos, como o ser humano, e aves. Embora a prevalência sorológica mundial seja elevada (em torno de 80 a 90%), a infecção é benigna e assintomática na grande maioria dos casos. No entanto, a forma congênita é particularmente grave podendo levar à ocorrência de aborto, comprometimento do desenvolvimento fetal e nascimento de bebês com sequelas (HAMPTON, 2015).

Localizações geográficas com altas prevalências sorológicas de toxoplasmose, como na América Latina e países tropicais da África, têm as elevadas taxas de infecção possivelmente relacionadas aos hábitos culturais de consumo de carne crua ou malcozida, considerados a maior fonte de infecção em países do Ocidente (ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012). Jones e colaboradores (2009) relacionam três principais fatores à infecção primária por toxoplasmose nos Estados Unidos: o consumo de água e alimentos contaminados – especialmente carne crua ou malpassada; a presença de

oocistos em fezes de felídeos; e a contaminação do solo com estas fezes contendo oocistos. Assim, condições ambientais, aspectos culturais e hábitos alimentares são importantes fatores que influenciam o estilo de vida materno e o risco potencial de infecção primária (HAMPTON, 2015).

O ciclo de vida do *Toxoplasma gondii* e os mecanismos de transmissão estão representados na Figura 1.

Figura 1 – Modelo de Transmissão da Toxoplasmose e teorias associadas ao desenvolvimento do transtorno do espectro autista



Fonte: Autoria própria, por meio do site BioRender.com

O primeiro estudo da genotipagem de isolados de *T. gondii* obtidos de amostras de sangue de recém-nascidos com toxoplasmose congênita no Brasil foi realizado por Carneiro e colaboradores (2013) e revelou uma diversidade genotípica, a partir da qual as cepas encontradas foram classificadas em virulentas, não virulentas ou avirulentas para camundongos. Especula-se que estes isolados também possam ser virulentos para os seres humanos. No entanto, existem dados muito limitados sobre as cepas de *T.*



gondii na infecção humana, não existindo confirmação sobre a associação entre genótipos de parasitas e fenótipos de doença (CARNEIRO et al., 2013).

A transmissão materna de *T. gondii* ao feto ocorre, entre outras possíveis formas, quando a gestante adquire a infecção durante a gravidez vigente – infecção primária aguda materna. Dessa maneira, os taquizoítos podem, durante sua disseminação, colonizar o tecido placentário, o que acontece em cerca de 30% dos casos. A transmissão vertical pode, então, ocorrer pela via transplacentária ou durante o parto vaginal. A toxoplasmose congênita é identificada quando o feto se encontra infectado com bradizoítos. Mães que foram infectadas anteriormente à gravidez correm menor risco de transmissão para o feto. No entanto, recomenda-se que a concepção ocorra pelo menos seis meses após a infecção inicial. Mais raramente, casos de segunda infecção congênita de irmãos são relatados a partir de gestantes que apresentam imunocomprometimento durante a gravidez, tal como a AIDS, ou que realizam tratamento a longo prazo com corticosteroides. Nestas condições de imunossupressão, pode ocorrer uma reativação da doença, que se torna ativa e, assim, favorecendo a infecção congênita (MARTYNOWICZ et al., 2019; HAMPTON, 2015; ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

A infecção aguda materna por *T. gondii* durante a gravidez acarreta efeitos negativos sobre o desenvolvimento fetal. As manifestações da infecção congênita variam desde a prematuridade até a morte perinatal ou pode resultar em graves alterações cerebrais e oculares no feto em desenvolvimento. A tríade coriorretinite, hidrocefalia e calcificações cerebrais caracteriza toxoplasmose congênita ativa. No entanto, a maioria das crianças desenvolve manifestações tardias meses após o parto, como convulsões, retardo mental e disfunção motora ou cerebelar (HAMPTON, 2015).

As manifestações da toxoplasmose congênita dependem, dentre outros fatores, do período gestacional em que ocorreu a infecção aguda materna. A transmissão em idade gestacional precoce correlaciona-se a uma condição fetal e um prognóstico piores. Implicações graves da transmissão da toxoplasmose no primeiro trimestre incluem aborto espontâneo, natimortalidade e/ou sequelas neurológicas graves no recém-nascido, enquanto as infecções em momentos posteriores da gestação causam sintomas menos graves. Inversamente, o risco de infecção aumenta com o tempo de gestação (SCHLÜTER; BARRAGAN, 2019; HAMPTON, 2015).



Algumas crianças expostas a *T. gondii* no útero permanecem assintomáticas até mais tarde, em idade escolar, quando então, podem apresentar manifestações que incluem desenvolvimento motor atrasado e disfunção intelectual (KANKOVA et al., 2012; BERREBI et al., 2010). Assim, a infecção fetal por *T. gondii* altera significativamente o desenvolvimento do cérebro, tornando-se sintomática durante a vida pós-natal, quando se manifesta de formas diversas, desde a primeira infância até a idade escolar (SPANN et al., 2017; GRETHER et al., 2016; KANKOVA et al., 2012; BERREBI et al., 2010).

Um fato curioso é que, em países industrializados, há uma tendência de decréscimo na soroprevalência de toxoplasmose, o que se converte em consequências para o risco de aquisição do Toxoplasma durante a gravidez. Isso ocorre, pois esta redução na soroprevalência aumenta a proporção de mulheres suscetíveis à primeira exposição, e, concomitantemente, de fetos infectados (ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

3.2. O transtorno do espectro autista

O transtorno do espectro autista (TEA) representa um conjunto de desordens do neurodesenvolvimento, manifestada por déficits persistentes na interação social, na comunicação, no desenvolvimento, na compreensão e na manutenção de relacionamentos, bem como por presença de interesses anormais e fixos e comportamento repetitivo (APA, 2013). Trata-se de um fenômeno global: estima-se que 1-2% das crianças em todo o mundo se encontram no espectro do autismo, com aproximadamente 52 milhões de indivíduos autistas em todo o mundo, sendo de 4-5 vezes mais prevalente nos indivíduos do sexo masculino (BAXTER et al., 2015; LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2014). Indivíduos com TEA possuem perfis cognitivos atípicos, como cognição e percepção social comprometidas, dificuldade de comunicação, processamento prejudicado da informação e comportamentos repetitivos e estereotipados. Esses perfis são decorrentes do desenvolvimento atípico do Sistema Nervoso Central (SNC), ocasionado por fatores genéticos e ambientais (LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2014).

Normalmente, o primeiro sintoma manifestado no transtorno é a dificuldade de comunicação, com retardo ou uso anormal da linguagem na idade de 18 a 24 meses. A



criança pode ser muda, ou, nos casos em que se comunica verbalmente, exibir ecolalia com a repetição de palavras ou frases pronunciadas previamente pelo adulto. Além disso, as crianças no espectro apresentam dificuldade na entonação da voz, tendo inabilidade para iniciar ou manter um diálogo com os pares. Por fim, muitos pacientes apresentam, usualmente, comorbidades associadas, tais como distúrbios do sono, problemas gastrointestinais, comportamentais e psiquiátricos (HARRINGTON; ALLEN, 2014).

Comportamentos repetitivos e estereotipados também são característicos das crianças autistas, tais como enfileirar brinquedos e lançar objetos. O apego à rotina é característico, com resistência às mudanças, apresentando a necessidade de fazer a mesma rota ou comer o mesmo alimento em todas as refeições, por exemplo. Muitas vezes, apresentam hiper ou hiporresponsividade a estímulos sensoriais, como sensibilidade exagerada ao barulho e indiferença aparente à temperatura e dor, respectivamente (HARRINGTON; ALLEN, 2014).

Além do impacto na qualidade de vida da criança, o TEA representa significativo impacto na vida dos familiares, tanto por desconhecimento acerca do transtorno, como pela necessidade de acompanhamento mais frequente da criança para o seu desenvolvimento. Para os pais, a notícia de ter um filho autista causa aflição, angústia e mudança na rotina de vida diária, causando sobrecarga emocional e financeira. A família passa por uma sequência de estágios após o diagnóstico: impacto, negação, luto, enfoque externo e encerramento, as quais estão associadas a sentimentos difíceis e conflituosos (PINTO et al., 2016).

A patogênese do autismo permanece obscura, sendo alvo de intensas pesquisas, em que várias teorias procuram explicar o desenvolvimento do transtorno, como ilustra a Figura 1. Fatores genéticos e ambientais estão implicados na fisiopatologia, caracterizando uma etiologia multifatorial. A maior exposição do feto a mediadores inflamatórios é uma das teorias mais aceitas atualmente. As teorias mais modernas acerca do desenvolvimento do TEA sugerem o papel do comprometimento na conectividade e migração neural, desbalanço entre atividade neural excitatória e inibitória, dano na sinaptogênese e neuroinflamação (YENKOYAN et al, 2017).



3.3. Toxoplasmose congênita, neuroinflamação e transtornos do neurodesenvolvimento esquizofrenia e autismo

Diferentes mecanismos são propostos para justificar a etiologia dos transtornos neuropsiquiátricos e alterações comportamentais na vigência de infecção por *T. gondii*, incluindo alterações hormonais (aumento da testosterona – condição esta que originou uma das teorias que procura justificar o maior número de casos de autismo em meninos do que em meninas), diminuição de triptofano, aumento de ácido quinurênico e várias alterações imunológicas (FUGLEWICZ, 2017; ABDOLI; DALIMI, 2014; PRADONTA, 2011). A infecção por *T. gondii* também induz anormalidades diferentes em regiões do cérebro (por exemplo, hipocampo e amígdala) relacionadas à etiologia de vários distúrbios neuropsiquiátricos como a esquizofrenia e o autismo (FUGLEWICZ, 2017; ABDOLI; DALIMI, 2014). O parasita é reconhecidamente neurotrópico e capaz de infectar neurônios e células da glia (YOLKEN; TORREY, 2008). Sabe-se também que citocinas desempenham um papel importante na regulação da replicação de *T. gondii* no sistema nervoso central, com estudos indicando que IFN-gama, TNF-alfa, IL-1 e IL-6 podem controlar o crescimento de *T. gondii* no cérebro via ativação de micróglia (ESTATO et al., 2018; PRANDOTA, 2010b;).

Em modelos murinos, observa-se a produção persistente de várias citocinas pró-inflamatórias na toxoplasmose crônica; ao mesmo tempo, a neuroinflamação associada à superprodução contínua dessas biomoléculas também tem sido descrita em pacientes com transtorno do espectro autista (MONNET-TSCHUDI et al., 2011; PRANDOTA, 2010b). Assim, é possível que a toxoplasmose materna, com produção de citocinas que podem levar à neuroinflamação fetal, e a forma congênita desta infecção, cuja presença do parasita no próprio feto pode induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, possam estar relacionadas ao desenvolvimento do TEA ou à exacerbação de suas manifestações.

O fator de risco de infecções maternas para desenvolvimento do transtorno do espectro autista na prole está sendo estudado atualmente em camundongos, ratos e, menos comumente, em primatas. Os experimentos consistem em infectar a mãe com algum agente infeccioso (vírus, bactérias ou protozoários) ou simplesmente ativar seu sistema imunológico na ausência de patógenos (PETTERSON, 2011). O modelo



experimental para estudo do TEA através de desafios imunes neonatais com lipopolissacarídeo (LPS) simula a infecção bacteriana materna humana no terceiro período gestacional e tem sido utilizado para o esclarecimento de vários parâmetros relacionados ao TEA. A partir deste modelo, é possível induzir o comportamento autístico na prole para estudos comportamentais e verificar possíveis alterações no padrão de citocinas e da histopatologia de áreas cerebrais a partir da neuroinflamação induzida por LPS (CUSTÓDIO et al., 2018; SEMPLE et al., 2014; PETTERSON, 2011).

Em estudo com verificação de anticorpos IgM para *Toxoplasma gondii* em bebês com até 18 dias de vida, a frequência relatada no Brasil de Toxoplasmose Congênita mostrou-se ser de 1 a cada 3000 Nascimentos, uma elevada prevalência quando comparada com outras regiões como Massachussets (1/10000 nascimentos) (NETO, 2000). Ademais, a soroprevalência de *T. gondii* materna está entre 31%-90% em diferentes regiões, sugerindo uma alta susceptibilidade à infecção fetal por toxoplasma. Um estudo realizado em Sergipe teve prevalência semelhante (1 caso confirmado/2500 nascimentos), porém um pouco maior do que a previamente citada, o que mostra a necessidade de mais estudos compreendendo a região Nordeste, a fim de identificá-la como possível foco importante deste tipo de transmissão. Já em se tratando do transtorno do espectro autista, dados epidemiológicos mundiais identificam uma alta prevalência para o autismo (1 caso a cada 88 nascidos vivos). No Brasil, em 2010, foi estimado que cerca de aproximadamente 500.000 indivíduos têm autismo, um número que pode ter aumentado vigorosamente ao longo dos anos (GOMES, 2015; INAGAKI et al., 2012; NETO, 2000;).

Os autores Yolken e Torrey (2008) relatam a associação entre a infecção por *Toxoplasma gondii* e esquizofrenia, a qual teve sua primeira descrição em 1953. No entanto, o mecanismo neurobiológico pelo qual o *T. gondii* causa sintomas psiquiátricos e exerce seu efeito sobre o comportamento humano ainda vem sendo estudado (WANG et al, 2019). Uma possibilidade é um efeito direto do parasita sobre os neurônios e/ou glia ou, ainda, a neuroinflamação decorrente da infecção pelo protozoário (PRANDOTA, 2010b; YOLKEN; TORREY, 2008).

Até o presente momento, nenhum estudo clínico ligou especificamente o TEA à toxoplasmose. No entanto, Prandota (2010b) sugeriu que pacientes com autismo devem ser testados para toxoplasmose, com base na hipótese de que o desenvolvimento de



TEA é desencadeado por várias doenças maternas e/ou fatores ambientais e associados à neuroinflamação crônica, aumento da peroxidação lipídica e estresse oxidativo. Assim, alterações neuropatológicas e características clínicas do autismo são observadas em doenças congênitas e crônicas como a toxoplasmose cerebral, de modo que o desenvolvimento do autismo pode ocorrer na vigência de toxoplasmose latente (PRANDOTA, 2010b).

3.4. Infecções, citocinas e TEA

A ocorrência de infecções e doenças autoimunes na gestação pode estar relacionada ao maior risco para desenvolvimento de autismo na criança, em que a passagem transplacentária de citocinas seria responsável pela ativação do sistema imune fetal, neuroinflamação e consequente alteração na formação do sistema nervoso central e sinaptogênese (MADORE et al., 2016). A neuroinflamação no feto pode ser consequência da infecção materna a diferentes patógenos como vírus, bactérias e protozoários, podendo estar relacionada a transtornos do neurodesenvolvimento, tal como já descrito para esquizofrenia e TEA (ABIB et al., 2018; JIANG et al., 2016; BROWN, 2012; PRANDOTA, 2010b).

Como já citado, a neuroinflamação está envolvida no desenvolvimento e persistência de anormalidades comportamentais e neurológicas relacionadas ao autismo. Ativação microglial tem sido observada nos pacientes autistas in vivo e post mortem (SUZUKI et al., 2013; ONORE et al., 2012). Adicionalmente, estes pacientes apresentam alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, com o influxo de células do sistema imune inato e adaptativo para o encéfalo (ONORE et al., 2012). A ativação imune sistêmica também é observada com a expressão elevada de citocinas pró-inflamatórias no soro, tais como interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12 e IL-17 (GOINES et al., 2013). Um aumento do percentual de células pró-inflamatórias Th1 e Th17 é observado no cérebro e na circulação dos pacientes (LUCHINA et al., 2014; DIPASQUALE et al., 2017). É importante citar que a microbiota intestinal também se relaciona a distúrbios cerebrais, pelo fato de modular a resposta imune do hospedeiro, de forma que alterações em sua composição podem gerar quadros que se assemelham à infecção por *T. gondii*, dada sua atuação no trato gastrointestinal como mecanismo de infecção, por exemplo. A microbiota patogênica é capaz de estimular a secreção de citocinas pró-



inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-18) por células epiteliais, dendríticas e macrófagos intestinais (LI, 2016).

A infecção dos monócitos pela forma taquizoíta do *T. gondii* induz fortemente respostas imunes inatas, como a produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando em ativação das respostas imunes adaptativas a partir das células B e T. No entanto, a resposta imune celular induz a transformação da forma taquizoíta em bradizoíta (que cresce lentamente e evade da resposta imune). Os macrófagos humanos infectados pelo parasito produzem citocinas inflamatórias, especialmente a IL-12, estimulados a partir das vias de sinalização por diversos Receptores de Células T (RCT) no organismo humano. O intestino é o sítio primário de infecção por *T. gondii* e é responsável, por meio das Células Linfoides Inatas (CLIs), pela produção de citocinas, especialmente o IFN-γ e o TNF-α. Muitas outras, como a IL-1β e a IL-12 já citada, são produzidas após sua infecção. Essa proliferação estimula a resposta de das células T CD8 e CD4. (SASAI, 2018). Todos esses agentes podem estar associados aos mecanismos imunomediados de desenvolvimento do autismo pós infecção por *T. gondii*, sendo necessários mais estudos para verificação de suas interferências no Sistema Nervoso Central.

Desta forma, mães que se infectaram ou reativaram a infecção por *T. gondii* podem aumentar o risco de desenvolvimento de TEA de maneira congênita, por intermédio da ativação de citocinas específicas, principalmente IL-12, TNF-α e IFN-γ. Além disso, sendo o epitélio intestinal o local de infecção celular primária, os cuidados para com a microbiota intestinal talvez favoreçam a diminuição de casos de autismo. Outras teorias pré-natais (como idade dos pais, dietas na gravidez, antibióticos na gravidez) e pós-natais (seletividade alimentar, deficiência nutricional, comidas processadas etc.) são estudadas e aparentam ter relação com o desenvolvimento do transtorno, o que abrange ainda mais o caráter multifatorial dessa condição, revelando a necessidade de ainda mais pesquisas a fim de que essas hipóteses sejam corretamente avaliadas (SASAI, 2018; LI, 2016).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É evidente a necessidade de contínuos estudos que esclareçam definitivamente os mecanismos imunológicos e moleculares envolvidos no desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA) após infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii*,



levando-se em conta que a literatura já traz diversos registros do início de distúrbios neuropsiquiátricos em casos de processos infecciosos dos mais diversos micróbios, incluindo parasitas.

A partir do mecanismo patogênico deste parasita, é possível que estudos futuros viabilizem o manejo das citocinas pró-inflamatórias (especialmente a IL-12, TNF- α e IFN- γ), de forma a auxiliar na geração de um melhor desfecho para o bebê ou a mãe infectados. Ademais, vale ressaltar que países tropicais, como o Brasil, estão associados a constantes casos de infecção parasitária, incluindo o *Toxoplasma gondii*, o que poderia contribuir com a incidência dos casos de autismo. Dessa forma, estudos nesses países também podem auxiliar na descoberta dos mecanismos neuroinflamatórios provenientes da infecção por este parasita, para que, por fim, alguma intervenção concreta possa ser construída.

Por fim, considerando que a exposição a formas infectantes de *T. gondii* é determinada por condições socioeconômicas e culturais, como tratamento de água, higiene e hábitos alimentares, outros estudos também são necessários para, possivelmente, serem encontradas relações significativas dessa associação, devendo ser um ponto importante a ser considerado durante o controle pré-natal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, aos meus pais, por todo o suporte, amor, carinho e humildade com o qual me auxiliam desde o início de minha jornada. Agradeço a minha colega de turma e coautora do capítulo Amanda Colaço Morais Teixeira, que me deu suporte com seu esplendoroso conhecimento, dedicação e carisma. E, por fim, agradeço aos meus professores, em especial à professora Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur, que com exímia dedicação e conhecimento introduziu a mim e a muitos colegas no magnífico mundo científico, com o carinho e o suporte de uma mãe.

REFERÊNCIAS

ABDOLI, Amir; DALIMI, Abdolhossein. Are there any relationships between latent *Toxoplasma gondii* infection, testosterone elevation, and risk of autism spectrum disorder? **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. v. 8, n.339, p.1-6, 2014.



ABIB, Renata Torres; GAMAN, Alexandru; DARGÉL, Aroldo A. et al. Intracellular pathogen infections and immune response in autism. **Neuroimmunomodulation**, v. 25, p. 271-279, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (5 th ed.). **American Psychiatric Association**, Washington, DC, USA, 992p. 2013.

BAXTER, A. J.; BRUGHA, T. S.; ERSKINE, H. E.; SCHEURER, R. W.; VOS, T.; SCOTT, J. G. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychological Medicine**, v. 45, p. 601–613, 2015.

BENSON, D.A.; KARSCH-MIZRACHI I.; LIPMAN DJ, OSTEY, J.; SAYERS, E.W. GenBank. **Nucleic Acids Res.** v. 37(Database issue):D26-31, 2009.

BERREBI, Alain; ASSOULINE, Corinne; BESSIERES, Marie-Hélène et al., Long- term outcome of children with congenital toxoplasmosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.203, p. 552.ei–552.e6, 2010.

BILBO, Staci D.; BLOCK, Carina L.; BOLTON, Jessica L.; HANAMSAGAR, Richa; TRAN, Phuong K.. Beyond infection - Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. **Exp Neurol.** v. 299 (Pt A), p.241–251, 2018.

BRANSFIELD, Robert C. Preventable cases of autism: relationship between chronic infectious diseases and neurological outcomes. **Pediatric Health**, v. 3, n. 2, p. 125-140, 2009.

BROWN, Alan S. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. **Dev. Neurobiol.** v. 72, n. 10, p. 1272–1276, 2012.

CAMARGO NETO, Eurico; ANELE, Elaine; RUBIM, Rosélia; BRITES, Adriana; SCHULTE, Jaqueline; BECKER, Daniela; TUUMINEN, Tamara. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. **International Journal Of Epidemiology**, [S.L.], v. 29, n. 5, p. 941-947, out. 2000. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ije/29.5.941>.

CARNEIRO, Ana Carolina Aguiar Vasconcelos; ANDRADE, Gláucia Manzan; COSTA, Júlia Gatti Ladeia, et al., Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in Southeastern Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v.51, n. 3, p. 901–907, 2013.

CUSTÓDIO Charllyany Sabino; MELLO Bruna Stefânia Ferreira; CHAVES FILHO Adriano José Maia et al., Neonatal immune challenge with lipopolysaccharide triggers long-lasting sex- and age-related behavioral and immune/neurotrophic alterations in mice: relevance to autism spectrum disorders. **Mol Neurobiol.** v.55, n.5, p. 3775-3788, 2018.



DIPASQUALE, Valeria; CUTRUPI, Maria Concetta; SALPIETRO, Carmelo. Neuroinflammation in autism spectrum disorders: role of high mobility Group Box 1 protein. **International Journal of Molecular and Cellular Medicine**, v.6, n.3, p. 148- 155, 2017.

ESTATO, Vanessa; Stipursky, Joice; GOMES, Fabiana, et al. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* induces sustained neuroinflammation with microvascular dysfunction in infected mice. **The American Journal of Pathology**. v. 188, n. 11, 2018.

FUGLEWICZ, Aleksander J.; PIOTROWSKI, Patryk; STODOLAK, Anna. Relationship between toxoplasmosis and schizophrenia: A review. **Adv Clin Exp Med**. v. 26, n. 6, p.1031–1036, 2017.

GOINES, P.E.; ASHWOOD, P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. **Neurotoxicol Teratol**. v. 36, p. 67-81, 2013.

GOMES, Paulyane T.M.; LIMA, Leonardo H.L.; BUENO, Mayza K.G.; ARAÚJO, Liubiana A.; SOUZA, Nathan M.. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 91, n. 2, p. 111-121, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.009>

GRETHER, Judith K.; ASHWOOD, Paul; WATER, Judy Van der. et al. Prenatal and newborn immunoglobulin levels from mother-child pairs and risk of autism spectrum disorders. **Frontier in Neuroscience**. v. 10, n. 2018, p 1-10, 2016.

HAMPTON, Marissa Martinez. Congenital toxoplasmosis: a review. **Neonatal Network**. v. 34, n. 5, p. 274-278, 2015.

HARRINGTON, J. W.; ALLEN, K. The Clinician's Guide to Autism. **Pediatrics in Review**, v. 35, p. 62-113, 2014.

INAGAKI, Ana Dorcas de Melo; CARVALHEIRO, Cristina Gardonyi; CIPOLOTTI, Rosana; GURGEL, Ricardo Queiroz; ROCHA, Dayse Alves; PINHEIRO, Kariny Souza; ARAÚJO, Raquel Melo; LIMA, Dorothy Ribeiro Resende; WINANDY, Jacques Leon; MUSSI-PINHATA, Marisa Márcia. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, [S.L.], v. 17, n. 11, p. 1349-1355, 14 set. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.03079.x>

JIANG, Hai-yin; XU, Lian-lian; SHAO, Li, R. et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta- analysis. **Brain, Behavior and Immunity**. v. 58, p. 165-172, 2016.

KANKOVA, Šárka; SULC, Jan; KRIVOHLAVA, Romana; KUBENA, Aleš; FLEGR, Jaroslav. Slower postnatal motor development in infants of mothers with latent toxoplasmosis during the first 18 months of life. **Early Human Development**. v. 88, n. 11, p. 879–884, 2012.



- LAI, Meng-Chuan; LOMBARDO, Michael V.; BARON-COHEN, Simon. Autism. *Lancet*, v. 383, n. 9920, p. 896-910, 2014.
- LI, Q.; ZHOU, J.-M.. The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, [S.L.], v. 324, p. 131-139, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.013>
- LUCHINA, Luciana.; DEPINO, Amaicha Mara. Altered peripheral and central inflammatory responses in a mouse model of autism. *Autism Research*. v. 7, n. 2, p. 273-289, 2014.
- MADORE, C.; LEYROLLE, Q.; LACABANNE, C. et al. Neuroinflammation in autism: plausible role of maternal inflammation, dietary omega 3, and microbiota. *Neural Plasticity*. v. 2016, p. 1-15, 2016.
- MARTYNOWICZ, Jennifer; AUGUSTO, Leonardo; WEK, Ronald C.; BOEHM, Stephen L.; SULLIVAN JR, William J. Guanabenz reverses a key behavioral change caused by latent toxoplasmosis in mice by reducing neuroinflammation. *Host-Microbe Biology*. v. 10, n. 2, p. 1-15, 2019.
- MONNET-TSHIDI, F.; DEFAUX, A., BRAISSANT, O.; CAGNON, L.; ZURICH, M.G. Methods to assess neuroinflammation. *Current Protocols in Toxicology*. Cap.12, unid. 12-19. 2011.
- NORIEGA, Daniela Briceno; SAVELKOUL, Huub F. J. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *Eur J Pediatr*. v. 173, p.33–43, 2014.
- ONORE, Charity; CAREAGA Milo; ASHWOOD Paul. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun*, v. 26, n. 3, p. 383- 392, 2012.
- PETTERSON, Paul H. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*. v. 17, n. 7, p. 389–394, 2011.
- PINTO, Rayssa Naftaly Muniz; TORQUATO, Isolda Maria Barros; COLLET, Neusa; REICHERT, Altamira Pereira da Silva; SOUZA NETO, Vinicius Lino; SARAIVA, Alynne Mendonça. Autismo infantil: impacto do diagnóstico e repercussões nas relações familiares. *Rev. Gaúcha Enferm*. v. 37, n. 3, p. 1-9.
- PRANDOTA, Joseph. Metabolic, immune, epigenetic, endocrine and phenotypic abnormalities found in individuals with autism spectrum disorders, Down syndrome and Alzheimer disease may be caused by congenital and/or acquired chronic cerebral toxoplasmosis. *Research in Autism Spectrum Disorders*. v. 5, p. 14–59, 2011.
- ROBERT-GANGNEUX, F.; DARDE, M.-L.. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 264-296, 1 abr.



2012. American Society for Microbiology.
<http://dx.doi.org/10.1128/cmr.05013-11>

SASAI, Miwa; PRADIPTA, Ariel; YAMAMOTO, Masahiro. Host immune responses to *Toxoplasma gondii*. **International Immunology**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 113-119, 2 fev. 2018. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxy004>

SCHLÜTER, Dirk; BARRAGAN, Antonio. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. **Frontiers in Immunology**. v. 10, n. 242, p. 1-13, 2019.

SEMPLE, Bridgette D.; BLOMGREN, Klas; GIMLINA, Kayleen; FERRIEROE, Donna M.; NOBLE-HAEUSSLIN, Linda J. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. **Prog Neurobiol**. v. 106-107, p. 1-16, 2013.

SPANN, Marisa N.; SOURANDER, Andre; SURCEL, Helja-Marja, HINKKA-YLI- SALOMAKI, Susanna; BROWN, Alan S. Prenatal Toxoplasmosis Antibody and Childhood Autism. **Autism Research**. v. 10, n. 5, p. 769-777, 2017.

SUZUKI, K.; SUGIHARA, G.; OUCHI, Y. et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. **JAMA Psychiatry**. v. 70, p. 49-58, 2013. TREIT, D.; PINEL, J.P.J.; FIBIGER, H.C. Conditioned defensive burying: A new paradigm for the study of anxiolytic agents. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.619-626, 1981.

WANG Ting; SUN Xiaohui; QIN, Wen; et al. From inflammatory reactions to neurotransmitter changes: Implications for understanding the neurobehavioral changes in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. **Behav Brain Res**. v.1, n. 359, p.737-748, 2019.

YENKOYAN, Konstantin; GRIGORYAN, Artem.; FERESHETYAN, Katarine; YEPREMYANA, Diana. Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders. **Behavioural Brain Research**, v. 331, p. 92-101, 2017.

YOLKEN, R.H.; TORREY, E.F. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. **Molecular Psychiatry**. v. 13, p. 470–479, 2008.



CAPÍTULO IV

AS INTERFERÊNCIAS DA SAZONALIDADE CLIMÁTICA NA INCIDÊNCIA DE MALÁRIA EM BIOMAS DO BRASIL

Karinne da Silva Assunção ¹
Daniel Monte de Andrade Gervásio ¹
Francisco Guilherme Sinfrônio da Silva ¹
Lara de Abreu Oliveira ¹
Vytor Alves de Lavor ¹
Sarlene Gomes de Souza ²

¹ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Doutoranda em Educação. Programa de Pós-Graduação em Educação – UECE

RESUMO

A malária é uma doença infectoparasitária de abrangência mundial, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. No Brasil, a malária é considerada endêmica na região amazônica, porém afeta todo o país. Esta revisão narrativa buscou analisar a incidência sazonal da doença em diferentes biomas brasileiros, descrevendo os aspectos climáticos, sua influência no ciclo reprodutor dos mosquitos do gênero *Anopheles* - principal vetor da doença no país, e o aumento de casos da doença. Foram analisados estudos das bases de dados LILACS e MEDLINE, e selecionados os que se encaixavam no eixo temático. Durante a análise, foi constatado um padrão climático no ciclo reprodutor dos indivíduos *Anopheles*, com aumento de sua população no fim da estação chuvosa, com pico na estação seca. O padrão sazonal da doença segue o mesmo do ciclo do mosquito, com alta na sua incidência principalmente no final da estação chuvosa e durante a estação seca. Além dos fatores descritos, a prevalência da doença deve-se também a fatores humanos, políticos e sociais. Concluiu-se, então, que as mudanças climáticas são fatores importantes no crescimento de casos, de modo que devem ser levadas em consideração, sobretudo em estudos epidemiológicos, além de causas antrópicas, como construções e pecuária. Ademais, constata-se a escassez de produções científicas sobre o tema em regiões extra-amazônicas.

Palavras-chave: Malária. Estações do Ano. Sazonalidade. Biomas. Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A incidência da malária, no contexto global, apresentou redução por duas décadas. A partir de 2016, no entanto, pela primeira vez as taxas de incidência da doença voltaram a aumentar (MOSNIER et al., 2020). A malária é causada pelo agente etiológico do gênero *Plasmodium*, do qual o *P. vivax*, o *P. falciparum*, o *P. malariae* e o *P. ovale* são



as espécies associadas à malária humana. Sua transmissão ocorre pela picada das fêmeas do mosquito do gênero *Anopheles*, principalmente o *An. darlingi* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). No contexto brasileiro, o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM), que iniciou em 2003 e teve seu fim em 2015, possibilitou o alcance de uma das *Metas de Desenvolvimento do Milênio*, que buscava a redução em 75% dos casos de malária entre os anos de 2000 a 2015, no entanto, em 2017, os casos superaram em 35% os de 2015 (CANELAS et al., 2019).

A malária apresenta uma interação entre parasita, vetor, homem e meio ambiente, que se estabelece de forma complexa. Nesse sentido, há uma alta incidência da doença na Amazônia Legal devido a atividades comuns na região, como a construção de hidrelétricas, agricultura familiar, extração seletiva de madeira (GIL et al., 2015) e, principalmente, aos fatores ambientais propícios (WOLFARTH-COUTO; SILVA; FILIZOLA, 2019). Na região da Mata Atlântica no sul e sudeste brasileiro, a malária permanece residualmente (BUERY et al., 2018), apresentando surtos isolados e esporádicos (JULES et al., 2019). Juntamente com a Mata Atlântica, o Pantanal é um dos dois principais biomas extra-amazônicos mais propensos à malária (MARINHO-E-SILVA et al., 2018). Além dessas regiões, o Piauí também é, particularmente, receptivo à malária, sendo vulnerável à doença em razão da sua proximidade a regiões endêmicas e do fluxo migratório de trabalhadores para a região Amazônica (NASCIMENTO et al., 2016). As variáveis climáticas apresentam um peso específico em relação à transmissão da doença, uma vez que a variabilidade anual das chuvas proporciona o meio aquático propício ao ciclo de vida do vetor (WOLFARTH-COUTO; FILIZOLA; DURIEUX, 2020).

Ainda sobre as variações climáticas, destaca-se a sazonalidade em relação à incidência de *Anopheles*, em diferentes épocas do ano, nos variados biomas do Brasil. Nesse sentido, vários estudos complexos sobre espécies pertencentes ao *An. albitalis* demonstraram que essas espécies preferem a estação chuvosa em biomas como Cerrado, Floresta Amazônica e Mata Atlântica (DA SILVA et al., 2013). As mudanças ambientais nas regiões, como inundações de áreas e criação de reservatórios de água para uso humano, aumentam o número de criadouros para os mosquitos (GIL et al., 2015), por exemplo, o *Anopheles darlingi* possui padrões de sazonalidade que estão relacionados aos padrões anuais de chuvas, uma vez que o transbordamento dos rios,

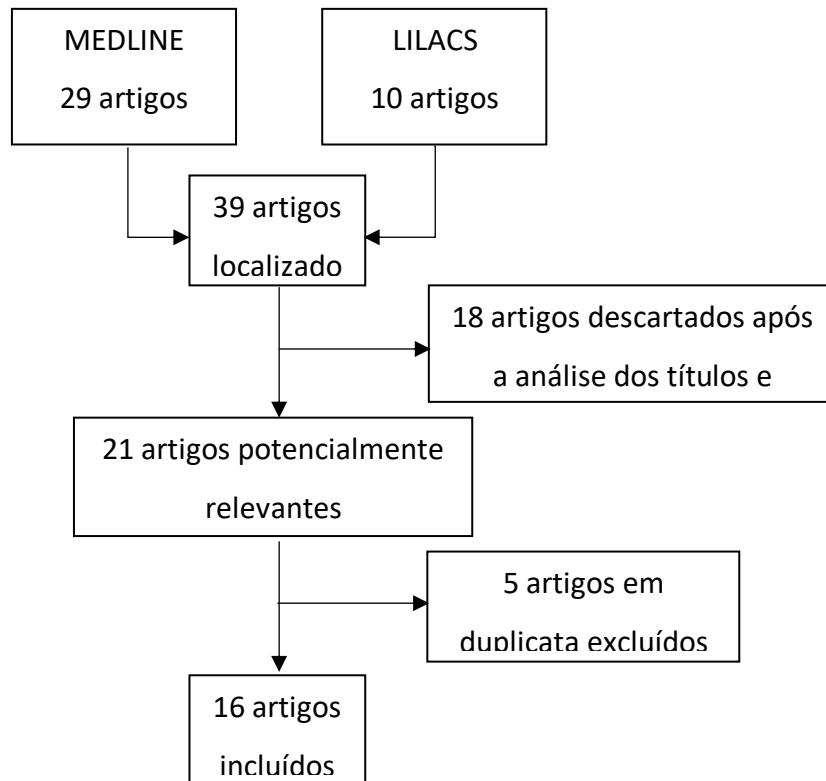


durante seus períodos de cheias, torna os ambientes favoráveis para a sua reprodução (WOLFARTH-COUTO; FILIZOLA; DURIEUX, 2020).

O objetivo do presente estudo foi analisar as possíveis interferências dos padrões climáticos na incidência sazonal dos casos de malária em biomas brasileiros. A partir de tal análise, essa relação entre a sazonalidade climática e a incidência da malária pode ser levada em conta para a criação de possíveis estratégias ao combate e prevenção da doença.

O estudo em tela trata-se de uma revisão narrativa de literatura, baseada na análise e filtragem de artigos publicados em plataformas de acesso on-line: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), utilizando a combinação dos descritores “Malária”, “Estações do Ano” e “Brasil” no idioma português. As ferramentas de filtragem foram ajustadas com o intuito de selecionar artigos publicados com base em estudos realizados em território nacional, concentrados no recorte temporal de onze anos (2010 – 2021) e escritos em língua portuguesa e inglesa. As produções científicas foram selecionadas de acordo com o processo descrito na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos incluídos no estudo.



Fonte: Autoria própria.

Após a seleção dos artigos que cumprissem com os critérios ora mencionados, os 16 artigos da amostra final foram catalogados e fichados em um modelo de formulário de elaboração própria, contendo os seguintes temas: título, autores, introdução, resultados, discussão e conclusão.

Para as análises foram feitas leituras críticas e associações entre os trabalhos mapeados com vistas a analisar as interferências dos padrões climáticos na incidência sazonal dos casos de malária no Brasil, optamos por comentar os quatro biomas mais evidenciados pelos autores mapeados, são eles: Amazônia, Mata Atlântica, Pantanal e o encontro da Caatinga, do Cerrado e da floresta pré-amazônica no estado do Piauí.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A partir das análises realizadas, foi possível determinar como a variação climática implica na proliferação do mosquito e consequente aumento de casos, o texto a seguir será dividido em quatro tópicos que são relativos aos biomas mais destacados pela literatura analisada, onde percebe-se, pelos autores, a maior influência dos fatores



climáticos sobre a sazonalidade da malária, em razão dos padrões climáticos característicos desses territórios.

2.1. Amazônia

A região amazônica exibe clima equatorial úmido com temperaturas e índices pluviométricos elevados, ocupando uma área de, aproximadamente, 1.559.161,682 km². Essa área apresenta estações de chuva, estiagem e transição, de forma bem definida (WOLFARTH-COUTO; FILIZOLA; DURIEUX, 2020), com período chuvoso ocorrendo de novembro a março e período de estiagem de maio a setembro (WOLFARTH-COUTO; SILVA; FILIZOLA, 2019), refletindo diretamente na variabilidade hidrológica (WOLFARTH-COUTO; FILIZOLA; DURIEUX, 2020), com período de enchente dos rios entre maio e agosto e vazante entre setembro e outubro (WOLFARTH-COUTO; SILVA; FILIZOLA, 2019). Durante as cheias dos rios, seu consequente transbordamento, associado à proximidade das moradias, favorece a reprodução do mosquito vetor da malária. Tais aspectos geográficos e ecológicos determinam locais de proliferação vetorial (WOLFARTH-COUTO; FILIZOLA; DURIEUX, 2020).

A principal medida entomológica que pode determinar a correlação entre os vetores e a incidência da malária é a abundância dos anofelinos (BARBOSA et al., 2014). O *Anopheles darlingi* é o principal mosquito transmissor da malária na região amazônica (WOLFARTH-COUTO; FILIZOLA; DURIEUX, 2020), esse importante vetor está mais presente dentro e próximo às residências, sendo altamente antropofílico e suscetível à infecção pelo *Plasmodium* (BARBOSA et al., 2014). Coletas de larvas dessa região demonstraram que a ocorrência do mosquito *An. darlingi*, em estágios imaturos, ocorre, no canal do rio, apenas durante a estação seca, quando há a formação de poças (MONTEIRO DE BARROS; HONÓRIO; ARRUDA, 2011), o que indica que o aumento da densidade está relacionado ao período chuvoso anterior (BARBOSA et al., 2014). Por sua vez, durante a estação chuvosa, pode ocorrer mortalidade larval, em razão ao forte fluxo das correntes, e mortalidade do mosquito adulto, devido ao impacto que pode ser causado por gotículas de chuvas fortes (MONTEIRO DE BARROS; HONÓRIO; ARRUDA, 2011). Barbosa e colaboradores (2014) em sua pesquisa de campo, realizada no Distrito de Coração, estado do Amapá, corrobora a literatura ao apresentar que o maior número de mosquitos se deu no mês de setembro, estação seca, seguido por julho, final da



estação chuvosa, havendo uma queda acentuada de anofelinos em outubro, sem nenhuma coleta em novembro, período chuvoso. Diante disso, observa-se que os picos de malária na região ocorrem, principalmente, na estação seca, após o período chuvoso, onde o ambiente se encontra mais propício à reprodução do vetor. Contudo, apesar da maior notificação da doença ocorrer na estação seca, o pico é acompanhado de uma redução do número de casos. Durante esta estação, a reprodução do vetor se dá em corpos d'água próximos aos rios, que permanecem mesmo no período seco atuando como criadouros (WOLFARTH-COUTO; SILVA; FILIZOLA, 2019).

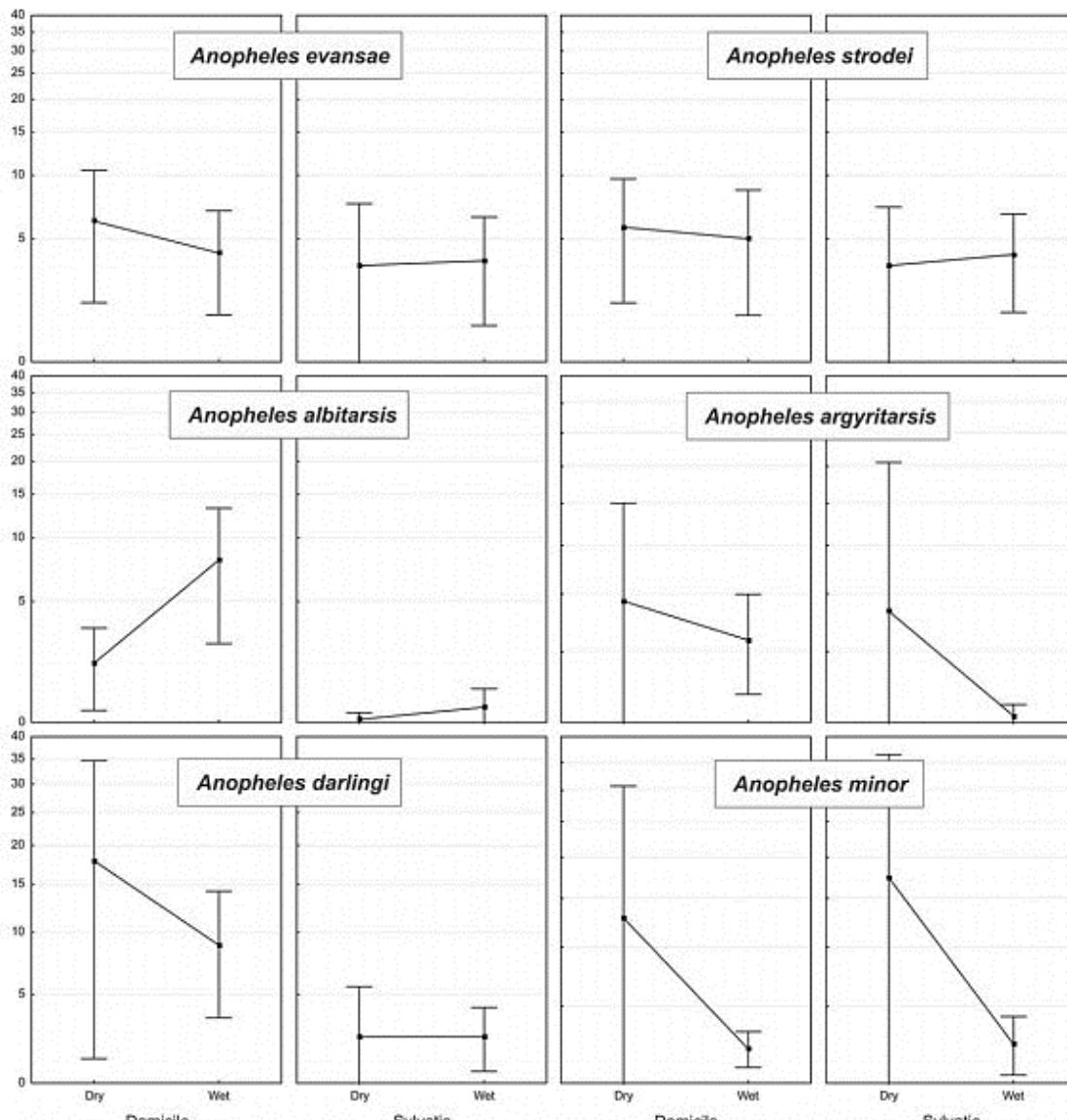
A modificação antrópica da região pode levar ao desequilíbrio dos fatores limitantes naturais. Assentamentos agrícolas e pecuária em pequena escala representam modos de colonização da região (MONTEIRO DE BARROS; HONÓRIO; ARRUDA, 2011), esses e outros fatores, como criação de reservatórios de água e desmatamento, interferem na densidade vetorial da malária, ocasionando seu aumento (GIL et al., 2015). No atual cenário nacional, o território da Bacia Amazônica é responsável por 99,5% da incidência de malária (MOSNIER et al., 2020). Os elevados riscos de contrair a doença na região amazônica são consequência, principalmente, dos criadouros permanentes existentes nessa área, que favorecem a reprodução do mosquito e a transmissão contínua da doença (WOLFARTH-COUTO; FILIZOLA; DURIEUX, 2020). Outro fator que favorece essa reprodução ao longo do ano é a construção de pequenas barragens, que bloqueiam os cursos de água permitindo o recrutamento de *An. darlingi* (MONTEIRO DE BARROS; HONÓRIO; ARRUDA, 2011).

2.2. Mata Atlântica

Na região da Mata Atlântica, a malária permaneceu residualmente (BUERY et al., 2018), apresentando surtos esporádicos de dois tipos da doença, a malária autóctone e a malária importada (JULES et al. 2019). Neste bioma, a doença é conhecida como malária bromélia, devido à reprodução do mosquito do gênero *Anopheles*, geralmente, ocorrer nos tanques de *Bromeliaceae*; além da vegetação, o clima úmido e as chuvas abundantes dessa região também favorecem a reprodução dos anofelinos (BUERY et al., 2018). Tal influência destes fatores sobre a reprodução dos vetores aumenta o risco de ocorrência da malária durante os períodos chuvosos. Semelhante ao padrão encontrado

na região Amazônica, as maiores densidades do vetor *An. darlingi* foram encontradas no período transitório entre a estação chuvosa e a estação seca (DA SILVA et al., 2013).

Figura 2 – Média das seis principais espécies de anofelinos coletadas no Corredor de Biodiversidade da Mata Atlântica Central, sudeste do Brasil, de acordo com a temporada e ambiente.



Fonte: Da Silva et al. (2013)

Considerando os períodos chuvoso e pós-chuva, a maior ocorrência de indivíduos *Anopheles* se dá durante o período chuvoso e a menor durante o período pós-chuva, logo, nos meses chuvosos, há aumento dos habitats favoráveis às larvas do mosquito, temperaturas que auxiliam o desenvolvimento do inseto e abundância de fontes de alimento (JULES et al. 2019). O *An. darlingi* é o principal vetor da malária na Mata



Atlântica Central, isso se deve à sua abundância em ambientes peridomociliares e à sua taxa de mordida elevada em áreas desmatadas, uma vez que há alta incidência de malária em áreas desflorestadas (DA SILVA et al., 2013). O *An. albatarsis*, por sua vez, foi a espécie mais abundante nos períodos chuvosos, sendo a principal afetada pelas mudanças sazonais do bioma (DA SILVA et al., 2013).

A representação gráfica (Figura 2) originalmente elaborada por Da Silva e colaboradores (2013) representa a diversidade e a equitabilidade das diferentes espécies de *Anopheles*, no eixo das ordenadas, na Mata Atlântica brasileira, em ambiente não modificado (“sylvatic”) e em ambiente modificado (“domicile”), nas estações seca (“Dry”) e chuvosa (“Wet”) do ano, no eixo das abscissas. Diante disso, observa-se como algumas espécies, a exemplo do *Anopheles Albitarsis*, sofreram um aumento significativo no período chuvoso, enquanto outras espécies, como o *Anopheles Minor*, foram submetidas a uma diminuição na incidência no período chuvoso, prevalecendo na estação seca.

Os casos de malária autóctone nas áreas extra-amazônicas, estão presentes nos territórios montanhosos e associados às atividades agrícolas realizadas pelo homem, principalmente, os casos causados por *P. vivax*. Muitos surtos da doença estão associados a introduções advindas da Região Amazônica, estando relacionados a esses surtos os casos de malária autóctone por *P. falciparum*, no estado do Espírito Santo (BUERY et al., 2018).

2.3. Pantanal

O Pantanal ou Pântano Central Brasileiro é a planície de 150.355 km², intermitentemente inundada pela bacia do Alto Paraguai, com períodos bem definidos de estação de seca e de inundação, ocupa 35% do estado do Mato Grosso (MT) e 65% do estado do Mato Grosso do Sul, se estendendo para os países vizinhos, Bolívia e Paraguai, os quais são responsáveis por 96% do tráfego aéreo que chega no Pantanal Legal. O ecoturismo, a pesca, a caça e a pecuária atraem turistas nacionais e internacionais para a região, tais atividades são sazonais em decorrência dos períodos de inundação. O período de chuvas do Pantanal ocorre entre outubro e março, a estação seca se inicia no fim de maio e termina em setembro, as precipitações podem não existir por meses (MARINHO-E-SILVA et al, 2018).



Por ser uma região de muita circulação de pessoas, com o ecoturismo, a exploração de recursos naturais e a construção de ferrovias e hidrelétricas, as quais são ao ar-livre, torna-se vulnerável e receptiva à malária, com a chegada de indivíduos portadores de gametócitos do protozoário *Plasmodium* e com um possível aumento da densidade dos vetores, mediante a sazonalidade climática do bioma, intensificando os criadouros propícios para a proliferação das 13 diferentes espécies de mosquito do gênero *Anopheles* (MARINHO-E-SILVA et al, 2018).

Com relação à interferência hidrológica no ciclo reprodutivo do *Anopheles*, durante o período de chuvas, com a cheia dos rios e o rápido fluxo deles, estados imaturos do mosquito são levados de seus criadouros instáveis, prejudicando a densidade de vetores nesses meses de precipitação. Em contrapartida, durante a transição entre a estação chuvosa e a seca e o início do período de estiagem, há um crescimento na densidade vetorial, coincidindo com um momento de maior circulação de indivíduos, normal dos meses sem inundações. Assim, tal panorama reflete-se no crescimento do risco de transmissão da malária (MARINHO-E-SILVA et al, 2018).

A espécie de *Anopheles* predominante no Pantanal é *Anopheles darlingi*, seguida de *An. triannulatus s.l.* e de *An. albitalis s.l.* Em maio, mês de transição entre a estação chuvosa e a seca, a maior quantidade de mosquitos *Anopheles* foi capturada, em Salobra, município de realização da pesquisa científica de Marinho-e-Silva e colaboradores (2018). Nessa localidade, 91,7% dos casos de malária foram importados, principalmente, da Amazônia Legal, ressaltando a influência dessa região no quadro epidemiológico brasileiro (MARINHO-E-SILVA et al, 2018).

2.4. Piauí

O Piauí localiza-se na região Nordeste do Brasil e possui uma área de, aproximadamente, 251.577 km². Sua localização está situada em um espaço de encontro de três biomas brasileiros, a caatinga, o cerrado e a floresta pré-amazônica. O clima local é quente, com temperaturas variando entre 28 e 39°Celsius (°C), permutando entre semiárido e tropical e sua estação chuvosa ocorre no primeiro semestre (NASCIMENTO et al., 2016).

A incidência de malária em regiões extra-amazônicas é bem diminuta quando comparada a regiões endêmicas. Entretanto, a falta de conhecimento dos profissionais



de outras regiões sobre a doença pode aumentar a mortalidade, atrasar o diagnóstico, consequentemente adiando também o tratamento, além de aumentar a prevalência de indivíduos parasistêmicos assintomáticos nessas áreas. Nesse sentido, há uma preocupação quando todos esses fatores são somados a uma região receptiva, o que contribui para conservar a transmissão local da malária, contando com espécies de *Anopheles*, que são potenciais vetores (NASCIMENTO et al., 2016).

A ocorrência de malária, no Piauí, possui um padrão climático específico para casos autóctones, com aumento de doentes no fim da estação chuvosa, padrão que se repete em outras regiões, como foi demonstrado no presente estudo. Tais casos próprios da região são consequências diretas da migração de indivíduos, principalmente homens, que se deslocam para a região amazônica em busca de trabalho, como em construções de hidrelétricas, e voltam portando o parasita. Logo, em períodos em que há um maior número de mosquitos vetores, há um crescimento no número de enfermos. Ademais, as cidades que apresentaram a maior quantidade de casos autóctones de malária estavam na divisa do estado com o Maranhão. Todavia, os casos importados foram mais prevalentes em municípios que faziam fronteira com o Maranhão, Amapá, Pará e Amazonas e são ocasionados, sobretudo, pela migração da força de trabalho das regiões mais pobres para áreas endêmicas da malária (NASCIMENTO et al., 2016).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a pesquisa bibliográfica realizada, identificou-se que os estudos analisados estão em concordância sobre a associação existente entre os padrões de incidência da malária e as variações climáticas em três biomas do Brasil. Todos os estudos apresentaram possível relação entre o período chuvoso e o aumento da reprodução do mosquito *Anopheles*. Em relação à incidência da doença, os autores aqui analisados estão de acordo que há o aumento do número de casos entre o final do período chuvoso e o início da estação seca, com exceção de Da Silva et al. (2013) e Jules et al. (2019) que apontam o aumento dos casos de malária durante a estação chuvosa.

Acresça-se, ainda, que, uma parcela considerável das produções científicas analisadas apresentou pesquisas sobre a Amazônia Legal ($n=11$), em função da grande incidência dos casos de malária em tal região. Todavia, constata-se que muitos dos



infetados em territórios extra-amazônicos são importados da área amazônica, configurando-se numa lacuna científica, pois mais pesquisas e produções poderiam prover evidências que embassem ações de políticas públicas de saúde com vistas à realização de mais ações no combate aos vetores e crescimento dos índices de malária no País, se efetivando por meio de mais análises de outras variações climáticas.

Constatou-se, também, que a malária é uma doença com interferências multifatoriais. Nesse sentido, a influência humana nos biomas, como a criação de barragens, o desflorestamento para construção de hidrelétricas e a pecuária, esteve associada, nos artigos analisados, com uma maior prevalência e disseminação desta doença, uma vez que essas alterações antrópicas ocasionaram uma maior taxa de sobrevivência das larvas do mosquito, favorecendo ecologicamente sua disseminação, o que se somou às variações climáticas para os padrões de sazonalidade de tal enfermidade.

Por meio dessas considerações finais, obtidas a partir do estudo bibliográfico sobre o tema objeto deste estudo, infere-se que os múltiplos fatores associados ao aumento da incidência da malária, principalmente as questões associadas às mudanças climáticas, devem ser levados em consideração para a criação de estratégias epidemiológicas que visem atenuar ou combater a disseminação dessa doença nos biomas anteriormente citados.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, Ledayane Mayana Costa et al. Composition, abundance and aspects of temporal variation in the distribution of Anopheles species in an area of Eastern Amazonia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 313-320, 2014.

BARBOSA, Ledayane Mayana Costa et al. Behavioral patterns, parity rate and natural infection analysis in anopheline species involved in the transmission of malaria in the northeastern Brazilian Amazon region. **Acta tropica**, v. 164, p. 216-225, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf. Acesso em: 7 março 2021.

BUERY, Julyana Cerqueira et al. Ecological characterisation and infection of Anophelines (Diptera: Culicidae) of the Atlantic Forest in the southeast of Brazil over a 10 year period: has the behaviour of the autochthonous malaria vector changed?. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 2, p. 111-118, 2018.

CANELAS, Tiago et al. Environmental and socioeconomic analysis of malaria transmission in the Brazilian Amazon, 2010–2015. **Revista de saude publica**, v. 53, p. 49, 2019.

DA SILVA, Kleber S. et al. Ecology of anopheline mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the central Atlantic Forest biodiversity corridor, southeastern Brazil. **Journal of medical entomology**, v. 50, n. 1, p. 24-30, 2013.

DE BARROS, Fabio Saito Monteiro; HONORIO, Nildimar Alves; ARRUDA, Mercia Eliane. Survivorship of Anopheles darlingi (Diptera: Culicidae) in relation with malaria incidence in the Brazilian Amazon. **PloS one**, v. 6, n. 8, p. e22388, 2011.

GIL, Luiz Herman Soares et al. Seasonal distribution of malaria vectors (Diptera: Culicidae) in rural localities of Porto Velho, Rondônia, Brazilian Amazon. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 3, p. 263-267, 2015.

JULES, Jean Ricardo et al. Species diversity and abundance of Anopheles (Nyssorhynchus)(Diptera: Culicidae) in Cachoeiras de Macacu Municipality, Rio de Janeiro State: an area of the atlantic forest receptive and vulnerable to malaria. **Journal of medical entomology**, v. 56, n. 3, p. 849-858, 2019.

MARINHO-E-SILVA, Mariana et al. Anophelines species and the receptivity and vulnerability to malaria transmission in the Pantanal wetlands, Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 2, p. 87-95, 2018.

MOSNIER, Emilie et al. Resurgence risk for malaria, and the characterization of a recent outbreak in an Amazonian border area between French Guiana and Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 20, p. 1-14, 2020.

MONTEIRO DE BARROS, Fábio Saito; HONÓRIO, Nildimar Alves; ARRUDA, Mércia Eliane. Temporal and spatial distribution of malaria within an agricultural settlement of the Brazilian Amazon. **Journal of Vector Ecology**, v. 36, n. 1, p. 159-169, 2011.

NASCIMENTO, Joyce Anny Alves do; GUIMARÃES, Lucas Melo; CARVALHO-COSTA, Filipe Anibal. Malaria epidemiology in the State of Piauí, Northeastern Brazil: a retrospective study with secondary data. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 1, p. 99-103, 2016.

SÁNCHEZ-RIBAS, Jordi et al. Environmental variables associated with anopheline larvae distribution and abundance in Yanomami villages within unaltered areas of the Brazilian Amazon. **Parasites & vectors**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2017.

SILVA, Júlia dos Santos et al. Biodiversity and influence of climatic factors on mosquitoes (Diptera: Culicidae) around the Peixe Angical hydroelectric scheme in the state



of Tocantins, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 2, p. 155-162, 2010.

WOLFARTH-COUTO, Bruna; SILVA, Rosimeire Araújo da; FILIZOLA, Naziano. Variabilidade dos casos de malária e sua relação com a precipitação e nível d'água dos rios no Estado do Amazonas, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00020218, 2019.

WOLFARTH-COUTO, Bruna; FILIZOLA, Naziano; DURIEUX, Laurent. Padrão sazonal dos casos de malária e a relação com a variabilidade hidrológica no Estado do Amazonas, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200018, 2020.



CAPÍTULO V

ABORDAGEM DO PACIENTE COM CALAZAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Franklin de Castro Alves Neto ¹
Adrianna Alana Carneiro Alves ²
Natasha Stephanie Magalhães Rodrigues ³
Renato Brito Oliveira Martins ³
Beatriz Castelo Branco Rocha ³
Renata Amaral de Moraes ⁴

¹ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Graduanda do curso de Medicina. Faculdade Atenas – UNIATENAS

³ Graduando(a) do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

⁴ Professora do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV), também conhecida como calazar, é uma doença protozoária transmitida por flebotomíneos e é endêmica na Ásia, no Oriente Médio, no Norte da África, no Mediterrâneo, assim como nas Américas do Sul e Central. Nosso estudo objetivou revisar conhecimentos atualizados acerca da abordagem clínica do paciente com Leishmaniose Visceral. Foram feitas buscas na base de dados LILACS e MEDLINE (PubMED) a respeito da temática. A transmissão dos parasitas *Leishmania* se dá pela picada de flebotomíneos e somente as fêmeas de flebotomíneos precisam de alimentação com sangue. Durante as refeições, *Leishmania* spp. podem infectar o flebotomíneo e serem transmitidas para outro hospedeiro. A sintomatologia da Leishmaniose Visceral geralmente inicia no local da picada, com a formação de um pequeno nódulo endurecido. Quando o caso é sintomático, as manifestações podem aparecer de forma gradual e variável. Se tratando dos diagnósticos diferenciais, vale fazer uma abordagem sindrômica de pancitopenias e hepatoesplenomegalias febris. O ideal é iniciar o tratamento com o diagnóstico parasitológico em mãos, mas não se deve postergar a terapêutica em casos de falta ou atraso de exames que o possibilitem. O fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV é o antimoniato de N-metilglucamina. Conclui-se que, considerando as diversas nuances, o clínico deve ser capaz de manejar pacientes com calazar para um melhor prognóstico e bem-estar desses indivíduos.

Palavras-chave: Abordagem clínica. Diagnóstico. Leishmaniose Visceral. Manifestações.

Tratamento.

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose se trata de um espectro variado de síndromes clínicas causadas por infecção por protozoários parasitas do gênero *Leishmania*. Essa doença protozoária,



transmitida por flebotomíneos, é endêmica principalmente na Ásia, Oriente Médio, Norte da África, Mediterrâneo e Américas do Sul e Central. Também é conhecida pelo termo kala-azar, conforme descrito inicialmente na Índia em 1800, que significa doença negra, devido à possibilidade de pigmentação da pele como manifestação clínica. É encontrada em 89 países e, mundialmente, 1,5 a 2 milhões de novos casos ocorrem a cada ano. A leishmaniose pode causar doença mucocutânea ou visceral e é atribuída a 70.000 mortes por ano (STEVERDING, 2017).

Os organismos mais comumente causadores são *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*. No Novo Mundo, a *Leishmania (Leishmania) chagasi* é uma espécie comumente isolada em pacientes com leishmaniose visceral (LV).

Cerca de 70 espécies diferentes do flebotomíneo podem transmitir leishmaniose. Os gêneros principais são *Lutzomyia spp.* nas Américas e *Phlebotomus spp.* em outros lugares (VAN GRIENSVEN, DIRO 2012). No Brasil, duas espécies, até o momento, estão relacionadas com a transmissão da doença: *Lutzomyia longipalpis*, que é a principal espécie transmissora da *L. chagasi* no Brasil, e *Lutzomyia cruzi*, que está mais limitada ao estado do Mato Grosso do Sul.

No Brasil, segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), registrou-se um total de 2.827 casos no ano de 2019, sendo os maiores números localizados nas regiões Norte e Nordeste do país (Pará e Ceará). No primeiro Estado, obteve-se um total de 322 e, no segundo, um total de 323 pacientes infectados. Além disso, dentre esses casos, teve uma predominância do sexo masculino, com 1.859 casos, em relação ao feminino, com 968 casos. Ainda, notificou-se mais pacientes com Leishmaniose Visceral entre 20 a 59 anos do que em outras faixas etárias, obtendo um total de 1.315 casos e representando, aproximadamente, 46,5% de todos os casos registrados naquele ano.

Tendo em vista a relevância desta zoonose, considerando-se sua grande endemicidade em vários países e, principalmente nas Américas, bem como sua alta gravidade, o estudo objetivou revisar conhecimentos atualizados acerca da abordagem clínica do paciente com LV.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Foram feitas buscas na base de dados LILACS e MEDLINE (PubMED) a respeito da temática. Para a primeira, usou-se os seguintes descritores identificados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Leishmaniose Visceral; Diagnóstico Diferencial; Diagnóstico; Terapêutica; Epidemiologia. Já para a segunda, foram usados os seguintes termos de busca identificados na plataforma *Medical Subject Headings* (MeSH): *Leishmaniasis, Visceral; Diagnosis, Differential Diagnosis; Therapeutics; Epidemiology*. Ambos os grupos de termos de busca foram concatenados por meio dos operadores booleanos AND e OR. O único filtro aplicado foi o de data de publicação entre 2016 e 2021. Ao todo, obteve-se 774 resultados e, desses, 10 artigos foram selecionados por englobarem aspectos diretamente relevantes à prática clínica, como perfil clínico, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Entretanto, um foi excluído pela ausência de disponibilidade do texto completo, resultando em um total de 9 artigos passíveis de análise. Por fim, foram selecionados alguns trabalhos além dos encontrados segundo a metodologia elucidada acima, pois certas temáticas, segundo julgamento dos autores, necessitam, visando melhor contextualização, de fontes complementares às ou substitutas para as encontradas por meio da estratégia de busca. Desse modo, ao todo, 15 trabalhos foram selecionados.

2.1. Fisiopatologia

A transmissão dos parasitas *Leishmania* se dá pela picada de flebotomíneos. A espécie de *Leishmania*, associada à resposta imunitária de cada indivíduo, está relacionada com as várias formas clínicas que podem ocorrer. Somente as fêmeas desses insetos precisam de alimentação com sangue e, durante essas refeições, *Leishmania spp.* são adquiridos pelo flebotomíneo e transmitidos ao hospedeiro. Quando o mosquito ataca o hospedeiro infectado, eles usam aparelhos bucais em forma de serra inseridos na pele para criar uma pequena ferida a partir da qual o sangue se acumula dos capilares feridos. Desse modo, o promastigota infeccioso entra no intestino delgado e se replica (STEVERDING, 2017). Quando o mosquito se alimenta de caninos, roedores, marsupiais ou humanos, isso leva à transmissão da doença ao novo hospedeiro (TORRES-GUERRERO et.al, 2017).



Após a picada, a pele é inoculada com promastigotas. Estes são fagocitados pelo sistema mononuclear do hospedeiro (EX.: monócitos, macrófagos, histiócitos, células de Kupffer e células reticuloendoteliais no fígado e baço) e entram nos fagolisossomos, evitando as respostas imunes inatas e mediadas por células, amadurecem em amastigotas, multiplicam-se intracelularmente e, uma vez que cada célula comprometida está cheia de amastigotas, ela explode para permitir a rápida liberação e infecção de macrófagos vizinhos. A evasão e a persistência são alcançadas por meio de uma combinação de estratégias, incluindo a neutralização dos componentes do complemento, evitando a liberação de superóxido do macrófago e óxido nítrico e suprimindo a indução de linfócitos T auxiliares CD4+ específicos para o antígeno. Neste ponto, a infecção pode ser erradicada em alguns hospedeiros, e eles podem se tornar imunes à reinfecção por esta espécie de *Leishmania* (LEMOS et.al, 2019).

Com base no subtipo de células fagocíticas que são infectadas, ocorre a leishmaniose cutânea (LC) ou LV. Na LC, os parasitas infectam macrófagos residentes na pele. Uma infecção cutânea local pode ocorrer no local da inoculação. Podem seguir-se respostas inflamatórias locais vigorosas. Em algumas pessoas, a lesão cicatriza espontaneamente. Em outros, desenvolve-se uma infecção crônica localizada, deformando a região. Ainda, pode acontecer uma infecção que se alastra para as superfícies mucosas adjacentes. Pode ocorrer leishmaniose dérmica pós-calazar ou leishmaniose cutânea difusa (HANDMAN, BULLEN, 2002).

Em outros pacientes, a infecção se dissemina de forma hematogênica para as células mononucleares do fígado, baço, medula óssea e linfonodos intestinais, caracterizando a leishmaniose visceral. Esses órgãos podem demonstrar organismos dentro de macrófagos e inflamação granulomatosa. Doenças crônicas que causam comprometimento imunológico podem predispor à disseminação, como infecção por HIV e desnutrição. A recuperação espontânea é rara, embora alguns casos relativamente leves e autolimitados de LV tenham sido relatados (ROGERS, CHANCE, BATES, 2002).

2.2. Manifestações clínicas

A sintomatologia da LV geralmente se inicia no local da picada dos flebotomíneos, com a formação de um pequeno nódulo endurecido de região externa caracterizada como uma pápula de cor pálida ou pouco pigmentada. É nessa lesão onde



iniciam as divisões e dispersões da forma amastigota do parasita, o qual possui período de incubação entre 10 dias a 24 meses, dependendo do sistema imunológico de cada indivíduo. Com o tempo, desaparece esse nódulo e depois começa a surgir o quadro clínico típico. No entanto, vale ressaltar que, em alguns casos, a doença não progride, podendo a infecção parar apenas nessa lesão dérmica (MAHMUD et.al, 2019; SANTOS et.al, 2018).

Quando o caso é sintomático, as manifestações podem aparecer de forma gradual, com perda de apetite, palidez, adinamia, discreta esplenomegalia e depois a febre, ou, de forma mais aguda, com febre alta (39 a 40°C) intermitente ou remitente por 7 dias ou mais, esplenomegalia, hepatomegalia, micropoliadenia e anemia. Ainda, pode ter outros sintomas associados, como perda de peso nos últimos meses, tosse crônica, diarreia, dor abdominal, edema predominante nos membros inferiores e algumas coinfecções, como o HIV e infecções bacterianas (MAHMUD et.al, 2019; SANTOS et.al, 2018). Dessa forma, geralmente classifica-se esta antropozoonose nas formas clínicas:

- a) Forma assintomática ou latente: sorologia positiva para LV, mas sem manifestações clínicas. Nesse caso, não há necessidade de tratamento (REY, 2011);
- b) Forma subaguda: evolução mais lenta que a forma aguda e com possibilidade alta de óbito pela perda de peso, atrofia muscular, fadiga, fraqueza e perda de apetite, caracterizando um quadro de caquexia (REY, 2011);
- c) Forma aguda: geralmente fatal e com evolução rápida. Paciente pode apresentar febre alta e contínua, anemia severa (palidez, cansaço, adinamia, dispneia e mal-estar geral) e aumento do baço e/ou fígado. Ainda pode apresentar pancitopenia, hipergamaglobulinemia e importante queda do estado geral (REY, 2011);
- d) Forma crônica: evolução lenta que pode durar anos, apresentando momentos de remissão e manifestação da doença (REY, 2011).

Por fim, salienta-se que a LV humana é uma doença de notificação compulsória e, por isso, todos os casos, suspeitos ou confirmados, devem ser notificados e investigados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).



2.3. Diagnóstico da leishmaniose visceral

O diagnóstico tardio é identificado como um fator importante associado ao óbito por LV. No Brasil, foi percebida uma grande dificuldade em diagnosticar prontamente a doença nas Unidades Básicas de Saúde, seja por despreparo dos profissionais no diagnóstico de pacientes adultos que apresentam o quadro inicial da LV com sintomatologia inespecífica ou pela indisponibilidade dos testes diagnósticos na atenção primária. No estudo, foi notada uma procura média por 7 unidades de saúde pelos pacientes antes do diagnóstico de LV ser definido e apenas os hospitais de referência possuíam os testes. (LUZ, 2019).

A observação clínica e a confirmação laboratorial são a combinação mais utilizada para o diagnóstico de LV (LUZ, 2019). O padrão-ouro para o diagnóstico é a visualização direta do parasita por microscópio ou por cultura a partir de amostras colhidas de forma invasiva (aspirado de linfonodos, de medula óssea, de baço ou biópsia de fígado). No Brasil, o mais utilizado dentre esses métodos é o aspirado de medula. Embora a especificidade seja alta, a sensibilidade não é perfeita, sendo de 93%– 99% para aspirado de baço e de 53%–86% para aspirado de medula óssea (VAN GRIENSVEN, 2019).

No Brasil, o teste rápido rK39 é um dos métodos mais utilizados. Trata-se de um teste imunocromatográfico para detecção de anticorpos contra o antígeno recombinante K39 da *Leishmania chagasi*. Uma revisão sistemática encontrou valores de sensibilidade entre 85 e 97% para esse método na América Latina. Também são utilizados os métodos ELISA, o teste indireto de anticorpo fluorescente (IFAT) e o teste direto de aglutinação (TDA) (VAN GRIENSVEN, 2019). O exame parasitológico apresentou a maior taxa de positividade (32/34, 94.1%), seguido pelo rK39 (45/51, 88.2%), e pelo IFAT (35/44, 79.5%) (LUZ, 2019).

O diagnóstico de LV pode ser bem desafiador em pacientes imunodeprimidos (principalmente aqueles portadores de HIV). Primeiramente, são comuns as manifestações atípicas da doença nesses pacientes, com a presença de parasitas apenas em locais específicos (como intestino, úlceras orais), logo, aspirados de medula óssea e de baço não evidenciam o parasita. Além disso, a sensibilidade dos testes sorológicos tende a diminuir. Portanto, resultados negativos devem ser analisados com cautela e



deve ser feito mais de um teste sorológico para esses pacientes. Um estudo brasileiro detectou sensibilidade de 45.6%–46.2% e especificidade de 97.0%–98.4% do rK39, sensibilidade de 87.8%–89.7% e especificidade de 82.3%–86.4% do TDA e sensibilidade de 60.9%–61.5% e especificidade de 87.1%–89.5% do IFAT para diagnóstico de LV em pacientes soropositivos. Em pacientes com imunossupressão não decorrente do HIV, os testes sorológicos não são tão comprometidos (VAN GRIENSVEN, 2019).

Em casos com resultados parasitológicos e sorológicos negativos ou inconclusivos, é possível realizar em laboratórios de referência o diagnóstico molecular utilizando DNA extraído de fragmento de pele, mucosa, sangue periférico, medula óssea ou órgãos do sistema fagocítico-mononuclear. O exame também pode ser realizado em esfregaços em lâmina e tecido incluído na parafina. A metodologia mais empregada é a técnica de Reação em Cadeia da Polimerase – PCR, que permite o diagnóstico e caracterização do parasito (BRASIL, 2011).

Além dos testes específicos, exames inespecíficos também podem ajudar a fechar o diagnóstico de LV. Durante o curso da doença plenamente manifesta, ocorre comprometimento de medula óssea e, dessa forma, encontramos repercussão no hemograma, podendo haver pancitopenia ou somente duas séries acometidas (ex: leucopenia e anemia). Devido à ativação policlonal, observa-se também aumento de gamaglobulinas e diminuição de albumina. Dependendo da extensão do dano, observa-se elevação das enzimas hepáticas e da função renal (BRASIL, 2020).

2.4. Diagnóstico diferencial de leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral é uma patologia de manifestações amplas e, se tratando dos diagnósticos diferenciais, vale fazer uma abordagem sindrômica de pancitopenias e hepatoesplenomegalias febris (SUNDAR, SINGH, 2017). Dentre as principais causas no Brasil, vale ressaltar enterobacterioses, malária, brucelose, febre tifoide, esquistossomose, doença de Chagas aguda, linfomas, leucemias, mieloma múltiplo, anemia falciforme, tuberculose miliar, monoucleose infecciosa e histoplasmose (SUNDAR, SINGH, 2017).



2.5. Tratamento da leishmaniose visceral

Primeiramente, o ideal é iniciar o tratamento com o diagnóstico parasitológico em mãos, mas não se deve postergar a terapêutica em casos de falta ou de atraso dos exames que o possibilitem. O fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV é o antimoníato de N-metilglucamina, pertencente ao grupo dos antimoniais pentavalentes e possível de ser administrado ambulatorialmente, mas contraindicado em gestantes. Nesse caso, assim como em pacientes com intervalo QT corrigido maior que 450 ms ou em uso concomitante de medicamentos que prolonguem esse intervalo, além de indivíduos com insuficiência renal ou hepática, é indicado introduzir a anfotericina B lipossomal (BRASIL, 2019). Tal fármaco também se mostrou eficaz na coinfecção HIV-LV em alguns estudos, mas esse resultado varia de acordo com a localização, sendo positivo, por exemplo, no continente asiático, mas negativo na etiópia (SUNDAR, SINGH, 2018). Em casos que impossibilitam o uso dos medicamentos previamente citados, é possível, ainda, utilizar o desoxicolato de anfotericina B (BRASIL, 2019).

Além disso, é cabível destacar que a forma de administração e a necessidade de apoio hospitalar para o tratamento devem ser individualizados para cada quadro clínico (BRASIL, 2019).

No tocante à cura, ela é identificada por meio de aspectos puramente clínicos. A remissão da febre por volta do quinto dia de tratamento e da hepatoesplenomegalia nas primeiras semanas, além da melhora no estado geral, são aspectos que consolidam uma perspectiva curativa. O paciente deve ser seguido por 3, 6 e 12 meses após o fim do esquema terapêutico e se, na última avaliação clínica, se mostrar estável, é considerado curado. Também é cabível destacar que a detecção de eosinofilia em qualquer fase da terapêutica é considerada como fator de bom prognóstico (BRASIL, 2019).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, pode-se concluir que, devido à sua endemicidade, com destaque para o Brasil, variabilidade de apresentações clínicas e de tratamentos possíveis, o clínico deve ser capaz de manejá-los para um melhor prognóstico e bem-estar desses indivíduos durante o curso da doença. Ademais, essa



patologia se trata de uma área de estudo ainda em expansão e que tem potencial de importantes descobertas futuras, denotando a necessidade de estudos sobre esse tema.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV. Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária do Conselho Federal de Medicina Veterinária. **Guia de Bolso Leishmaniose Visceral**, Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária – 1. ed., – Brasília - DF: CFMV, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3a edição. Brasília, 2019;
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfecção Leishmania-HIV** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- DATASUS. **Doenças e Agravos de Notificação - De 2007 em diante (SINAN)**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>. Acesso em: 12 mar. 2021.
- HANDMAN, Emanuela; BULLEN, Denise VR. Interaction of Leishmania with the host macrophage. **Trends in parasitology**, v. 18, n. 8, p. 332-334, 2002;
- IE, Jéssica Me Lin. A leishmaniose visceral ainda deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de hepatoesplenomegalia febril? Revisão bibliográfica e relato de caso. **Rev Soc Bras Clin Med**, Campinas, v. 1, n. 1, p. 116-119, abr. 2017. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875565/152_116-119.pdf. Acesso em: 04 mar. 2021;
- LEMOS, Maria Deuzina Alves et al. PERFIL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 9, 2019.
- MAHMUD, Ibrahim Clós et al. Epidemiological aspects of the first human autochthonous visceral leishmaniosis cases in Porto Alegre, Brazil. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 23, n. 2, p. 124-129, Mar. 2019 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702019000200124&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 3 Mar. 2021.
- REY, Luís. **Bases da Parasitologia Médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 75-83;
- ROGERS, Matthew E.; CHANCE, M. L.; BATES, P. A. The role of promastigote secretory gel in the origin and transmission of the infective stage of Leishmania mexicana by the sandfly Lutzomyia longipalpis. **Parasitology**, v. 124, n. 5, p. 495-507, 2002;



SANTOS, Matheus de Albuquerque et al. Visceral Leishmaniasis: Clinical-epidemiological characteristics of cases and deaths in the state of Sergipe. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, [S.I.], v. 8, n. 4, p. 428-434, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11591>>. Acesso em: 11 mar. 2021;

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

SUNDAR, Shyam; SINGH, Anup. Chemotherapeutics of visceral leishmaniasis: present and future developments. **Parasitology**, [S.L.], v. 145, n. 4, p. 481-489, 7 dez. 2017. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0031182017002116>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215329/>. Acesso em: 05 mar. 2021;

TORRES-GUERRERO, Edoardo et al. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, v. 6, 2017;

VAN GRIENSVEN, Johan; DIRO, Ermias. Leishmaniose visceral. **Infectious Disease Clinics**, v. 26, n. 2, pág. 309-322, 2012.



CAPÍTULO VI

ABSCESO HEPÁTICO POR ASCARIS LUMBRICOIDES EM CRIANÇA DE 2 ANOS DE IDADE

Otávio Ferreira Bezerra Neto ¹

Amanda Sousa de Lima ²

Marcela Braga Sampaio ³

Sara Frota de Carvalho ⁴

Taisa Shiguihara ⁵

Jocélia Maria de Azevedo Bringel ⁶

¹ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará- UECE

² Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará- UECE

³ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará- UECE

⁴ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará- UECE

⁵ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará- UECE

⁶ Professora adjunta do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará- UECE

RESUMO

A ascaridíase é uma parasitose endêmica em países em desenvolvimento e acomete frequentemente crianças em idade pré-escolar, estando relacionada principalmente às condições socioeconômicas, sanitárias e educacionais precárias. Este estudo relata e analisa o caso de uma menina de 2 anos com abscesso hepático complicado por pneumonia e outras condições clínicas e sociais relacionadas. Trata-se de um estudo de caso com análise qualitativa dos dados registrados no prontuário e também de informações relatadas pelo pai da paciente. A criança, ao ser internada, apresentava: febre, eliminação de áscaris pela boca, desnutrição importante e palidez. Apesar da gravidade do quadro, o tratamento clínico-cirúrgico foi bem sucedido.

Palavras-chave: Ascaridíase. Abscesso hepático. Pneumonia. Hipotireoidismo congênito.

1. INTRODUÇÃO

A ascaridíase corresponde a helmintíase com maior incidência e prevalência no mundo. Essa doença é endêmica em países em desenvolvimento e está relacionada a condições socioeconômicas precárias. O seu agente etiológico é o *Ascaris lumbricoides* (CARDOSO *et al.*, 2018; MUÑOZ-ANTOLI, 2016).

A intensidade dos sintomas da ascaridíase depende do número de parasitos adultos presentes no indivíduo hospedeiro. A infecção por *A. lumbricoides* normalmente



é assintomática quando envolve pequeno número de vermes adultos, enquanto as infecções maciças podem causar bloqueio mecânico do intestino delgado, complicações que acomete principalmente crianças. Nessa perspectiva, a ascaridíase tem uma predominância em crianças (60-70% dos casos) da faixa etária dos 2 aos 10 anos de idade, afetando principalmente a idade pré-escolar (SOUZA *et al.*, 2014).

Tal situação se deve a fatores relacionados a crianças como: imaturidade imunológica, maior exposição a ambientes contaminados durante seu crescimento e desenvolvimento, além de não possuírem cuidados adequados de higiene no que tange à contaminação fecal-oral. A infecção, por sua vez, pode resultar em desnutrição e prejudicar o desenvolvimento dessas crianças (SILVA *et al.*, 2011).

Este estudo tem o objetivo de relatar e de analisar o caso de uma criança de 2 anos de idade com abscesso hepático complicado por pneumonia e outras condições clínicas e sociais relacionadas.

Trata-se de um estudo de caso com análise qualitativa dos dados registrados no prontuário e também de informações relatadas pelo pai da paciente atendida em um hospital de atenção terciária.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Descrição do Caso

Paciente de 2 anos, cor negra, sexo feminino. Admitida por febre, eliminação de áscaris pela boca e ausência de eliminação de fezes. À admissão, observou-se que a criança apresentava: estado geral comprometido, desnutrição importante e palidez.

Em exame de ultrassonografia em abdome observou-se coleção heterogênea, parcialmente definida, hipoecóide, com debrísses em suspensão, localizada postero-lateralmente ao lobo hepático direito, com volume estimado de 114ml. Apresentando, ainda, distensão gasosa de alças intestinais.

Foi, então, realizada Tomografia computadorizada de abdome e pelve, que indicou abscesso hepático como diagnóstico principal. Revelou também a presença de sinais de colangite e de líquido espesso na cavidade abdominal e pélvica, de natureza inflamatória e infecciosa.



Iniciou-se tratamento clínico para quadro de semi-obstrução por áscaris com passagem de sonda nasogástrica, administração de antibióticos e realização de três sessões de transfusão sanguínea devido quadro de pneumonia, derrame pleural e de anemia grave associadas. No sétimo dia de admissão, a paciente apresentou piora do quadro geral, sendo aberto protocolo de sepse, com ampliação de esquema de antibiótico. Necessitou ser submetida a procedimento em centro cirúrgico para drenagem laparoscópica de abscesso hepático, uma complicação da infestação maciça de ascaridíase.

A paciente fez uso de: Ampicilina Sulbactam por 24 dias, Permetrina 1% em couro cabeludo (para tratamento de pediculose), Ceftriaxona por 1 dia, Albendazol por 5 dia, Óleo Mineral, 3 doses de Vitamina K, Albumina por 3 dias, Oxacilina por 13 dias.

No vigésimo dia de internação, a criança passou a apresentar dispnéia, a qual foi investigada através de exames imanológicos em tórax: raio x (Figuras 1 e 2) e tomografia computadorizada, onde foi detectado abscesso em base pulmonar direita, evoluindo para pneumatocele. Devido a estabilidade clínica e estado afebril da paciente, manteve-se antibioticoterapia e vigilância clínica.

A criança seguiu fazendo uso de Vancomicina, Piperacilina-tazobactam, Omeprazol, Puran, nebulização com Clenil A e com Berotec, além de passar por fisioterapia respiratória.



Figura 1 - Raio X de tórax com incidência póstero-anterior, sugestivo de abscesso pulmonar.



Fonte: Autoria própria.

Figura 2 - Raio X de tórax com incidência lateral.



Fonte: Autoria própria.

Quanto às comorbidades, foi relatado histórico de crise convulsivas, porém os pais da criança negam realização de acompanhamento médico e uso de medicamentos anticonvulsivantes. Foi relatado, ainda, que a paciente recebeu diagnóstico de hipotireoidismo congênito, porém não estava em uso de medicação prescrita.



Além disso, observou-se durante a internação, descuido quanto aos cuidados básicos de higiene pessoal em relação à criança, a qual encontrava-se em diversos momentos de visita médica, com fraldas sujas, o que pode ter contribuído para a evolução de dermatite em região perineal.

Segundo informação do pai da criança, a mãe, que acompanhou a filha durante as primeiras semanas de internação, não fez pré-natal e era negligente quanto os cuidados com a higiene, alimentação e medicação da criança.

2.2. Discussão

Parasitas helmínticos da espécie *Ascaris lumbricoides* são bem conhecidos na literatura médica por causar obstrução intestinal, abscessos pulmonares, abscessos hepáticos, danos nas vias biliares e pancreatite aguda (CHAUHAN; THAKUR; RANA, 2015).

Segundo Ozsarlak et al. (1995), esses vermes nematóides possuem tendência a penetrar em pequenos orifícios, o que justificaria a invasão das vias biliares pelos mesmos. Entretanto essa ocorrência é rara de acontecer devido à tortuosidade e ao diâmetro reduzido do ducto cístico.

Os nematódeos secretam polipeptídeos que provocam reações de hipersensibilidade, causando espasmo do esfínter de Oddi e permitindo assim a migração dos mesmos para o ducto biliar, levando bactérias intestinais. Isso desencadeia estase biliar e subsequente colangite piogênica, colecistite, em alguns casos pancreatite e, se conseguirem chegar até os ductos hepáticos intraparenquimatosos, causam local inflamação com necrose e subsequente abscesso hepático (GARCIA-ESPINOZA et al., 2018).

O diagnóstico dessa migração e de suas possíveis complicações através da ultrassonografia, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) ou cirurgia (laparotomia ou laparoscopia) (DAS, 2014; MIJANDRUĆ-SINČIĆ; 2008).

O tratamento medicamentoso é a primeira escolha de tratamento da infestação por *Ascaris* e se baseia em fármacos anti-helmínticos como albendazol, mebendazol, piperazina e pamoato de pirantel, sendo esse último preferido no tratamento médico da ascaridíase biliar. No entanto em caso de infestações maciças por *Ascaris*, o uso de óleo mineral é indicado para estimular a expulsão desses vermes na defecação. Pode ser



necessário também a associação com antibióticos se houver infecção bacteriana secundária a infestação desse parasita. Por fim, o tratamento cirúrgico é reservado para pacientes que não respondem à terapia medicamentosa ou endoscópica, com persistência de sintomas e helmintos no ducto biliar e pacientes com parasitas em sua vesícula biliar ou com quadro de pancreatite aguda secundária a ascaridíase. Em caso de abscesso hepático, o tratamento envolve a drenagem do mesmo com cateter rabo-de-porco (pigtail), concomitantemente com antibioticoterapia que cubra principalmente infecção por enterobactérias associada a um anti-helmíntico (CHAUHAN; THAKUR; RANA, 2015).

A infestação por *Ascaris lumbricoides* possui bom prognóstico quando há o manejo clínico adequado e medidas de prevenção são tomadas para evitar recidivas (GARCIA-ESPINOZA et al., 2018).

Entre as complicações das pneumonias em crianças e adolescentes, destaca-se o derrame pleural como um fator de risco para o aumento de morbidade e mortalidade. Apesar da atual disponibilidade de vacinas no sistema público de saúde, nota-se o aumento de até 5 vezes da ocorrência de derrames pleurais decorrente de pneumonia na população pediátrica (VERVLOET et al., 2012).

O hipotireoidismo congênito é um distúrbio endócrino congênito crônico que é considerado uma urgência pediátrica, pois pode acarretar graves consequências quando não é feito o diagnóstico e o tratamento precocemente, podendo até mesmo afetar o desenvolvimento intelectual das crianças com a doença (MACIEL et al., 2013; PEZZUTI, 2009).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ascaridíase é uma parasitose intestinal ainda muito prevalente em nosso país, afetando sobretudo crianças, estando relacionada principalmente às condições socioeconômicas, sanitárias e educacionais da população mais afetada. Apesar de seu caráter benigno e autolimitado, essa verminose pode em algumas ocasiões provocar complicações maiores que requerem atuação da atenção secundária ou terciária do sistema de saúde. Visto isso, se faz premente mais incentivos para medidas profiláticas a esse tipo de doença parasitária, o que perpassa por investimento em saneamento básico, educação e melhoria da atenção primária de saúde.

REFERÊNCIAS

- CARDOSO, Andréa da Silva *et al.* OCORRÊNCIA DE Áscaris lumbricoides EM CRIANÇAS DO ESTADO DO MARANHÃO. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 20-25, 18 jun. 2018. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180805_112157.pdf. Acesso em: 11 mar. 2021.
- CHAUHAN, V; THAKUR, S; RANA, B. Ascariasis as a cause of hepatic abscess: a report of 3 cases. **Indian Journal Of Medical Microbiology**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 427-429, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.158576>. Disponível em: <https://www.ijmm.org/article.asp?issn=0255-0857;year=2015;volume=33;issue=3;spage=427;epage=429;aulast=Chauhan>. Acesso em: 12 mar. 2021.
- DAS, Anupk. Hepatic and biliary ascariasis. **Journal Of Global Infectious Diseases**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 65-72, 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-777x.132042>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24926166/>. Acesso em: 12 mar. 2021.
- GARCIA-ESPINOZA, J.A.; VÁSQUEZ-CIRIACO, S.; DOÑA-JAIMES, R.; ARAGON-SOTO, R.; VELAZCO-BUDAR, C.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, E.. Parasitosis in the bile duct, report of 3 cases and literature review. **Revista Médica del Hospital General de México**, [S.L.], v. 81, p. 18-23, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.06.009>. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-parasitosis-in-bile-duct-report-S0185106316300713>. Acesso em: 12 mar. 2021.
- MACIEL, Léa Maria Zanini; KIMURA, Edna Teruko; NOGUEIRA, Célia Regina; MAZETO, Gláucia M. F. S.; MAGALHÃES, Patrícia Künzle Ribeiro; NASCIMENTO, Marilza Leal; NESI-FRANÇA, Suzana; VIEIRA, Sandra E.. Hipotireoidismo congênito: recomendações do departamento de tireoide da sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 57, n. 3, p. 184-192, abr. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302013000300004>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302013000300004&script=sci_abstract&tlang=pt. Acesso em: 14 mar. 2021.
- MIJANDRUĆIĆ-SINČIĆ, Brankica; I-TIMAC, Davor; KEZELE, Borivoj; MILETIĆ, Damir; BRNČIĆ, Nada; POROPAT, Goran. Acute pancreatitis caused by Ascaris lumbricoides: a case report. **Gastrointestinal Endoscopy**, [S.L.], v. 67, n. 3, p. 541-542, mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2007.09.014>. Disponível em: [https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(07\)02676-4/abstract](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(07)02676-4/abstract). Acesso em: 13 mar. 2021.
- MUÑOZ-ANTOLI, C.; PAVÓN, A.; PÉREZ, P.; TOLEDO, R.; ESTEBAN, J.G.. Soil-transmitted Helminth Infections in Schoolchildren of Laguna de Perlas (Nicaragua). **Journal**



Of Tropical Pediatrics, [S.L.], p. 124-134, 10 set. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmw061>. Disponível em: <https://academic.oup.com/tropej/article/63/2/124/2525498>. Acesso em: 11 mar. 2021.

OZSARLAK, O.; SCHEPPER, A.; BACKER, A.; FIERENS, H.; PELCKMANS, P.. Diagnostic and therapeutic role of ERCP in biliary ascariasis. **Röfo - Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren**, [S.L.], v. 162, n. 01, p. 84-85, jan. 1995. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1015841>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7841410/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

PEZZUTI, Isabela L.; LIMA, Patrícia P. de; DIAS, Vera M. A.. Hipotireoidismo congênito: perfil clínico dos recém-nascidos identificados pelo programa de triagem neonatal de minas gerais. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 85, n. 1, p. 72-79, fev. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572009000100013>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572009000100013&script=sci_abstract&tlang=pt. Acesso em: 14 mar. 2021.

SILVA, Jefferson Conceição; FURTADO, Luis Fernando Viana; FERRO, Thaís Carvalho; BEZERRA, Kathlenn de Carvalho; BORGES, Edésio Pereira; MELO, Ana Carolina Fonseca Lindoso. Parasitismo por Ascaris lumbricoides e seus aspectos epidemiológicos em crianças do Estado do Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 100-102, fev. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822011000100022>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000100022. Acesso em: 12 mar. 2021.

SOUZA, G.B.F. et al. Infestação Maciça por Ascaris lumbricoides: relato de caso. **Biota Amazônia**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 102-107, 30 dez. 2014. Revista Biota Amazonia. <http://dx.doi.org/10.18561/2179-5746/biotaamazonia.v4n4p102-107>. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/biota/article/view/1201>. Acesso em: 11 mar. 2021.

VERVLOET, Letícia Alves; VERVLOET, Vitor Earl Cardoso; TIRONI JUNIOR, Mário; RIBEIRO, José Dirceu. Pneumonia adquirida na comunidade e derrame pleural parapneumônico relacionados a *Mycoplasma pneumoniae* em crianças e adolescentes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 38, n. 2, p. 226-236, abr. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132012000200013>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000200013. Acesso em: 14 mar. 2021.



CAPÍTULO VII

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA OCORRIDOS ENTRE OS ANOS DE 2007 A 2017 NO ESTADO DO PIAUÍ COM ÊNFASE PARA O MUNICÍPIO DE PICOS

João Lucas Pereira Lima ¹

Manuella Feitosa Leal ²

Edson Lourenço da Silva ³

Tamaris Gimenez Pinheiro ⁴

Maria Carolina de Abreu ⁵

Ana Carolina Landim Pacheco ⁵

¹ Mestrando em Ensino de Biologia – PROFBIO – Universidade Estadual do Piauí – UESPI

² Mestranda em Mestrado em andamento em Ciências Biológicas - Universidade Federal da Paraíba - UFPB

³ Prof. Dr. – Instituto Federal de Ciência e Tecnologia do Piauí - IFPI - Campus Picos

⁴ Profª. Drª - Curso de Licenciatura em Educação do Campo - Universidade Federal do Piauí - UFPI

⁵ Profª. Drª - Departamento de Biologia - Universidade Federal do Piauí - UFPI

RESUMO

A esquistossomose ainda é um grave problema de saúde pública especialmente no nordeste brasileiro, apesar disso há uma grande falta de informações concretas e detalhadas sobre a doença no estado do Piauí. Assim, objetivou-se a compilação de informações epidemiológicas da doença no Estado. A busca por dados sobre a doença se deu pela análise de documentos oficiais do Ministério da Saúde, além de informações presentes nos bancos de dados oficiais do SINAN e SISPCE entre os anos de 2007 a 2017. A partir da análise dos documentos oficiais do Ministério da Saúde, o estado do Piauí registrou 24 casos positivos, com 12 casos de internações e sete óbitos em decorrência de complicações das formas graves da doença, durante o período pesquisado. O SINAN e SISPCE mostraram que houveram casos no município de Picos e outros sete municípios do Estado. Além do número de notificações, o SINAN mostrou ainda, outro importante indicador epidemiológico: a distribuição do número de casos de acordo com o gênero, em que se registrou 16 casos para os homens e sete para as mulheres. Apesar do pequeno número de notificações, esporadicamente são encontrados casos isolados no estado, não sendo exclusiva de um município apenas. É notório que existe algumas informações para o Estado sobre a doença nos documentos oficiais e bases de dados pesquisadas, porém grande parte dessas, estão incompletas e difusas comprometendo o estabelecimento de um real panorama da doença no estado.

Palavras-chave: Parasitose. Caramujos. Epidemiologia. Nordeste.



1. INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais são doenças infecciosas que representam um sério problema de saúde pública estando intimamente ligadas às péssimas condições de saneamento básico e a falta de higiene pessoal e doméstica, contribuindo para a transmissão e disseminação das formas infectantes dos parasitos (ANGELUCI et al., 2013). Dentre as diversas parasitoses intestinais conhecidas, a esquistossomose se destaca por ser endêmica de áreas tropicais com ampla distribuição geográfica, sendo relatada em 78 países (WHO, 2015). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2017), em todo o mundo 207,7 milhões de pessoas necessitaram de tratamento preventivo apenas em 2016, dos quais mais de 89 milhões de pessoas foram tratadas.

No Brasil, esta doença é um grave problema de saúde pública no qual estima-se que 43 milhões de pessoas estejam vivendo em áreas de risco de infecção (ROCHA et al., 2016) e aproximadamente 1,5 milhão de pessoas estejam infectadas pelo *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, responsável pela esquistossomose no país (BRASIL, 2017). Este parasita apresenta o ser humano como hospedeiro definitivo e caramujos do gênero *Biomphalaria* Preston, 1910 como hospedeiros intermediários (SOUSA MARTINS et al., 2017). Entre os anos de 2006 a 2015 foram registrados em média um total de 508 óbitos por ano em decorrência da manifestação das formas graves da doença no país, sendo considerados endêmicos os estados de Alagoas, Bahia, Espírito Santo, Maranhão, Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe (BRASIL, 2017). E os estados do Pará, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Goiás, Rio Grande do Sul e Piauí como áreas de transmissão focal (BRASIL, 2017).

Para este último estado, o registro da doença é mais evidente para o município de Picos, com *B. straminea* sendo apontado como o responsável pela transmissão da doença (CARVALHO; FONSECA, 2010). Estes animais são encontrados em grande número no Rio Guaribas, que corta vários trechos urbanos do município (LIMA et al., 2016). Contudo a prevalência no estado do Piauí está abaixo de 1%, sendo que de 2010 a 2015 foram examinados 7.004 escolares em todo o Estado e encontrado apenas um único caso em morador de Picos (KATZ, 2018).



São recomendadas pelo Ministério da Saúde inúmeras ações que buscam a delimitação epidemiológica da doença, como inquéritos coproscópicos censitários, vigilância epidemiológica e a alimentação anual do Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE) (SAMPAIO et al., 2017). Além disso, os estudos epidemiológicos são muito importantes para a prevenção e promoção da saúde pública, pois contribuem para um conhecimento amplo, além de avaliar e combinar dados epidemiológico a fim de sintetizar as informações sobre a doença, servindo de base para que os profissionais de saúde atuem nas comunidades mais afetadas (COUGHLIN, 2006).

As informações sobre a epidemiologia da esquistossomose para o Piauí, apresentam-se de modo muito disperso, sendo possível encontrá-las em três fontes distintas: i) duas bases de dados disponíveis para o público - Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e o Sistema Informatizado do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE); e ii) em documentos oficiais disponíveis no portal do Ministério da Saúde. Entretanto, estas bases de dados trazem diferentes informações sobre a doença, devido a abrangência de cada um dos sistemas, tornando os dados sobre a situação epidemiológica da doença no estado, de certa forma, fragmentados. Diante disso, este trabalho teve como objetivo analisar os dados epidemiológicos de notificação da esquistossomose no estado do Piauí, compilando as informações sobre esta doença que ainda é considerada um grave problema de saúde pública.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Área de estudo

O Estado do Piauí possui uma área de 250.934 km², ocupando 16,20% da região Nordeste e 2,95% do território nacional (VIANA et al., 2017). Em extensão, o referido estado é o terceiro maior do nordeste brasileiro, com características geoambientais que refletem a condição de área de transição entre o domínio das depressões interplanálticas (VIANA et al., 2017). O município de Picos está inserido na Mesorregião do sudeste piauiense e na microrregião de Picos, à 306 km da capital Teresina, com aproximadamente 73.414 habitantes no último censo de 2010 realizado pelo IBGE (IBGE, 2010). De clima tropical semiárido quente, o município possui duas estações climáticas bem definidas, uma chuvosa (dezembro-março) e outra seca (abril-



novembro), com uma temperatura que variam entre 22°C e 39°C e com formação vegetal predominante a Caatinga, apresentando também extensas áreas de Cerrado e babaçuais (OLIVEIRA; SILVA; ABREU, 2016).

2.2. Coleta de dados

A compilação das informações sobre a esquistossomose no estado do Piauí foi realizada a partir da análise de documentos oficiais do Ministério da Saúde, além das informações presentes nos bancos de dados oficiais do SINAN e SISPCE entre os anos de 2007 a 2017, este período foi escolhido a fim de observar dados e comportamento epidemiológico ao longo de 10 anos sobre a doença no estado.

A busca pelas informações disponibilizadas pelo Ministério da Saúde foi realizada por meio da análise dos dados disponíveis no site Saúde de A-Z (<http://portalsms.saude.gov.br/saude-de-a-z/esquistossomose>), onde os dados sobre a doença já se encontram tratados e o mesmo apresentam-se em cinco documentos oficiais baseados nos dados do SINAN, SISPCE, Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) em relação ao local de residência dos acometidos pela doença. Onde são encontrados dados sobre mortalidade, internação, número de casos nas áreas endêmicas, não endêmicas e distribuição por unidade de federação.

Para os dados provenientes do SINAN (<http://portalsinan.saude.gov.br/dados-epidemiologicos-sinan>), obteve-se apenas informações sobre os casos confirmados em áreas não endêmicas. Nesta base de dados é possível encontrar informações detalhadas como: raça, sexo, faixa etária, casos autóctones e o registro de casos para cada município do estado. Para os dados do SISPCE (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/pce/cnv/pcepi.def>) foi possível encontrar informações entre os anos de 2007 a 2010 relacionados aos números de exames realizados e positivos, caramujos capturados e positivos, além de dados de caramujos por espécies. Todas as informações estão detalhadas por município.

2.3. Análise e tratamento dos dados

Os dados obtidos das três fontes foram tabulados e gráficos e tabelas puderam ser construídos para a compilação das informações, para isso foram usados o Microsoft Word 2019® e Microsoft Excel 2019®. Os dados sobre a distribuição do número de casos



de esquistossomose em humanos e caramujos infectados nos municípios do estado do Piauí foram plotados sobre um mapa usando o *software* CorelDRAW X8®.

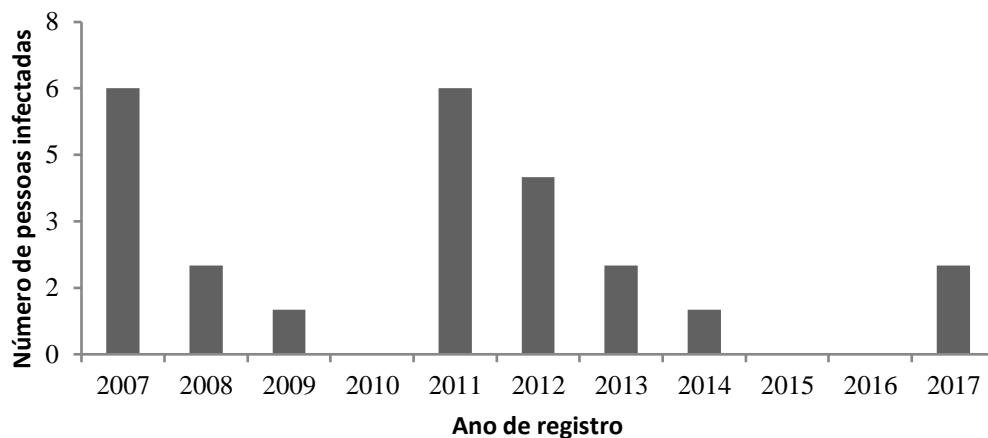
3. RESULTADOS

A pesquisa nas fontes públicas sobre a esquistossomose permitiu o acesso a cinco documentos oficiais do Ministério da Saúde, nove tabelas do SINAN e 13 do SISPCE. As informações obtidas nas duas últimas bases de dados foram referentes a 35 municípios do estado do Piauí ao longo do período analisado (2007 a 2017).

A partir da análise dos documentos oficiais do Ministério da Saúde, foi possível obter dois tipos de informações diferentes no que se refere ao número de casos por unidade da federação, sendo uma tabela referente aos dados de regiões endêmicas e outra para regiões não endêmicas. O estado do Piauí aparece somente na tabela referente a classificação de regiões não endêmicas, sendo apresentados para este, 24 casos positivos durante o período pesquisado (Figura 1).

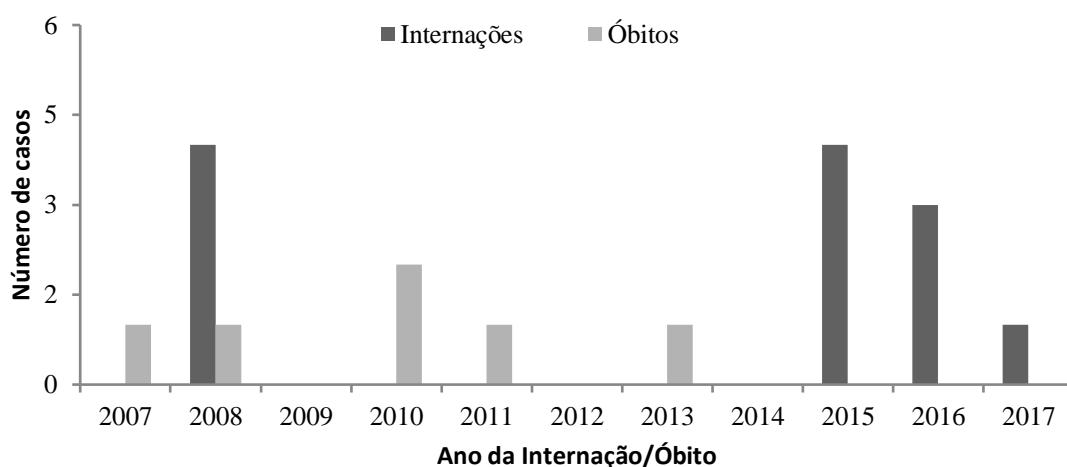
Ainda sobre os dados encontrados no *site* do Ministério da Saúde, para o estado do Piauí, foram registrados 12 casos de internações pela doença, distribuídas nos anos de 2008 ($n = 4$), 2015 ($n = 4$), 2016 ($n = 3$) e 2017 ($n = 1$) (Figura 2). Além disso, foi possível encontrar informações sobre a mortalidade pela doença para o estado, sendo registrados sete óbitos em decorrência de complicações das formas graves da doença, durante o período pesquisado. Por ordem cronológica os anos de 2007, 2008, 2011, 2013 e 2016 foram notificados com apenas um caso de óbito cada ano, e somente para o ano de 2010 foram registrados dois óbitos (Figura 2). Apesar do pouco número de casos foi observado que os óbitos que ocorreram durante o período pesquisado, representaram 20% do número de pessoas diagnosticadas com a doença.

Figura 1 - Número de casos de esquistossomose para o estado do Piauí, considerado área não endêmica para a doença, entre os anos de 2007 e 2017.



Fonte: Ministério da Saúde/ Saúde de A-Z (2019).

Figura 2- Internações e óbitos por esquistossomose no estado do Piauí entre os anos de 2007 a 2017.



Fonte: Ministério da Saúde/Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) (2019).

O SINAN mostra que foram notificados 24 casos de esquistossomose no estado do Piauí, assim como visto anteriormente nos dados oficiais do Ministério da Saúde, contudo a distribuição dos casos ao longo dos anos difere entre as duas fontes (Tabela 1). As divergências ocorrem nos anos de 2009, 2010, 2012, 2014, 2015 e 2017.



Tabela 1 – Demonstrativo dos dados de notificação de casos de esquistossomose no estado do Piauí e dados oficiais do Ministério da Saúde e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre os anos de 2007 e 2017. *Anos em que os dados das diferentes fontes de informação divergem.

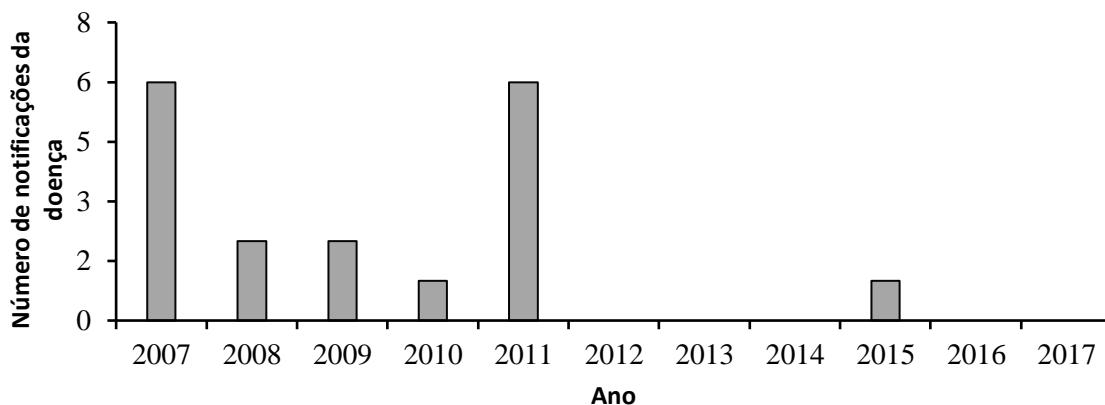
| Ano de registro | Fonte de informação | |
|-----------------|---------------------|---|
| | Ministério da Saúde | Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) |
| 2007 | 6 | 6 |
| 2008 | 2 | 2 |
| 2009* | 1 | 2 |
| 2010* | 0 | 1 |
| 2011 | 6 | 6 |
| 2012* | 4 | 3 |
| 2013 | 2 | 2 |
| 2014* | 1 | 0 |
| 2015* | 0 | 1 |
| 2016 | 0 | 0 |
| 2017* | 2 | 1 |
| Total | 24 | 24 |

Fonte: Ministério da Saúde e SINAN (2019).

Além do número de notificações, o SINAN mostrou ainda, outro importante indicador epidemiológico: a distribuição do número de casos de acordo com o gênero, em que se registrou 16 casos para os homens e sete para as mulheres. Determinando dessa forma que a população masculina foi a mais acometida pela doença no estado do Piauí.

Em relação distribuição dos casos por município, houve pessoas contaminadas em Picos, local com maior número de notificações de registros positivos, com 18 casos (Figura 3); seguido do município de São Francisco de Assis, com dois casos notificados em 2012 e 2013; Castelo do Piauí e Barras com um registro cada em 2012; Luiz Correia com um caso em 2013; e Capitão Gervásio Oliveira com um único caso sendo registrado em 2017. Os anos com mais notificações positivas no município de Picos foram 2007 e 2011 com seis casos, seguidos de 2009 com dois registros, enquanto os anos de 2008, 2010 e 2015 foram notificados apenas um caso por ano (Figura 3).

Figura 3 – Distribuição dos casos de esquistossomose notificados em humanos para o município de Picos, Piauí entre os anos de 2007 e 2017.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (2019).

Quanto aos dados disponibilizados no SISPCE, observou-se que as informações sobre os exames coprológicos realizados pelo Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) limitaram-se apenas ao período de 2007 a 2010 e restringiram-se aos municípios de Parnaíba, Pedro II e Picos. Durante esse período foram realizados 14.456 exames coprológicos, dos quais 13.028 (90,12%) corresponderam a amostras provenientes do município de Picos. Do total de exames realizados, sete foram diagnosticados como positivos (1/2.065), todos oriundos deste último município. O maior número de ocorrências positivas foi registrado em 2007 ($n = 4$), seguido de 2008 ($n = 2$) e 2010 ($n = 1$). Para o ano de 2009 não houve registro no sistema de exames coprológicos.

Parte das ações do PCE inclui pesquisas com caramujos do gênero *Biomphalaria*, visando notificação de ocorrência de vetores positivos para *S. mansoni*. Sobre esse aspecto, o SISPCE também traz informações para o estado apenas para o período entre 2007 a 2010. Neste intervalo foram analisados 164.873 caramujos provenientes de 32 municípios de todo o estado, com somente 94 positivos para cercárias de *S. mansoni* (0,05% da amostra; 1/1.753) (Tabela 2). Registrhou-se caramujos positivos apenas nos anos de 2007 ($n = 67$), 2009 ($n = 26$) e 2010 ($n = 1$). Para este primeiro ano o destaque foi para o município de Picos com 61 casos positivos, seguido de Parnaíba e Fronteiras com três casos. No ano de 2009, Joaquim Pires acumulou 16 casos positivos, seguido de Picos com 10. No ano de 2010, apenas um caso foi registrado também no município de



Joaquim Pires (Figura 4). Nos anos de 2008 e 2010 não constam registros de análises no sistema para Picos.

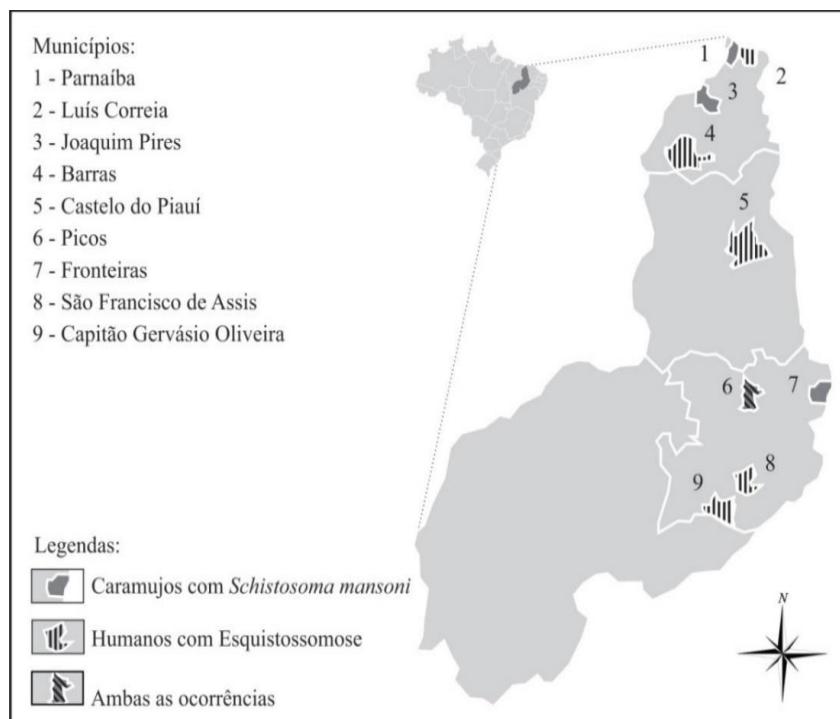
Tabela 2 – Caramujos examinados e positivos para cercaria de *Schistosoma mansoni* em municípios do estado do Piauí entre os anos de 2007 e 2010.

| Ano | Município | Caramujos | |
|--------------|---------------|---------------|-----------|
| | | Examinados | Positivos |
| 2007 | Picos | 3.222 | 61 |
| | Fronteiras | 1.501 | 3 |
| | Parnaíba | 4.011 | 3 |
| 2009 | Joaquim Pires | 2.046 | 16 |
| | Picos | 973 | 10 |
| 2010 | Joaquim Pires | 130 | 1 |
| Total | | 11.883 | 94 |

Fonte: Sistema de Informações do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE) (2019).

Conforme os resultados compilados, verificou-se que seis municípios do estado do Piauí tiveram registros de casos de esquistossomose em humanos e quatro apresentaram apenas caramujos positivos para *S. mansoni*, dos quais apenas Picos acumulou registros de infecção tanto em humanos quanto em caramujos do gênero *Biomphalaria* (Figura 4).

Figura 4 - Mapa indicativo de municípios piauienses em que se registrou casos de infecções humanas e em caramujos do gênero *Biomphalaria* entre os anos de 2007 e 2017.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informações do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE) (2019).

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

De acordo com o Art. 3º, Parágrafo 2º da Portaria Nº 104 do Ministério da Saúde, os casos de esquistossomose nas áreas endêmicas devem ser registrados no SISPCE e os casos de formas graves da doença deverão ser registrados no SINAN, independentemente de ter ocorrido em área endêmica ou não endêmica (BRASIL, 2011). Até o ano de 2010, o estado do Piauí era considerado área endêmica, logo existem dados registrados até esta data no SISPCE. A partir de então, o estado passa a ser classificado pelo Ministério da Saúde como área não endêmica para esquistossomose, tendo em vista prevalência inferior a 5% de positividade na população conforme os resultados apresentados, corroborando Katz (2018).

As informações sobre os óbitos por esquistossomose constituem elementos importantes para o monitoramento uma vez que a mortalidade pela doença ocorre principalmente na fase crônica (SILVA et al., 2015). Além da falta de acesso aos serviços de saúde, os óbitos podem também ser relacionados à falta de saneamento, pobreza



extrema e falta de informação sobre a doença e principalmente sobre as medidas preventivas (ROCHA et al., 2016). Para Pereira (2016), aliado a isso, a falta de abastecimento de água, coleta de lixo, ou mesmo quando realizados de formas inadequadas, aumentam a possibilidade de a população contrair a esquistossomose. De acordo com Silva-Costa et al. (2012), as medidas de prevenção são necessárias e a importância do tratamento reside não só na redução da carga parasitária ou cura da doença, mas também em impedir sua evolução para formas graves.

No que se refere aos dados de morte e internação, é importante destacar as possíveis causas que levam ao desenvolvimento de formas graves da esquistossomose, onde para Rodrigues Junior et al. (2017) os doentes que possuem uma fase aguda oligossintomática tendem a não buscar atendimento médico e são diagnosticados já na fase crônica devido a algum comprometimento. Silva et al. (2007) também corroboram com o mesmo discurso, em que afirmam que a maioria dos pacientes internados observados em seu estudo, apresentavam-se na fase crônica da patologia devido não procurar um serviço de saúde durante a fase aguda. Provavelmente os pacientes que foram a óbito identificados no presente estudo não tiveram acesso ao serviço de saúde na fase inicial da doença ou não eram oriundos do estado e não foram notificados previamente pelos órgãos que forneceram a informação ao Ministério da Saúde.

O fato de a população masculina ter sido a mais afetada pela doença no estado do Piauí, corrobora com os resultados de Neres et al. (2011), os quais observaram maior frequência da esquistossomose entre indivíduos do sexo masculino no município de Feira de Santana, no nordeste brasileiro. A maior positividade para o sexo masculino, segundo Otenio et al. (2010), pode ser explicada pelas diferenças na ocupação laboral resultando em maior exposição, pois normalmente cabe aos homens as atividades na agricultura e pesca. De acordo com Gomes et al. (2016) também pode ser apontado como fator responsável pelo maior acometimento nos homens, o acesso aos serviços de saúde, uma vez eles o procuram com menos frequência que as mulheres ou, muitas vezes, não são contemplados por ações preventivas uma vez que estas são realizadas nos horários em que os mesmos trabalham. É preciso lembrar que, segundo o último censo feito pelo IBGE, em 2010, a maior parte da população piauiense vivia em áreas urbanas, contudo cerca de 1.067.699 (34,23%) milhões de pessoas, moravam na zona rural no Piauí, colocando o estado como segundo da federação com maior número de



pessoas vivendo em áreas rurais e baixas condições de saneamento básicos. Dessa maneira, o contato com os poucos recursos hídricos perenes presentes no estado para a realização de atividades diversas relacionada a sobrevivência da população, aumenta a exposição a uma eventual infecção pelo parasita.

Oliveira (2012), mostrou em seu trabalho informações sobre o inquérito epidemiológico do Ministério da Saúde/Sistema de Vigilância em Saúde (MS/SVS) realizado em 2011, em que afirmou que a transmissão da esquistossomose no Piauí é focal, limitada ao município de Picos. Katz (2018) recentemente apresentou para o estado do Piauí um único resultado positivo para a doença, também exclusivo para o município de Picos, indicando seu caráter focal. No entanto, as informações compiladas para o Piauí neste trabalho demonstram que entre os anos de 2007 e 2017, além de Picos, outros municípios do estado apresentaram indicadores da doença (casos positivos de esquistossomose em humanos e caramujos infectados com cercaria de *S. mansoni*). Assim, esses resultados mostram um quadro preocupante para o *status* da doença no país, tendo em vista que mais municípios apresentaram moluscos vetores bem como hospedeiro vertebrado parasitados indicando a manutenção do ciclo da doença na região. Essa situação se agrava ainda mais quando se considera as condições socioeconômicas das populações residentes no estado, marcadas pela baixa escolaridade, baixa renda, altas taxas de migração, falta de saneamento básico e acesso limitado aos serviços de saúde e educação, o que coloca o estado como o terceiro com menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país (IBGE, 2010).

Silva et al. (2012) relacionam os movimentos migratórios e o crescimento desordenado das cidades como fatores importantes para o estabelecimento da doença em uma região. Katz (2018) reafirma que os processos migratórios de pessoas associados a falta de saneamento e a carência de programas de educação em saúde nos municípios, constituem fatores de risco para a instalação da doença em uma determinada região. Considerando o exposto, reforça-se a importância de programas de monitoramento da doença no estado, mas para isso necessita-se de dados robustos por parte dos órgãos de saúde responsáveis.

As diferentes formas de apresentação dos dados epidemiológicos da esquistossomose nas bases pesquisadas dificultam a sistematização deles para ações mais efetivas de controle, tratamento e eliminação da doença. Farias et al. (2007)



apontam que a desestruturação das ações desenvolvidas pelos municípios é responsável pela deficiência na etapa de registro dos dados nos sistemas, que se expressa pela inconsistência dos e irregularidade dos mesmos como observado no presente estudo. Costa et al. (2017), por sua vez, destacam ainda que esses mesmos fatores dificultam a descrição da realidade da esquistossomose no país. Nesse sentido, existe a necessidade de articulação entre todos os sujeitos responsáveis pela manipulação das informações sobre a doença. Assim, investimentos em tecnologia, treinamento e recursos humanos e logísticos são imprescindíveis para o sucesso e integração das ações.

Existe uma grande heterogeneidade nos programas de controle desenvolvidos por cada município da federação e a falta de uniformidade nas ações, gera variedade nos intervalos entre os inquéritos, determinando com isso divergências nos números de casos de esquistossomose (QUININO; BARBOSA; SAMICO; 2010) (CARDIM et al., 2011). É de responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde a consolidação das informações sobre as atividades de coproscopia e tratamento nos municípios de forma criteriosa, identificando e corrigindo as fontes de dados insuficientes ou inconsistentes e dessa forma, repassando dados confiáveis ao Ministério da Saúde (RODRIGUES JUNIOR, 2017). Conforme estes últimos autores, a fidedignidade e precisão na apuração dos dados por esses órgãos promovem a realização de consultas sólidas, permitindo traçar metas para serem realizadas em cada município que se apresenta como prevalente para a doença.

Dessa forma, conclui-se que apesar do pequeno número de notificações, a esquistossomose *mansônica* é uma doença ainda presente no estado do Piauí, não sendo exclusiva do município de Picos. É notório que existem muitas informações para o Estado sobre a doença nos documentos oficiais e bases de dados pesquisadas, porém grande parte dessas estão incompletas comprometendo o estabelecimento de um panorama da doença no estado e, consequentemente, as medidas preventivas para a doença. Medidas essas que são executáveis tendo em vista que as formas de diagnóstico da doença já estão mundialmente estabelecidas, o tratamento existente é gratuito e a cura é eficaz. Apesar da baixa prevalência da esquistossomose no Piauí, como ocorrem entraves no acesso à informações concretas sobre a doença, nos investimentos em educação em saúde, melhorias no saneamento, qualificação dos profissionais de saúde e sistematização e efetivação dos trabalhos de vigilância em saúde, a erradicação da



doença no estado ainda está distante. Assim, trabalhos como este, são de extrema importância pois, ao trazerem conhecimentos sobre a real situação epidemiológica da esquistossomose no estado, auxiliam no direcionamento das ações para o controle e a erradicação da doença.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal do Piauí e ao Instituto Federal do Piauí pelo apoio logístico e financeiro.

REFERÊNCIAS

- ANGELUCI, C. H. G. *et al.* Avaliação da prevalência de parasitos intestinais em escolares do município de Formosa, GO. **Sinergia, São Paulo**, v. 14, n. 3, p. 227-232, 2013.
- BRASIL (Ministério da Saúde). Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011. c2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.htm I. Acesso em: 06 de abril de 2019.
- CARDIM, Luciana Lobato *et al.* Análises espaciais na identificação das áreas de risco para a esquistossomose mansônica no Município de Lauro de Freitas, Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 899-908, 2011.
- CARVALHO, L. D.; FONSECA, M. G. **Distribuição sazonal de *Biomphalaria straminea* (Mollusca, Planorbidae) em três localidades de importância epidemiológica no município de Picos, Piauí**. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA II SEMINÁRIO DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E INOVAÇÃO, 19, 2010, Teresina. Anais. Teresina: Universidade Federal do Piauí. 2010.
- COSTA, Cassandra de Sousa *et al.* Programa de Controle da Esquistossomose: avaliação da implantação em três municípios da Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. **Saúde em Debate**, v. 41, p. 229-241, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-11042017s17>.
- COUGHLIN, Steven S. Ethical issues in epidemiologic research and public health practice. **Emerging themes in epidemiology**, v. 3, n. 1, p. 1-10, 2006.
- FARIAS, Leila Maria Mattos de *et al.* Análise preliminar do Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose no período de 1999 a 2003. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 1, p. 235-239, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000100025>



FERREIRA, Israel de Lucena Martins; TABOSA, Tiago Silva Pessoa. Mortalidade por esquistossomose no Brasil: 1980-2003. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 36, n. 1, 2007.

GOMES, Ana Clarissa Luna *et al.* Prevalência e carga parasitária da esquistossomose mansônica antes e depois do tratamento coletivo em Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 243-250, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000200003>.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **IBGE Estados**. c2010. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pi/panorama>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

KATZ, Naftale *et al.* **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helmintoses**. 22 ed. Belo Horizonte: CPqRR; 2018. 76 pp.

LIMA, João Lucas Pereira *et al.* **Determinação da taxa de infecção de vetores transmissores da esquistossomose mansônica encontrados no Rio Guaribas em Picos- PI**. In: Congresso de Doenças Negligenciadas e Reemergentes do Norte/Nordeste Brasileiro, 3, 2016; Parnaíba. Anais... Parnaíba: Universidade Federal do Piauí, 2010. p. 206-207.

NERES, Rita de Cássia Braz *et al.* Caracterização epidemiológica dos casos de esquistossomose no município de Feira de Santana, Bahia-2003-2006. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 35, p. 28-28, 2011.

OLIVEIRA, V. M.; VILA NOVA, M. X.; ASSIS, C. R. D. Doenças tropicais negligenciadas na região Nordeste do Brasil. **Scire Salutis (Aquidabã)**, v. 2, n. 2, p. 29-48, 2012.

OLIVEIRA, Ykaro Richard; DA SILVA, Paulo Henrique; DE ABREU, Maria Carolina. Formação de uma carpoteca no Município de Picos, Piauí, Semiárido Brasileiro. **Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota)**, v. 6, n. 3, p. 26-30, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18561/2179-5746/biotaamazonia.v6n3p26-30>

OTENIO, Marcelo Henrique *et al.* O conhecimento da esquistossomose para pacientes positivos. **HU Revista**, v. 36, n. 2, 2010.

PEREIRA, Camila. Ocorrência da esquistossomose e outras parasitoses intestinais em crianças e adolescentes de uma escola municipal de Jequié, Bahia, Brasil. **Revista Saúde.Com**. v6, n. 1, p. 24-31, 2016.

QUININO, Louisiana Regadas de Macedo; BARBOSA, Constança Simões; SAMICO, Isabella. O programa de controle da esquistossomose em dois municípios da zona da mata de Pernambuco: uma análise de implantação. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 10, p. s119-s129, 2010.



ROCHA, Thiago José Matos *et al.* Aspectos epidemiológicos e distribuição dos casos de infecção pelo Schistosoma mansoni em municípios do Estado de Alagoas, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 2, p. 6-6, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232016000200003>.

JUNIOR, Carlos Alberto Rodrigues *et al.* Esquistossomose na região norte do Brasil. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 58-61, 2017.

SAMPAIO, Laysse Nunes Nunes *et al.* O enfrentamento do paciente e a esquistossomose. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS**, v. 4, n. 2, p. 337, 2017.

SILVA, Keyla Emanuelle Ramos *et al.* Alternativas terapêuticas no combate à esquistossomose mansônica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, 2012.

SILVA, Maria Beatriz Araújo *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes suspeitos de esquistossomose e patologias associadas em um hospital pernambucano. **Revista Enfermagem Digital Cuidado e Promoção da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 43-46, 2015.

SILVA COSTA, Luiz Guilherme Ferreira *et al.* Esquistossomose com descompensação pulmonar aguda. Relato de caso. **Rev Bras Clin Med. São Paulo**, v. 10, n. 2, p. 172-4, 2012.

SOUZA MARTINS, Géssica Cristina *et al.* INTERVENÇÕES DO ENFERMEIRO NA PREVENÇÃO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI. **Revista Saúde-UNG-Ser**, v. 11, n. 1 ESP, p. 32, 2017.

VIANA, Albert Isaac Gomes *et al.* Caracterização fisiográfica e socioeconômica do município de Picos/PI: potencialidades, limitações e vulnerabilidades. **InterEspaço: Revista de Geografia e Interdisciplinaridade**, v. 3, n. 9, p. 88-108, 2017.

WHO – Organização Mundial da Saúde. **Status dos países endêmicos da esquistossomose.** Disponível em: http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sch/sch.html. Acesso em: 06 de abril de 2019.

WHO – Organização Mundial da Saúde (OMS). Estimativas Globais de Saúde 2015: Mortes por Causa, Idade, Sexo, por País e por Região, 2000-2015. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5676:organizacao-mundial-da-saude-divulga-novas-estatisticas-mundiais-de-saude&Itemid=843. Acesso em: 04 de agosto de 2019.



CAPÍTULO VIII

ASPECTOS GERAIS SOBRE A DOENÇA DE CHAGAS

João Igo Araruna Nascimento ¹

¹ Graduando do curso de Farmácia. Faculdade Santa Maria - FSM

RESUMO

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que geralmente progride cronicamente, causando enorme morbidade e mortalidade de pessoas infectadas. Incluída pela Organização Mundial da Saúde (OMS) está na lista das 17 doenças tropicais negligenciadas, afetando aproximadamente 8 milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente na América Latina. No tratamento, apenas dois medicamentos foram aprovados: O Benzonidazol e o Nifurtimox. Ambos são compostos nitro heterocíclicos, que podem eliminar os agentes etiológicos por meio da produção e inibição de espécies reativas de oxigênio, fazendo com que os parasitas não tenham capacidade para neutralizá-los. A doença de Chagas foi chamada de doença negligenciada ao longo da história, pois, se relaciona a fatores socioeconômicos, políticos e culturais, amplamente distribuídos, sendo mais comum na América Latina. A transmissão da infecção pela doença de Chagas ocorre principalmente através da deposição de fezes do portador no tecido da pele humana e das membranas mucosas. Embora já tenham campanhas para combater a transmissão pelo inseto, a doença ainda está se espalhando através de métodos alternativos, como, por exemplo. Transmissão congênita, transplante e transmissão oral, o que constitui um dos problemas de saúde mais sérios em todo o continente. A doença de Chagas tem duas fases patogênicas diferentes, aguda e crônica, que são manifestadas principalmente como doença cardíaca intensa, possuindo métodos de diagnóstico laboratorial para cada fase. Na fase aguda, têm a pesquisa do próprio parasita no sangue, já na fase crônica, a pesquisa de anticorpos pode detectar o parasita.

Palavras-chave: Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Epidemiologia. Tratamento. Fármacos.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é considerada a principal endemia parasitária originada na América do Sul, tendo uma alta incidência e casos de morte na América Central. Em 2009, a doença completou 100 anos de descoberta, considerada pelo Dr. Carlos como um marco científico. Foi descoberta pelo doutor Justiniano Ribeiro Chagas, durante uma fiscalização na cidade Lassance, no estado de Minas Gerais. Como médico e pesquisador,



ele não estava focado somente em fornecer tratamento aos pacientes: durante o estudo, ele descobriu que havia tripanossomíase no sangue do gato e, logo depois, em uma criança chamada Berenice, de apenas dois anos, que morava em uma casa assombrada por barbeiros infectados por parasitas. Carlos Chagas é ganhador notório por sua tríplice descoberta, ele identificou o vetor, a etiologia, e a descrição patológica da doença (Gutierrez et al., 2009; malafaia e Rodrigues, 2010; OMS, 2018).

A doença de Chagas, causada pela tripanossomíase do protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, é um grave problema de saúde pública que atinge milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente tendo características locais na América do Sul. Atualmente, novos casos são descobertos, tanto na América do Norte, como também! Em outros continentes, devido ao fluxo de migrantes (RASSI et al., 2010). A transmissão natural da doença ocorre através da pele ferida, com o excremento do inseto vetor contaminada, mas a doença se espalha em outras formas também, como, por exemplo: pela via oral, através da ingestão de alimentos com produtos contaminados e transfusões de sangue, que representam um dos graves meios de propagação da doença atualmente (CONSENSO, 2010).

A maioria das pessoas infectadas está presente no Brasil. (Argolo et al., 2008). A doença de Chagas tem uma fase aguda e outra crônica, que pode ocorrer em inflamação cardíaca aguda, causada por alterações no número de eletrocardiogramas e pelo número de batimentos, pois, o coração pode apresentar batimentos mais rápidos a cada minuto, e até mesmo, meningite e encefalite aparecem em casos mais sérios (Sarmento, 2008). Em alguns casos, o coração aparecerá na fase crônica bastante comprometida, podendo ter arritmia, incapacidade de contração e expansão de órgãos, ocorrendo também, no esôfago, e no intestino grosso (Argolo et al., 2008). Para tratamento, os únicos medicamentos disponíveis no Brasil são o Benzonidazol (Rochagan®), possuindo eficácia limitada e sendo resistente pelos parasitas e pelos efeitos colaterais óbvios (Urbina e Docampo, 2003).

No Brasil, acredita-se que exista cerca de 4,6 milhões de pessoas que foram infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, causando aproximadamente 6.000 mortes a cada ano (Martins-Melo et al., 2014). Atualmente, as doenças crônicas dominam, refletindo uma propagação de vetores nas últimas décadas. Divulgações de relatos de casos, considerando todas as rotas, não são tão comuns hoje em dia. Em uma pesquisa



realizada de 2001 a 2008, as crianças menores de cinco anos, apresentaram taxa de infecção nas áreas rurais de 0,03%. Dos quais 0,02%, foram positivos para mulheres grávidas, sugerindo transmissão vertical, e apenas 0,01%, foram positivos apenas em crianças, apresentando sinais de transmissão vetorial. Além disso, a taxa de mortalidade anual de DC também diminuiu entre 2006 (5,9%) e 2013 (1,1%) (Ministério da Saúde, 2015).

A doença de Chagas é considerada pela Organização Mundial da Saúde, como uma doença tropical negligenciada, bem como leishmaniose, filariose e hanseníase, que afetam principalmente os indivíduos em situações econômicas instáveis, com baixos níveis de acesso a condições sanitárias básicas de pobreza extrema (SANGENITO et al., 2019). As questões relacionadas à saúde mostram que essa doença se desenvolve conforme a diminuição da produtividade e da mortalidade dos trabalhadores. O enorme fardo econômico significa a perda de mais de um milhão de anos de vida ajustados por deficiência que custam em média 7,2 bilhões de USD por ano (CONNERS et al., 2016).

Portanto, as medidas devem ser tomadas para o controle da doença de chagas, com base na atenção primária à saúde e nas equipes de saúde da família, fluxo de trabalho, monitorando onde o problema está conectado, considerando os reservatórios, o meio e a própria população. O monitor deve ser realizado em conjunto com o fluxo de trabalho do agente de controle de endemias e instituições comunitárias de saúde, buscando os cuidados necessários de saúde, que são adequados e eficazes (SAS, MS, 2009).

É importante buscar medidas preventivas, de controle e vigilância da doença de Chagas, que devem ser buscadas quando uma pessoa apresentar algum sintoma da doença. Por esse motivo, é fundamental ter um conhecimento sobre a epidemiologia, levando em consideração, a distribuição geográfica, a infestação familiar, a disseminação do *Trypanosoma cruzi*, e a infecção natural do triatomíneo (GURGEL-GONÇALVES et al., 2010).

Diante da importância de se ter um conhecimento sobre a doença de Chagas, o presente trabalho consiste em uma revisão de literatura, limitada a pesquisa teórica da doença de chagas, com enfoque nos seus vários aspectos, nos fatores epidemiológicos, no diagnóstico laboratorial, no tratamento, nos seus mecanismos de transmissão, e também, nas recomendações do consenso brasileiro sobre a doença de Chagas.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Doença de Chagas e *Trypanosoma cruzi*

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é uma doença causada pelo protozoário flagelo *Trypanosoma cruzi*, que foi descoberta em 1909, pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas (CHAGAS, 1909). Mesmo depois de 110 anos quando foi descoberta, a doença de chagas se tornou um dos principais problemas de saúde pública. Mais de 8 milhões de pessoas são afetadas pela doença endêmica na rede pública de saúde, em mais de 21 países / regiões da América Latina (ECHEVERRIA; MORILLO, 2019). A doença de chagas é uma das 18 doenças tropicais negligenciadas atualmente na América Latina. Os países Argentina, Brasil e México, são alguns dos países que teve um grande número de infecções pela doença de chagas (OMS, 2012).

O parasita *Trypanosoma cruzi* é um protozoário com flagelos nas células, causador da DC. Possui três formas principais: Epimastigota; forma uma réplica existe apenas no triatomíneo; tripomastigota; forma existente na circulação sanguínea do hospedeiro vertebrado, que é responsável por iniciar a infecção; e amastigota, que se replica intracelularmente dentro da célula do hospedeiro vertebrado. Possui ciclo biológico do tipo heteroxeno, em hospedeiros vertebrados e invertebrados (Girones et al., 2005).

A propagação do vetor está contida nas fezes, tendo a forma tripomastigota no anel intermediário, que são depositadas na área próxima à região que foi realizada a hematofagia. Isso permite que a forma do anel penetre nos organismos hospedeiros vertebrados, alcançando a corrente através do local da picada, infectando também células fagocíticas e não fagocíticas de vários hospedeiros. Dentro da célula, a forma de tripomastigota torna-se amastigota e inicia o processo de multiplicação por divisão binária. Depois de muitas cópias, a amastigota se diferencia em tripomastigota flagelado, que destrói as células e podem infectar células próximas ou espalhar e invadir células, e tecidos que estão localizados longe do corpo. Os tripomastigotas podem infectar outros triatomíneos do repasto sanguíneo, reiniciando o ciclo biológico do corpo do hospedeiro invertebrado. No intestino do vetor, os tripomastigotas são transformados em epimastigotas, e depois se tornando metacíclicos no intestino médio



e no intestino posterior do portador, seguindo o ciclo biológico quando for realizar um novo repasto sanguíneo (Girones et al., 2005).

2.2. Epidemiologia

No Brasil, Minas Gerais é considerado um dos estados mais elevados, com relação à prevalência da doença de chagas, sendo o estado que originou a doença. A região centro - oeste de Minas Gerais tem sido palco de alta prevalência da doença de Chagas, destacando o município de Bambuí, que iniciou o controle da disseminação do vetor na década de 1940. Historicamente, o Programa de Controle da Doença de Chagas (PCDCh) era apenas sistematizado em forma de plano nacional desde 1975 pela Supervisão do Movimento de Saúde Pública (SUCAM), posteriormente Fundação Nacional de Saneamento (FUNASA) (VILLELA et al., 2007).

A doença de Chagas também existe nos seguintes estados: Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, parte de Goiás, Tocantins, Espírito Santo e Estado do Nordeste. Na Amazônia, a doença de chagas humana é rara, mas é muito comum em animais selvagens (NEVES, et al., 2005).

2.3. Fase Aguda

Depois de cair na corrente sanguínea e linfática, os triatomastigotas irão se dispersar em todo o organismo, principalmente nos vários tecidos e órgãos do coração. As doenças parasitárias fortes podem ser encontradas por meio de exame parasitológico direto. Nesta fase, a febre pode durar até 12 semanas, ocasionando mal-estar geral, dor de cabeça, edema encenado, hipertrofia dos linfonodos e hepatomegalia leve ou moderada e dor intensa no abdome superior direito ou sob a cartilagem, ocorrendo um sangramento digestivo. (SANTOS, 2013)

É possível detectar anticorpos IGM que são consistentes com uma diminuição na parasitemia circulante, com o aumento gradual de anticorpos IGG. Nesta fase, os sinais e sintomas podem evoluir para a forma aguda grave, que pode causar a morte ou desaparecer espontaneamente na fase crônica (SANTOS 2013)

A fase aguda pode aparecer de certa maneira: assintomática, sintomática apresentando sintomas inespecíficos (febre, apatia, hepatomegalia, etc.) ou manifestações clínicas, com são mais grave nos jovens (TOSO; VIAL; GALANTI, 2011).



Nesta fase, a parasitemia aguda e o elevado número de parasitas distribuídos nos tecidos, são extremamente altos (DUBNER et al., 2008).

Outros órgãos também são afetados na fase aguda, como o fígado e o baço que aumentam o volume. No fígado, temos a presença de: Parasitas, hepatomegalia, congestão e degeneração gordurosa das células parenquimatosas. No pâncreas também ocorre invasão, por alterações no metabolismo do açúcar (pseudodiabetes). Por estar parasitado, o volume da glândula tireóide também aumenta ligeiramente, mas não é muito afetado. No sistema nervoso central, podem ser encontrados congestão e edema, com poucos focos de sangramento; Infiltração discreta de células inflamatórias perivasculares; e um grande número de nódulos por todo o cérebro, cerebelo, pedicelos e células cerebrais, incluindo células de microalgia, monócitos e alguns leucócitos polimorfonucleares. Também há necrose focal. A área dorsal do nervo vago e as lesões sublinguais são bastante reduzidas pelo número de neurônios, que é de especial importância para a fisiopatologia do esôfago. Existem aglomerados de parasitas no músculo esquelético, que são: Amoeba, lesões inflamatórias e edema difuso. Edema inflamatório é encontrado em quase todos os órgãos, e apenas nas doenças parasitárias diminuem cerca de 6 a 12 semanas após o início da doença (REY, 2008).

2.4. Fase Crônica

Após a fase aguda, os sobreviventes têm que passar por um longo período de tempo assintomático (10 a 30 anos). Esta fase é chamada: Fase crônica, caracterizada pelos seguintes parâmetros: 1) Positivo Exame sorológico e / ou parasitológico; 2) Sem sintomas e / ou sinais de doenças 3) Eletrocardiograma convencional de rotina e 4) Coração, esôfago e a radiologia do cólon é normal (NEVES et al., 2005).

Forma Indeterminada: Pacientes assintomáticos, parasitemia baixa e níveis altos de anticorpo. Esta situação pode se estender por vários anos de vida da pessoa que está com alguns dos sinais e sintomas da doença, podendo evoluir futuramente para uma fase crônica definida ou subaguda (SANTOS, 2013).

Forma Cardíaca: Pode desenvolver miocardite dilatada, insuficiência cardíaca, congestão, insuficiência cardíaca fulminante ou arritmia grave e morte súbita. Os sintomas e sinais incluem: coração com palpitações, trombose, dispneia, edema, tosse,



tontura, desmaios, acidentes de embolia, sopros sistólicos, etc. Ocorre em 30% dos casos crônicos. É a principal causa de mortalidade por doença de Chagas (Brasil, 1998).

Forma Digestiva: A característica mais importante é a acalasia do esfíncter mandibular. O esôfago que promove uma variedade de sintomas de acordo com as formas evolutivas. Portanto, a forma digestiva irá evoluir para o cólon ou esôfago, uma análise mais sólida do conteúdo incluindo mudanças motoras, como por exemplo: Dissecção, absorção e secreção. A influência do esôfago e do cólon, pode fazer com que aproximadamente 8 milhões de pessoas adquirem problemas sérios, isso é exclusivo da saúde pública e deve ser tratado (MISODOR, 2017).

Forma Associada: Compatível com o coração e a ocorrência concomitante do coração digestivo. A característica deste estágio é que os anticorpos IgG estão constantemente presentes e raros nos parasitas circulantes. Pode ser assintomática, sem o coração e sem o sistema digestivo (SANTOS, 2013).

Forma Crônica Nervosa: Embora a infecção possa afetar as pessoas e seu sistema nervoso, e também em animais de laboratório, seu significado não é bem compreendido. Podem ter danos aos sistemas motores periféricos e centrais, o último em alguns casos, pacientes com depressão aguda e imunológica (SANTOS, 2013).

A forma crônica do coração é a forma mais importante de restrição de dano e morte, comparado com a forma digestiva. Do ponto de vista clinicamente, existe desde pacientes assintomáticos, apenas mudando resultados do teste de ECG, mesmo em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca. Francamente, é devido ao afinamento do miocárdio e à expansão do vazio do coração, torna-se impossível bombear o sangue adequadamente para o corpo para produzir miocardiopatia, incluindo a destruição das fibras do miocárdio e sendo originada uma fibrose cicatricial, acompanhada por uma grande quantidade de infiltração inflamatória difusa, que é composta por linfócitos T e macrófagos. Tromboembolismo é originado devido à expansão, especialmente nos estágios finais das doenças cardíacas, onde a cavidade cardíaca e a inflamação se espalham para o endocárdio. Todos esses fatores causam embolia e infarto de vários órgãos que envolvem o sistema nervoso central; e devido à arritmia. A miocardite se estende à formação e condução de estimulação elétrica, fibrose, expansão e vários graus de esclerose vascular em várias regiões, o que explica porque esta doença apresenta em quase todas as arritmias classificadas ou combinadas, como em nenhuma outra doença



cardíaca. Todos esses fatores geralmente são descobertos através dos principais sintomas que são: coração com palpitações, dificuldade para respirar, edema, dor na região primordial, dispnéia paroxística noturna, tosse, tontura, desmaios, embolia sistólica accidental. (Bernstein e Annie, 2001).

2.5. Diagnóstico

O diagnóstico deve ser baseado na epidemiologia, nas características clínicas, e na confirmado por diagnóstico laboratorial. A informação importante é a localização da residência pessoal. O diagnóstico clínico é baseado na existência dos sinais de Romaña ou tumor macroscópico no olho, geralmente apresentando febre, inchaço sistêmico, taquicardia, hepatomegalia, que podem indicar uma fase aguda. A fase crônica é caracterizada por mudanças no sistema cardíaco, insuficiência cardíaca ou desempenho do sistema digestivo. É necessária a confirmação através de testes laboratoriais para confirmação nas duas etapas. (NEVES, 2005).

Os métodos de diagnóstico de laboratório devem ser adequados para as seguintes etapas doença. Na fase aguda, nos primeiros dois meses de infecção, as doenças parasitárias graves com anticorpos IGM e IGG, sugerindo que métodos diretos podem ser usados na detecção de parasitas, como por exemplo: Novas pesquisas, gotas densas e métodos de concentração. Nesta fase, o diagnóstico visa detectar a forma do triatomastigota do *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico. Devido à baixa doença parasitária, podem ser empregados a reação crônica em cadeia de polimerase (PCR) e métodos sorológicos, como imunoensaio enzimático (ELISA), reações de hemaglutinação (HAI) e imunofluorescência indireta (RIFI) (ARAÚJO, 2008).

A sorologia é muito específica e sensível ao diagnóstico dessa doença. Eles buscam a presença de anticorpos IGM ou IGG anti-T, no soro dos indivíduos, dependendo do estágio da infecção. Alguns fatores podem interferir como, por exemplo: Resultado com imunidade, calibração insuficiente do instrumento e a qualidade do antígeno. A esquistossomose deve ser considerada, leishmaniose, toxoplasmose e rangeliose, que podem desencadear uma resposta sérica, semelhante ao *T. cruzi* (CARLI, 2007). Se for detectada uma miocardite crônica, deve-se buscar a distinção de outra etiologia (SAS / MS, 2009).



2.6. Tratamento

O tratamento da doença de Chagas é dividido em tratamento específico e sintomático. Em primeiro lugar, o Benzonidazol é usado no Brasil, com comprimidos de 100 MG, de 2 a 3 vezes ao dia durante 60 dias, a dosagem depende do peso de cada medicamento por pessoas. O tratamento sintomático é baseado nas manifestações clínicas nas fases aguda e crônica (GVE / SVS / MS, 2005). Pode ser necessário o tratamento de suporte que dependerá dos padrões médicos, incluindo trabalho, escola, esportes. Em casos mais graves, a hospitalização é necessária quando apresentar doenças hemorrágicas e meningoencefalite (SAS / MS, 2009).

Na América Latina, temos dois medicamentos disponíveis - Nifurtimox e Benzonidazol – que são os medicamentos de melhor desempenho do mundo (NEGRETTE et al., 2008), mas o Benzonidazol (BZ) é o único disponível, pois as terapias atualmente disponíveis para o tratamento etiológico têm um efeito direto nas formas de articulação dos tripomastigotas e dos amastigotas intracelulares, e sua eficácia varia com o tempo e a dose da droga e do estágio Doença (MARIN-NETTO et al., 2008).

No entanto, ao usar o Benzonidazol, a razão para a diferença na eficácia do medicamento na fase aguda ou crônica ainda não é totalmente compreendido, mas alguns pesquisadores acreditam que eles podem estar relacionados a propriedades farmacocinéticas fracas do medicamento, como meia-vida que é relativamente curta e tem penetração tecidual limitada (URBINA, 2009). Um resultado obtido do BENEFIT, um estudo multicêntrico randomizado de pacientes na fase crônica da doença de Chagas e portadores de cardiopatia, mostraram que o tratamento com Benzonidazol reduz significativamente a detecção de parasitas circulantes, embora não afete a progressão clínica do coração da doença (MORILLO et al., 2015).

O Benzonidazol pode promover a formação de radicais livres e metabólitos nucleofílicos, pode evitar complicações graves da CCC, apesar do parasita apresentar as taxas de juros baixas. Esse tratamento na fase crônica é benéfico, pois melhora o prognóstico e o desenvolvimento clínico da doença, previne e reduz o aparecimento de formas clínicas na fase crônica (PONTES et al., 2010)

Vale ressaltar que os pacientes devem compartilhar junto com a equipe de atenção primária à saúde na área de origem. Essas equipes, além de dar suporte aos



pacientes, devem acompanhá-los na unidade de referência durante o tratamento (SAS / MS, 2009).

Um problema relacionado ao tratamento da doença é o acesso aos medicamentos. De acordo com Médicos Sem Fronteiras, alguns países como Bolívia e Paraguai, passaram por períodos sem aquisição de medicamentos, dificultando o tratamento (MÉDICOS SEM FRONTEIRAS, 2011). Alguns países na área livre de epidemia, como a Espanha também relatou uma escassez do medicamento (NAVARRO et al., 2012). O principal motivo da ausência foi o aumento da demanda por medicamentos que não foi acompanhado pelo aumento da produção (CHAAR, 2014). Pode ser visto que precisa ter um planejamento para gerenciar o tratamento da doença, que atualmente sofre de negligência. Além disso, estudos clínicos de novas terapias mostram que a causa desta doença é muito longa e existem problemas de diagnóstico, como a falta de uma ferramenta para provar que os parasitas podem ser curados na fase crônica (URBINE, 2015).

2.7. Mecanismos de Transmissão

Vectorial: Ocorre através do contato da pele com a excreção dos triatomíneos infectados da membrana mucosa ou danificada, durante ou logo após o repasto sanguíneo. O período de incubação é de 4 a 15 dias, sendo a fonte de infecção mais importante do Brasil antes da interrupção da transmissão do *T. infestans* que é responsável por 70% a 90% dos casos (SANTOS, 2013).

Transfusional / Transplante: Transmissão de parasitas por meio de transfusão de sangue ou transplantes de órgãos, de doadores infectados para receptores suscetíveis. Já teve casos que foram descritos em transplantes de rim, coração, pâncreas e medula óssea. Período de incubação por 30 a 40 dias ou mais, sendo fonte de infecção em 1 a 20% dos casos (SANTOS, 2013).

Vertical: Passagem de parasitas de mulheres sem-teto para bebês, durante a gravidez ou parto. O período de incubação durante a gravidez ou parto é de 0,5% a 10% dos casos (SANTOS, 2013).

Acidental: Durante a lesão, a pele lesada ou membrana mucosa entra em contato com substâncias contaminadas, pelo manuseio de materiais humanos ou experimentais contaminados por *Trypanosoma cruzi*, principalmente em laboratório, especialmente



sangue, fezes e formas de cultura de triatomíneos. O período de incubação dura cerca de 20 dias, correspondendo a 0,2% a 0,5% dos casos (SANTOS, 2013).

Oral: As evidências sugerem que até o momento, a transmissão oral pode ocorrer nas formas de tripomastigota, a forma de epimastigotas vem principalmente de ameba e de aglomerados de células de mamíferos ou portadores de colheitas contaminadas pelos parasitas. Quando temos a ingestão de alimentos, a comida vem principalmente do estado do Açaí. Contaminado por protozoários vivos na excreta de triatomíneos ou contaminados por insetos (transmissão passiva ou oral) é mais frequentemente observada e é responsável pelos maiores surtos em diversos lugares. O período de incubação é de 3 a 22 dias (SESPA, 2009).

2.8. Produtos naturais no tratamento da doença de Chagas

A natureza é um recurso inesgotável para humanos e outros animais, pois ajuda na sua proteção e bem-estar. Produtos naturais são inseridos neste caso como uma forma de tratar as doenças, são usados na medicina há mais de 1.000 anos (VAZ, 2017; WOU, 2017).

Recentemente, tem havido um aumento no interesse em encontrar medicamentos a partir de produtos naturais, devido ao efeito insatisfatório de outros métodos da síntese de fármacos, incluindo alterações químicas na conformação. Os produtos naturais consideram uma ampla gama de diferentes moléculas biologicamente ativas, são novos protótipos para as substâncias e melhoram as propriedades farmacocinéticas das substâncias já existentes que já foram pesquisadas. Além disso, é importante associar todo o conhecimento adquirido aos seguintes objetivos: Melhorar esses processos de teste, isolamento e esclarecimento de estrutura das moléculas em extratos vegetais e outros produtos naturais (BUTLER, 2004; Dias; urbano; ROESSNER, 2012). Atualmente, em paralelamente ao campo moderno da química medicinal, as pesquisas para encontrar novas alternativas de tratamento da doença de chagas e leishmaniose no reino vegetal e fungi, tem obtido resultados positivos para novas e boas perspectivas devido à abundância de famílias compostas que mostram conectividade molecular e estereoquímica bem definidas (SWINNEY; Anthony, 2011; Kim; Park, 2014).



2.9. Recomendações do Consenso Brasileiro para doença de Chagas

1. O diagnóstico da fase crônica é essencialmente exame sorológico, e sempre use pelo menos um teste de alta sensibilidade (ELISA Antígeno total ou RIFI).
2. Recomenda-se não usar métodos rápidos para diagnosticar infecção na doença mental crônica.
3. Não é recomendado o uso de reação em derivados de sangue coletados em papel para fins de diagnóstico, podem ser usados para materiais de triagem para investigações epidemiológicas.
4. Resposta ou fixação de Guerreiro & Machado para complementar a obsoleta doença de chagas deve ser abandonada.
5. Métodos indiretos de parasitologia (diagnóstico e heterogêneo Hemocultura) são menos sensível ao diagnóstico na fase crônica.
6. Um teste negativo não pode descartar a possibilidade de infecção, mas um teste positivo tem valor diagnóstico absoluto.
7. Para diagnosticar infecção congênita, você deve primeiro confirmar Infecção materna.
8. Realizar exame parasitológico (estudo direto do *Trypanosoma cruzi*) do recém-nascido. Se sim, a criança deve começar o tratamento para saber a causa imediatamente.
9. Filhos de mães pobres com resultados de exames parasitológicos devem ser realizados testes sorológicos para procurar anticorpos anti-T, cruzi da classe IGG entre seis a nove meses. Se a sorologia for negativa, a transmissão vertical é descartada. Se tiver casos positivos, considerando a alta taxa de cura nesta fase, ela deve ser tratada.
10. Tendo em vista os muitos falsos negativos na transmissão, o teste de anticorpos anti-T, cruzi congênitos, não é recomendado a pesquisa das classes IGM e IGA (Ministério da Saúde, 2005).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Chagas ainda é um problema médico importante, principalmente nos países afetados. Em alguns desses países, a extensão da doença segue desconhecida e de controle não foram implantados, mas em outros lugares, as doenças endêmicas



foram efetivamente reduzidas por meio de controle e mudança na sociedade e economia. Neste caso, é necessária uma vigilância epidemiológica, para os meios de comunicação participativos e permanentes que constituem os limites operacionais. Isso requer aplicação e pesquisa aprofundada na reforma do sistema de saúde que visa a vigilância permanente, eficiente e auto-sustentável, sendo capaz de controlar especialmente os triatomíneos, que na maioria dos casos, a densidade é baixa e existe na cavidade abdominal. Por outro lado, ainda é uma grande população que foi infectada e precisa de atenção na previdência médica e social, todas geralmente localizadas na área e / ou população mais pobre.

No Brasil, com a melhora gradativa do Sistema Único de Saúde, o atendimento aos pacientes portadores da doença tem progredido continuamente. Em relação ao tratamento de doenças cardíacas quando indicado, quanto à cirurgia e colocação de marca-passo para pacientes cardíacos, o resultado traz maior conforto aos pacientes na forma clínica da doença grave. Obviamente, um conjunto de medidas preventivas emitido pelo Ministério da Saúde, os padrões sociais da população podem controlar a propagação de doenças a médio e longo prazo, ainda há muito trabalho a ser feito, principalmente em pessoas que ficam longe de quaisquer cuidados médicos ou possibilidades de vida, devem ser tratadas e monitoradas seus problemas e dificuldades.

Finalmente, é importante enfatizar que a doença de Chagas é viável e necessária, mas ainda não está finalizada. O ponto principal hoje é inserir monitores nos sistemas de saúde locais e regionais com apoio efetivos no envolvimento da comunidade. O maior problema é especialmente a sua continuidade, mas apenas se diminuir ao longo do tempo e das expectativas, reduza o interesse e a prioridade. Por outro lado, implantação e bom funcionamento dos sistemas de saúde são complexos e a população muitas vezes é desamparada com o desmonte da estrutura tradicional mais centralizada responsável pelo controle da doença de Chagas. O impasse foi causado, havendo recorrência da teoria triatômica familiar e a ocorrência de doenças nas áreas mais pobres e menos organizadas. Por todas essas razões, ainda existem algumas investigações e esforços adicionais para reorganizar a vigilância possível em todos os países, principalmente nas regiões afetadas.



AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado conhecimento e sabedoria na elaboração desse trabalho. Agradeço a meus pais, por sempre estarem comigo me apoiando e contribuindo para a minha vida profissional.

REFERÊNCIAS

SOUZA, Antonio Iaci Rodrigues de SANTOS, Erica Lorena Benjamin dos; MORAES, Lucilene de Oliveira. **DOENÇA DE CHAGAS**: a importância do gerenciamento dos profissionais da saúde diante do surto ocorrido no município de Barcarena/PA ano 2016. 2017. 87 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Faculdade Paraense de Ensino – Fapen, Barcarena, 2017.

AMARANTE, Jerusa Fernandes de. **FISIOPATOGENIA**: e métodos de diagnóstico laboratorial da doença de chagas. 2011. 53 f. TCC (Graduação) - Curso de Análises Clínicas, Universidade Vale do Rio Doce – Uni vale, Governador Valadares, 2011.

CARVALHO, Aline Adne Araújo de **Doença de Chagas**: e seus vetores sob o olhar de agentes comunitários de saúde da região administrativa de Cinelândia. 2013. 70 f. Monografia (Especialização) - Curso de Enfermagem, Universidade de Brasília- UnB, Brasília-Df, 2013.

OLIVEIRA, Maria das Graças de Sousa. **ANÁLISE ESPACIAL E EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS**: distribuição e incidência no brasil. 2018. 84 f. TCC (Graduação) - Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras – PB, 2018.

SOUZA, Antônio Luiz de **PRODUTOS NATURAIS E SUA EFICÁCIA CONTRA O Trypanosoma cruzi**: uma abordagem teórica (2014-2018). 2019. 55 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto – MG, 2019.

BELINATO, Maria Raquel Fellet. **Efeito dos parasitos Trypanosoma cruzi**: e trypanosoma rangeli em aspectos do fitness de rhodnius prolixus. 2014. 120 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisas René Rachou, Belo Horizonte, 2014.

SERAFIM, Ricardo Augusto Massarico. **ANTICHAGÁSICOS POTENCIAIS**: síntese e modelagem molecular de híbridos de hidrazonas e liberadores de óxido nítrico. 2016. 301 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2016.



PARANAÍBA, Larissa Ferreira. **INTERAÇÃO TRIATOMÍNEOS-TRYPANOSOMA CRUZI:** desenvolvimento de diferentes dtus, papel das vesículas extracelulares e tentativa de hibridização. 2019. 112 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Universidade Federal de Minas Gerais - Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte – MG, 2019.

SANTOS, Soraya Oliveira dos. **ECO-EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA EM ÁREA AMAZÔNICA:** município de Abaetetuba, estado do Pará, Brasil, 2008 - 2009. 2013. 179 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto - Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas, Ouro Preto – Minas Gerais, 2013.

NASCIMENTO, Amanda Vasconcelos do. **AVALIAÇÃO DAS QUIMIOCINAS:** e da expressão de seus receptores em células mononucleares de pacientes portadores da doença de chagas submetidas à infecção in vitro com trypanosoma cruzi e tratamento com Benzonidazol. 2015. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Biociências e Biotecnologia em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife, 2015.

SILVA, Ana Catarina Cristovão. **INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA:** e imunomoduladora de uma nova classe de compostos tiazolidinonicos na doença de chagas. 2018. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Acadêmico em Biociências e Biotecnologia em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Aggeu Magalhães, Recife, 2018.

PEREIRA, Moisés Wesley de Macedo. **ASSOCIAÇÃO DE MÚLTIPLOS FATORES NA PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS:** uma avaliação das teorias de persistência parasitária e auto-imunidade. 2019. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade de Brasília - Faculdade de Medicina, Brasília – D.F, 2019.



CAPÍTULO IX

COMPOSTOS BIOATIVOS NATURAIS COM AÇÃO ANTIPARASITÁRIA CONTRA CRYPTOSPORIDIOSE

Inalda Maria de Oliveira Messias

Raquel Pedrosa Bezerra

Silvana de Fátima Ferreira da Silva Caires

Júlio Brando Messias

Daniela de Araújo Viana Marques

Ana Lúcia Figueiredo Porto

RESUMO

A criptosporidiose é uma doença diarreica transmitida por parasitas do gênero *Cryptosporidium* spp, sem medicação específica e com alta incidência no mundo, principalmente em países em desenvolvimento. Atualmente, algumas espécies desse gênero apresentam resistência às drogas utilizadas em seu tratamento, o que impulsionou as pesquisas em busca de novas substâncias eficazes no controle desses parasitas, principalmente por meio de testes com compostos bioativos naturais. O uso tradicional de medicamentos para redução dos sintomas, principalmente em pacientes imunocomprometidos e imunossuprimidos, que não tem efeito contra o parasita, incentiva estudos no sentido da descoberta de um composto que possa originar uma possível substância credenciada para uso em humanos e animais. Assim, pesquisas com compostos de plantas têm sido feitas em busca de controle específico do protozoário. A pesquisa ocorreu no intervalo de 2015 a 2019 através de consultas em bases de dados, como Scielo, Pubmed, MEDLINE e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: *Cryptosporidium*, *bioactive*, *bioactive compounds*, *infection*, *diarrhea*, *plants*. Foram avaliados 586 estudos, desses, nove se destacaram por apresentar compostos com atividade antiparasitária. Os melhores resultados foram os estudos com óleo de cebola e alho, com extrato de azeitona, de moringa e gengibre.

Palavras-chave: *Cryptosporidium*. Compostos bioativos. Criptosporidiose. Infecção.

1. INTRODUÇÃO

A criptosporidiose é uma doença diarreica disseminada em todo o mundo, causada pelo protozoário *Cryptosporidium* spp. É a segunda principal causa de doenças diarreicas infecciosas em crianças menores de 5 anos e em pacientes imunocomprometidos em países em desenvolvimento (GEBRETSADIK *et al.*, 2018). As doenças parasitárias causam graves impactos na saúde humana e animal e, nas regiões



tropicais do mundo, esses impactos afetam os campos social e econômico, com mortalidade de cerca de 500 milhões de pessoas. Em alguns países, esse número pode ser ainda maior devido à falta de saneamento e de medicamentos eficazes, além da resistência do parasita, bem como da toxicidade dos agentes antiprotozoários (OIE, 2015).

A criptosporidiose afeta humanos e animais e é uma infecção aguda e de curta duração. A transmissão ocorre por via fecal-oral, geralmente por meio de água contaminada. O parasita é transmitido por oocistos e, uma vez ingerido, multiplica-se no intestino delgado e se traduz em infecção do tecido epitelial intestinal (DI GENOVA; TONELLI, 2016). Embora a diarreia seja o principal sintoma em indivíduos imunocompetentes e imunossuprimidos, existem outros sintomas, como desidratação grave, desequilíbrio eletrolítico, desnutrição, dentre outros. Se nenhum tratamento for realizado, pode levar à morte (LEITCH; QING, 2012; GEBRETSADIK *et al.*, 2018).

O tratamento atual da criptosporidiose é a correção dos distúrbios hidroeletrolíticos e a suplementação nutricional. Em pacientes imunocompetentes, a doença é autolimitada e, em alguns casos, é necessário o uso de azitromicina ou de roxitromicina. Em pacientes com imunodeficiência relacionada ao HIV, a terapia com imunoglobulina pode ser útil quando associada à zidovudina. Albuquerque *et al.* (2012) afirmam que não há medicamento específico com eficácia comprovada no tratamento da criptosporidiose; a melhora clínica está relacionada ao estado imunológico do paciente. Esses medicamentos usados como antiparasitários, como paromomicina, nitazoxanida, roxitromicina e azitromicina, não são específicos para o tratamento do protozoário e seus efeitos são temporários. Assim, a busca por compostos bioativos que tenham efeito contra o *Cryptosporidium* se faz necessária (SPARKS *et al.*, 2015).

Atanasov *et al.* (2015) perceberam que as plantas medicinais são fontes de princípios farmacológicos ativos, e muitas delas são agentes terapêuticos reconhecidos ou pelo menos utilizadas como matéria-prima para a síntese de fármacos. Devido à alta resistência dos parasitas às drogas, atualmente os trabalhos de pesquisa buscam agentes bioativos que tenham atividade antiparasitária para o desenvolvimento de novos fármacos (HOSTE *et al.*, 2008). Os compostos bioativos são uma fonte ilimitada de estruturas químicas que podem ser usados em atividades medicinais e muitos



antibióticos e medicamentos vêm de produtos bioativos naturais (FENG *et al.*, 2018; MOZAFFARIAN; DARIUSH, 2011).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura desenvolvida com o objetivo de reunir e sintetizar achados de pesquisas, com o objetivo de contribuir para o aprofundamento do conhecimento relacionado ao tema investigado (SOARES *et al.*, 2014). O estudo permeou as etapas preconizadas pelo Joanna Briggs Institute (JBI, 2011): formulação da questão para elaboração da revisão sistemática da literatura; avaliação e seleção dos estudos, procedimento para análise dos dados dos estudos incluídos na revisão; apresentação da revisão/síntese do conhecimento produzido e publicado. A questão norteadora desta revisão foi: “Quais pesquisas científicas têm apresentado compostos naturais eficazes de plantas no tratamento de *Cryptosporidium* nos últimos cinco anos?” Para estruturar esta questão, utilizou-se a estratégia PICOS (JBI, 2011): participantes, intervenção, contexto do estudo e resultados.

Os dados coletados são referentes ao período entre 2015 e 2019 e foram obtidos por meio de consultas em bases de dados de referência como Scielo, Pubmed, MEDLINE e Google Scholar. Os descritores utilizados na pesquisa foram: *Cryptosporidium*, bioactive, bioactive compounds, infection, diarrhea, plants. Os critérios de inclusão foram: estudos publicados nas referidas bases de dados e período, texto completo em inglês, português e espanhol e título ou resumo referente ao tema pesquisado. Os critérios de exclusão foram: artigos sobre compostos sintéticos, textos incompletos ou artigos com resultados de testes de bioativos para outros parasitas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total de artigos científicos pesquisados, foram identificados 586 artigos e após a leitura crítica e reflexiva dos títulos e resumos encontrados, foram retiradas as duplicatas, restando 466 para leitura completa, o que levou à identificação de 9 obras que atendiam a todos os critérios. Nessa fase, para melhor organização da análise, foram traduzidas e transcritas frases e palavras que correspondiam a elementos de interesse relacionados aos descritores da pesquisa. Para sistematizar as informações dos artigos,

os dados do estudo foram compilados de forma descritiva em um quadro previamente elaborado, o que favoreceu a identificação das evidências necessárias para a composição da revisão.

Após a análise dos artigos selecionados, foi realizada uma síntese dos dados, incluindo autores, ano de publicação, modelo de estudo, bioativos investigados, tipo de extrato, parasita utilizado e resultados obtidos. As informações são apresentadas de forma descritiva, procedendo à categorização dos dados extraídos dos estudos selecionados (Figura 1).

Figura 1. Lista dos estudos analisados sob compostos bioativos com capacidade antiparasitária para criptosporidiose

| Referência | Modelo de estudo | Planta utilizada | Nome comum | Extrato utilizado | Espécie estudada |
|--------------------------------------|---------------------------|--|----------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| WOOLSEY <i>et al.</i> 2019 [13]. | <i>In vitro</i> | <i>Cichorium intybus</i> | Chicória | Metanólico | <i>Cryptosporidium parvum</i> |
| ABOELSOUED <i>et al.</i> 2019 [18]. | <i>In vivo</i> | <i>Punica granatum</i> | Romã | Aquoso | <i>Cryptosporidium parvum</i> |
| BENHOUDA <i>et al.</i> [22]. | <i>In vivo</i> | <i>Umbilicus rupestris</i> | orelha-de-monge, umbigo-de-vénus | metanólico | <i>Cryptosporidium spp</i> |
| EL-SAYED <i>et al.</i> 2019 [26] | <i>In vitro e in vivo</i> | <i>Moringa oleifera</i> | <i>Moringa oleifera</i> | aquoso | <i>Cryptosporidium spp</i> |
| FAWZY <i>et al.</i> 2019 [32]. | <i>In vivo</i> | <i>Cinnamomum verum</i> <i>Zingiber officinale</i> | Canela Gengibre | Metanólico | <i>Cryptosporidium spp</i> |
| Valigurová <i>et al.</i> 2018 [38]. | <i>In vivo</i> | <i>Piper betle</i> e <i>Diospyros sumatrana</i> | trepadeira Betel Caqui | metanólico | <i>Cryptosporidium proliferans</i> |
| Khate <i>et al.</i> 2017 [46]. | <i>In vivo</i> | <i>Olea europaea</i> <i>Actinidia deliciosa</i> | Azeitona kiwi | Extrato em forma de Pallet | <i>Cryptosporidium parvum</i> |
| ABOUEL-NOUR <i>et al.</i> 2017 [52]. | <i>In vitro</i> | <i>Zingiber officinale</i> <i>Allium salivum</i> Mirazid | Gengibre Alho Mirra | Extrato aquoso | <i>Cryptosporidium parvum</i> |
| HAZAA <i>et al.</i> 2016 [56]. | <i>In vivo</i> | <i>Allium salivum</i> <i>Allium cepa</i> | Alho Cebola | Óleos | <i>Cryptosporidium parvum</i> |

Fonte: autoria própria



A avaliação da atividade antiprotozoária do extrato de *Cichorium intybus* cv. Spadona (chicória) contra *C. parvum* foi realizada por Woolsey *et al.* (2019). O extrato metanólico, feito com folhas e raízes e adicionado à cultura de células de adenocarcinoma de cólon humano (HCT-8) infectado pelo parasita, encontrou efeito dose-dependente nos testes de inibição do crescimento do parasita para ambos os extratos. Na concentração de 300 µg/mL, os extratos das folhas e da raiz apresentaram taxas de inibição de 79,68 ± 5,36% e 49,74 ± 3,41% em comparação ao controle negativo, enquanto nas em concentrações mais altas, cerca de 500 µg/mL, o medicamento comercial, a paromomicina, demonstrou inibição (88,89 ± 1,55%).

Os extratos de chicória têm demonstrado, em outros estudos, a inibição de numerosas espécies de nematoides de suínos e ruminantes tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo* (CUENCA *et al.*, 1988). A chicória é uma hortaliça cultivada em todas as regiões do mundo, pertence à família Asteraceae, e tem como um dos princípios ativos as lactonas sesquiterpênicas (LS), uma classe diversa de terpenoides, possuindo atividades antimicrobiana, antiviral, antibacteriana e antifúngica. As LS isoladas de chicória demonstrou propriedades antiparasitárias contra *protozoários* e nematoides (MOLAN *et al.*, 2003; PEÑA-ESPINOZA *et al.*, 2018). Os mecanismos de ação da LS ainda não estão elucidados, contudo, esses compostos são conhecidos por exercerem potente atividade citotóxica, com uma interrupção das funções celulares, como sinalização celular, a replicação celular e a respiração mitocondrial (SCHMIDTA, 2006).

A pesquisa desenvolvida por Aboelsoued *et al.* (2019) utilizaram extrato aquoso de cascas de romã branca e vermelha, em comparação à nitazoxanida, em modelo animal com camundongos infectados com *C. parvum*, e avaliaram, em paralelo, as atividades antioxidantes e as alterações bioquímicas e histopatológicas. Os resultados mostraram que os extratos são ricos em compostos fenólicos com atividade antioxidante e efeito terapêutico sobre *C. parvum* em animais. Os extratos da casca vermelha e da casca branca reduziram significativamente o número de oocistos em 80% em 7 e 13 dias de tratamento, respectivamente. Enquanto o medicamento comercial, Metronidazol, a mesma taxa de redução foi observada com 10 dias de tratamento.

Singh *et al.* (2018) estudaram o extrato aquoso de casca de romã vermelha e observaram compostos fenólicos e seus derivados, taninos e ácidos fenólicos. Um estudo de John *et al.* (2009) mostraram que os compostos fenólicos podem interferir no



mecanismo de geração de energia ao desacoplar a fosforilação oxidativa, que pode interferir na glicoproteína de superfície celular dos parasitas, causando sua morte. Em outro estudo, que utilizou suco de semente de romã, foi demonstrado que ele poderia ser utilizado como tratamento para doenças crônicas relacionadas à superprodução de radicais livres, pois era uma fonte potencial de antioxidante natural (ANAHITA *et al.*, 2015).

No estudo de Benhouda *et al.* (2019) foi observado que o extrato metanólico da planta *Umbilicus rupestris* (Salisb.) Dandy (umbigo de vênus ou orelha de monge) teve efeito contra a infecção por *Cryptosporidium* em ratos imunocompetentes e imunossuprimidos experimentalmente infectados. Observou-se que no grupo dos imunocompetentes tratados com 100 e 200 mg/kg do extrato metanólico de *U. rupestris* houve uma redução de oocistos em relação ao grupo dos imunossuprimidos. *Umbilicus rupestris* pertence à família das Crassuláceas e é encontrado em rochas, falésias, paredes antigas e em montanhas, originárias do Norte da África (GONZALEZ-TEJERO *et al.*, 2008). Suas folhas são conhecidas e são utilizadas na medicina tradicional contra inflamações de pele, feridas como cataplasma, queimaduras, e utilizadas ainda como desinfetante, parasiticida e cicatrizante.

O *Umbilicus rupestris* contém diferentes metabólitos secundários. Seu extrato metanólico tem efeitos contra várias cepas bacterianas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (BENHOUDA; YAHIA, 2015). No estudo de Lyda *et al.* (2019), com o objetivo de avaliar a composição nutricional e a bioatividade de *U. rupestris* (Salisb.) Dandy, foi observada a presença de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, tocoferóis e diversos polifenóis. Ainda segundo os autores, doze flavonóides, três ácidos fenólicos e um fenilpropanóide glicosídeo e/ou extratos hidroetanólicos não apresentaram efeitos citotóxicos em cultura de células primárias não tumorais.

Na pesquisa de El-Sayed; Fathy (2019) avaliou-se o efeito de tratamentos profiláticos e terapêuticos do extrato metanólico de *Moringa oleifera* em camundongos imunossuprimidos infectados com *Cryptosporidium* spp, utilizando Metronidazol como controle. Os resultados da utilização do extrato de folhas de moringa mostraram que este apresenta efeitos profiláticos e terapêuticos contra a criptosporidiose, necessitando de estudos adicionais para identificação dos componentes ativos e seu mecanismo de ação.



No entanto, o tratamento terapêutico com extrato de *M. oleifera* revelou uma significativa redução no número de oocistos de *Cryptosporidium* spp em camundongos imunossuprimidos atingindo 91,8% maior do que o da nitazoxanida (77,2%). Os resultados corroboram com os estudos de Petersen *et al.* (2016) que adicionou extrato de semente de Moringa a águas residuais contendo oocistos de *C. parvum*. Esse procedimento reduziu o número de oocistos em 60% em relação à água não tratada, além de reduzir a turbidez em 80,3%.

O extrato metanólico da *M. oleifera* também apresentou atividade esquizonticida contra *Plasmodium falciparum* (PATEL, GAMII PATEL, 2010). Singh *et al.* (2015) observaram que essa planta também apresentava atividade anti-helmíntica. O extrato de Moringa inibiu 100% da motilidade da filaria linfática humana *Brugia malayi* tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Os autores desse estudo também estudaram a atividade da moringa contra a forma promastigota de *Leishmania donovani* *in vitro* e *in vivo*, o extrato de flor de *M. oleifera* foi considerado o agente leishmanicida mais potente quando comparado a outras partes da planta como folha, raiz, casca e caule, apresentando 91% na redução do parasita.

Em estudos realizados para avaliar a composição fitoquímica de folhas de *M. oleifera*, compostos bioativos funcionais como alcalóides, flavonóides, saponinas, taninos, triterpenóides foram observados (SHANMUGAVEL *et al.*, 2018). Alguns mecanismos de ação relatados por Sreelatha *et al.* (2011) mostram que o extrato da folha de *M. oleifera* tem forte efeito na eliminação do superóxido, radical óxido nítrico e na inibição da peroxidação lipídica, que atuam como agentes protetores do tecido intestinal contra o dano oxidativo causado pela infecção agentes estranhos; e ainda que mudanças significativas na morfologia das células cancerosas humanas também foram observadas, reduzindo sua viabilidade, com aumento da fragmentação internucleossômica do DNA e geração de espécies reativas de oxigênio.

Fawzy *et al.* (2019) exploraram o efeito curativo e profilático de extratos metanólicos de canela e gengibre, separadamente, em camundongos infectados experimentalmente com *Cryptosporidium* spp. No estudo, os melhores resultados foram obtidos após 3 semanas de tratamento e na dose de 20mg/kg/d para os extratos metanólicos de canela e gengibre sobre o número de oocistos, com $19 \pm 1,49$ e $14 \pm 1,39$, respectivamente, e comparados com a nitazoxanida (27 ± 2). O gengibre



apresentou os melhores resultados do que a canela. O resultado comparativo entre os extratos e a nitazoxanida (NTZ) individualmente destacou os melhores efeitos terapêuticos da canela e do gengibre, porém, quando combinados, os resultados são melhores entre os grupos tratados (canela + NTZ= $11,4 \pm 1,07$ / gengibre + NTZ= $9 \pm 1,49$). Quanto à ação profilática, o extrato de gengibre foi melhor do que a canela.

O gengibre também pode ser utilizado como um antiparasitário por seu efeito antiprotozoário contra *Toxoplasma gondii* (CHOI *et al.*, 2013), *Giardia lamblia* (MAHMOUD *et al.*, 2014), *Blastocystis* spp. (ABDEL-HAFEEZ *et al.*, 2015) e *Trypanosoma* spp. (KOBO *et al.*, 2014), mesmo com a alta resistência a drogas desses parasitas. O gengibre é seguro para ser consumido por humanos, porém nesse mesmo estudo verificou-se que os extratos não foram eficazes em restaurar completamente a arquitetura normal das vilosidades ileais e a mucosa. No entanto, houve melhora da infiltração celular e aumento da imunidade (ABU EL EZZ *et al.*, 2011).

Valigurová *et al.* (2018) utilizaram a espécie *Cryptosporidium proliferans*, causadora da criptosporidiose gástrica. Os casos de criptosporidiose gástrica são raros, mas foram relatados em peixes, répteis, anfíbios, aves e mamíferos (JIRKU *et al.*, 2008; RYAN, 2010; NAKAMURA; MEIRELES, 2015). Ao contrário de outras espécies (intestinais) faltam estudos que tratem esta infecção, podendo ocorrer em animais imunocompetentes e imunodeficientes, sendo assintomáticos, com evolução para infecção crônica (KVÁC *et al.* 2008). Rivasi *et al.* (1999) relataram que em humanos é muito comum em pacientes com imunodepressão grave. Não existe um tratamento eficaz tanto para o intestino quanto para o gástrico (FAYER *et al.*, 2000; THOMPSON *et al.*, 2005).

Os autores do estudo avaliaram as limitações na triagem de agentes potencialmente anti-criptosporídicos usando camundongos com criptosporidiose infectados com *Cryptosporidium proliferans* por 14 dias na dose de 12,5 mg/100 g dos extratos metanólicos de *Piper betle*, *Diospyros sumatrana* e *Arabidopsis thaliana*. Nenhum extrato testado mostrou atividade significativa contra *C. proliferans*. O lactato de halofuginona, usado na criptosporidiose intestinal em bezerros, foi ineficaz contra a criptosporidiose gástrica. Em contraste, a aplicação do extrato de *Arabidopsis thaliana*, que era utilizado apenas como controle, acabou tendo um impacto positivo no tecido gástrico afetado, ou seja, a arquitetura das glândulas gástricas estava mais perto do

estado normal e as células epiteliais que revestem as glândulas gástricas eram ligeiramente menos atróficas.

Khater *et al.* (2017) usaram o extrato de *Olea europaea* (folhas de oliveira) e *Actinidia deliciosa* (extrato de kiwi) para avaliar sua eficácia terapêutica na criptosporidiose em ratos recém-nascidos. *Olea europaea* e *Actinidia deliciosa* apresentaram ação anti-inflamatória e antioxidante, porém o mecanismo de ação para a atividade antiparasitária ainda está sendo estudado (HALOUI *et al.*, 2010; AL-NAIMY *et al.*, 2012). Nos estudos desses autores, o extrato de *A. deliciosa* foi ineficaz, pois um dos grupos que utilizou o extrato, mesmo após o período de tratamento, continuou eliminando oocistos, mostrando que não foi capaz de controlar a infecção por *Cryptosporidium* spp. Enquanto, o óleo das folhas de *Olea europaea* (OLE) eliminou com sucesso oocistos de *C. parvum* das fezes, do conteúdo duodenal e das seções intestinais do grupo de camundongos infectados após o oitavo dia de tratamento, com recuperação da arquitetura intestinal normal. Os principais compostos fenólicos, hidroxitirosol polifenóis, flavonóides e seus derivados glicosilados são encontrados nas folhas da planta (PEREIRA, 2007). *Actinidia deliciosa* possui proteinases de cisteína, que é um produto ativo usado contra muitas infecções por helmintos (STEPEK *et al.*, 2005). Harp *et al.* (1996) afirmam que a oliveira e seus óleos podem competir ou bloquear sítios receptores na superfície do íleo, levando à redução da colonização de *C. parvum*. A eficácia e o modo de ação das cisteína proteinases vegetais do OLE são dados potenciais para uma nova classe de anti-helmínticos para o tratamento em humanos e animais domésticos.

O estudo de Abouel-nour *et al.* (2017) avaliou a resposta do sistema imunológico à infecção por *C. parvum* por meio da liberação de citocinas específicas IFN-γ e IL-5 em comparação com produtos naturais como alho, gengibre e a drogas sintéticas usadas comercialmente, como o metronidazol e o Mirazid® (extrato da planta mirra, amplamente utilizado no tratamento da esquistossomose e fasciolíase), com uma taxa de cura de 90%, em infecções mistas por trematódeos tanto em humanos quanto em animais rurais, utilizando o modelo *in vivo*. Nos grupos tratados com 50 mg/kg de alho, gengibre e metronidazol e 10 mg/kg para Mirazid mostraram melhorias sintomáticas significativas nas dosagens de citocinas e na redução de oocistos após 9 dias de tratamento.



Os mesmos autores relataram que a suplementação de gengibre para camundongos infectados implicou em seus potenciais efeitos antioxidantes, antiinflamatórios e imunomoduladores. Abu El Ezz *et al.* (2015) afirmaram que o óleo de canela foi eficaz na reorganização das vilosidades ileais, onde existia a colônia do parasita, e observou um aspecto normal. A canela tem vários benefícios já descritos na literatura. Seus bioativos são polifenóis, cânfora, taninos, limoneno, que conferem atividade contra bactérias, fungos e agentes virais (GRUENWALD *et al.*, 2010; CAHYANA *et al.*, 2015). O alho erradicou com sucesso oocistos de fezes e intestinos de camundongos infectados, confirmado por testes realizados, corroborando o estudo de Fareedet *et al.* (1996) que usou o alho com sucesso para tratar 20 pacientes com AIDS na China com criptosporidiose.

Hazaa *et al.* (2016) avaliaram o efeito terapêutico dos óleos de alho e cebola contra *C. parvum*. Em seu estudo, observou-se que os óleos de alho e cebola foram eficazes na redução no número de oocistos em 80%, no oitavo e décimo dia de tratamento, respectivamente. As vilosidades dos grupos infectados e tratados com alho e cebola não mostraram alterações patológicas e mantinham a aparência natural assemelhando-se àquela do grupo controle.

Allium sativum é uma planta herbácea pertencente à família *Lilaceae* de origem asiática. O alho possui em sua composição óleos essenciais, vitaminas, proteínas, compostos de enxofre, sais minerais e carboidratos, sendo capaz de atuar contra as espécies reativas do oxigênio, diminuindo-as e, de forma antagônica, aumenta também as enzimas que impedem a formação de radicais livres, fornecendo integridade para a membrana celular. Porém, estudos de Mora *et al.* (2019) apontam que o uso de alho em altas doses, associado a outros tratamentos, pode causar uma reação de toxicidade devido à sensibilidade do organismo.

Tanto a cebola (*Allium cepa* L.) quanto o alho (*Allium sativum* L.) são ricos em fitoquímicos, têm função nutracêutica, atuam na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e hipertensão. A maioria de suas espécies possui propriedades relacionadas a compostos organossulfurados e flavonóides. Dentre os flavonóides presentes, a queracetina em cebola se destaca por sua ação antioxidante. Além disso, as vitaminas e minerais presentes na cebola e no alho são cofatores das reações bioquímicas (BOTREL, 2012). No alho, a alicina elimina fungos e inibe o



desenvolvimento de bactérias. Devido ao seu poder antioxidant, causa uma reação instantânea com grupos livres de tiol (RABINKOV *et al.*, 1998) penetrando facilmente nas células biológicas e desativando suas enzimas (MIRON *et al.*, 2000).

Tzipori (2002) afirma que o *Cryptosporidium* spp libera toxinas que danificam as células epiteliais. Chalmers e Davies (2010) afirmam em seus estudos que a criptosporidiose pode ter efeitos extra-intestinais, este achado corrobora com Mousa *et al.* (2014) que descobriram que 32% dos casos de carcinoma hepatocelular e diarreia em pacientes infectados tinham envolvimento de *Cryptosporidium* spp como um fator.

Apesar de uma variedade de medicamentos e componentes testados, ainda não há tratamento para a diarreia criptosporídica. Ainda são necessários esforços para desenvolver um medicamento eficaz (RUEDA *et al.*, 2008; KLEIN *et al.*, 2008). Muitos dos efeitos antiparasitários são atribuídos à presença de antioxidantes, como sulfoides e flavonóides que protegem contra danos celulares (HODGES *et al.* 1999). Os quimioprotetores têm um efeito direto nas células do corpo, reduzindo o estresse oxidativo, ajudando as células do corpo a produzir mecanismos de defesa química oxidativa (TEYSSIER *et al.*, 2001).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dos nove estudos nesta pesquisa, cinco deles testaram compostos contra *C. parvum* e alguns se mostraram promissores. O óleo de cebola e alho foram eficazes no tratamento, erradicando os oocistos com sucesso. O extrato de azeitona promoveu a excreção de oocistos enquanto o extrato de kiwi não tem ação parasitária. Dois estudos utilizaram *Cryptosporidium* spp, um utilizando extrato de moringa, que apresentou atividades profiláticas e terapêuticas contra a infecção. Outro usava extrato de gengibre e canela. Neste estudo, o gengibre apresentou melhor resultado na redução do número de oocistos. Os dois últimos estudos utilizaram extrato de pimenta betel e caqui contra *C. proliferans* e ambos não tiveram sucesso no tratamento contra *Cryptosporidium* spp.

Muitos estudos se mostram promissores no desenvolvimento de drogas a partir de compostos bioativos. Muitos daqueles, entretanto, apenas trazem compostos capazes de diminuir a infectividade do *Cryptosporidium* spp, enquanto outros protegem o hospedeiro contra a ação do patógeno. As pesquisas descritas neste trabalho não demonstraram com segurança qual composto pode ser eficaz, mas é certo que alguns



estudos identificaram grandes famílias de compostos químicos, como taninos, flavonoides e fenóis totais. Diante disso, esforços adicionais ainda são necessários para se obter um medicamento que seja eficaz e seguro.

O potencial biotecnológico de compostos bioativos naturais com atividade antiparasitária de plantas pode abrir uma nova abordagem na produção farmacêutica. Uma nova perspectiva de inovação tecnológica é importante devido à grande variabilidade inter e intraespecífica da microbiota dos ambientes naturais.

REFERÊNCIAS

- GEBRETSADIK, D. et al. Prevalence of intestinal parasitic infection among children under 5 years of age at Dessie Referral Hospital: cross sectional study. **BMC Res Notes**, v. 11, n. 771, 2018.
- OIE. Emerging and re-emerging zoonoses. **Editorials**, 2015. Disponível em: <www.oie.int/for-the-media/editorials/detail/article/emerging-and-re-emergingzoonoses>. Acesso em: 13 mar. 2021
- DI GENOVA, B. M.; TONELLI, R. R. Infection Strategies of Intestinal Parasite Pathogens and Host Cell Responses. **Front Microbiol**, v. 7, n. 256, 2016.
- LEITCH, G. J.; QING, H. Cryptosporidiosis-an overview. **J Biomed Res**, v. 25, n. 1, p. 1-16, 2012.
- ALBUQUERQUE, Y. M. M. de et al. Criptosporidiose pulmonar em pacientes com AIDS, uma doença subdiagnosticada. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 4, 2012.
- SPARKS, H. et al. Treatment of Cryptosporidium: What we know, gaps, and the way forward. **Curr Trop Med Rep**, v.2, n. 3, p.181-187, 2015.
- ATANASOV, A. G. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnol Adv.**, v. 33, n. 8, p. 1582-1614, 2015.
- HOSTE, H. et al. Identification and validation of bioactive plants for the control of gastrointestinal nematodes in small ruminants. **Trop Biomed**, v. 25, 1 supl, p. 56-72, 2008.
- FENG, Y. et al. Genetic diversity and population structure of *Cryptosporidium*. **Trends Parasitol**, v. 34, n. 11, p. 997-1011, 2018.
- MOZAFFARIAN, DARIUSH; WU, J. H. Y. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. **J Am Coll Cardiol.**, v. 58, n. 20, p. 2047-2067, 2011.



SOARES, D.S. et al. Fraturas de fêmur em idosos no Brasil: análise espaço-temporal de 2008 a 2012. **Cad Saúde Pública**, v.30, n.12, p.2669-2678, 2014.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. The Joanna Briggs Institute best practice information sheet: Music as an intervention in hospitals. **Nurs Health Sci**, v. 13, n. 1, p. 99-102, 2011.

WOOLSEY, I. D. et al. Anti-protozoal activity of extracts from chicory (*Cichorium intybus*) against *Cryptosporidium parvum* in cell culture. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

CUENCA, M. D. R. et al. Sesquiterpene lactones from *Mikania micrantha*. **J Nat Prod**, v. 51, n. 3, p. 625-626, 1988.

MOLAN, A. L. et al. Effects of condensed tannins and crude sesquiterpene lactones extracted from chicory on the motility of larvae of deer lungworm and gastrointestinal nematodes. **Parasitol Int**, v. 52, n. 3, p. 209-218, 2003.

PEÑA-ESPINOZA, M. et al. Antiparasitic activity of chicory (*Cichorium intybus*) and its natural bioactive compounds in livestock: a review. **Parasit vectors**, v. 11, n. 1, p. 475, 2018.

SCHMIDT, T. J. Structure-activity relationships of sesquiterpene lactones. **Stud Nat Prod Chem**, v. 33, part M, p. 309-392, 2006.

ABOELSOUED, D. et al. Anticryptosporidial effect of pomegranate peels water extract in experimentally infected mice with special reference to some biochemical parameters and antioxidant activity. **Parasit Dis**, v. 43, n. 2, p. 215-228, 2019.

SINGH, B. et al. Phenolic compounds as beneficial phytochemicals in pomegranate (*Punica granatum* L.) peel: A review. **Food Chemistry**, v. 261, p. 75-86, 2018.

JOHN, J. et al. A report on anthelmintic activity of *Cassia tora* leaves. **Songklanakarin J Sci Technol**, v. 31, n. 3, 2009.

ANAHITA, A. et al. Evaluation of total phenolic content, total antioxidant activity, and antioxidant vitamin composition of pomegranate seed and juice. **Int Food Res J**, v. 22, n. 3, p. 1212-1217, 2015.

BENHOUDA, A. et al. The *In vivo* evaluation of anticryptosporidiosis activity of the methanolic extract of the plant *Umbilicus rupestris*. **Biodiversitas**, v. 20, n. 12, 2019.

GONZALEZ-TEJERO, R. M. et al. Medicinal plants in the Mediterranean area: Synthesis of the results of the project Rubia. **J Ethnopharmacol**, v. 1, n. 16, p. 341-357, 2008.

BENHOUDA A.; YAHIA, M. Toxicity and anti-inflammatory effects of methanolic extract of *Umbilicus rupestris* L. leaves (Crassulaceae). **Int J Pharm Bio Sci**, v. 6, n. 1, p. 395-408, 2015.



- IYDA, J. H. et al. Nutritional composition and bioactivity of *Umbilicus rupestris* (Salisb.) Dandy: An underexploited edible wild plant. **Food Chemistry**, v. 295, p. 341-349, 2019.
- EL-SAYED, N. M.; FATHY, G. M. Prophylactic and Therapeutic Treatments' Effect of *Moringa oleifera* Methanol Extract on *Cryptosporidium* Infection in Immunocompetent Mice. **Antiinfect Agents**, v. 17, n. 2, p. 130-137, 2019.
- PETERSEN, H. H. et al. Removal of *Cryptosporidium parvum* oocysts in low quality water using *Moringa oleifera* seed extract as coagulant. **Food Waterborne Parasitol**, v. 3, p. 1-8, 2016.
- PATEL, J. P.; GAMI, Bharat; PATEL, Kanti. Evaluation of in vitro schizonticidal properties of acetone extract of some Indian medicinal plants. **Advan Biol Res**, v. 4, n. 5, p. 253-258, 2010.
- SINGH et al. Bioactivity guided fractionation of *Moringa oleifera* Lam. flower targeting *Leishmania donovani*. **Indian J Exp Biol**, v. 53, p. 747-752, 2015.
- SHANMUGAVEL, G. et. al. Evaluation of phytochemical constituents of *Moringa oleifera* (lam.) leaves collected from puducherry region, south India. **Int J Zool Appl Biosci**, v. 3, Issue 1, p. 1-8, 2018.
- SREELATHA, S.; JEYACHITRA, A.; PADMA, P. R. Antiproliferation and induction of apoptosis by *Moringa oleifera* leaf extract on human cancer cells. **Food and Chem Toxicol**, v. 49, n. 6, p. 1270-1275, 2011.
- FAWZY, E. M. et al. Effect of cinnamon and ginger methanolic extracts on murine intestinal cryptosporidiosis. in-vivo evaluation. **J Egypt Soc Parasitol**, v. 49, n. 3, p. 689-698, 2019.
- CHOI, W. H. et al. Antiparasitic effects of *Zingiber officinale* (ginger) extract against *Toxoplasma gondii*. **J Appl Bio Med**, v. 11, p.15-26, 2013.
- MAHMOUD, A. et al. Ginger and cinnamon: Can this household remedy treat giardiasis? Parasitological and histopathological studies. **Iran J Parasitol**, v. 9, n. 4, p.530-40, 2014.
- ABDEL-HAFEEZ, E. H. et al. In vivo anti-protozoan effects of garlic (*Allium sativum*) and ginger (*Zingiber officinale*) extracts on experimentally infected mice with *Blastocystis* spp. **Parasitol Res**, v. 114, n. 9, p. 3439-3444, 2015.
- KOBO, P. I. et al. Anti-trypanosomal effect of methanolic extract of *Zingiber officinale* (ginger) on *Trypanosoma brucei brucei* infected Wistar mice. **Vet World**, v.7, n.10, p. 770-775, 2014.
- ABU EL EZZ, N. et al. Therapeutic effect of onion (*Allium Cepa*) and Cinnamon (*Cinnamoun zeylanicum*) oils on cryptosporidiosis in experimentally infected mice. **Global Veterinaria**, v. 7, n. 2, p.179-183, 2011.

- VALIGUROVÁ, A. et al. Limitations in the screening of potentially anti-cryptosporidial agents using laboratory rodents with gastric cryptosporidiosis. **Folia Parasitol**, v. 16, n. 65, p. 1-17, 2018.
- JIRKŮ, M. et al. New species of *Cryptosporidium* Tyzzer, 1907 (Apicomplexa) from amphibian host: morphology, biology and phylogeny. **Folia Parasitol**, v. 55, n. 2, p. 81–94, 2008.
- RYAN, U. Cryptosporidium in birds, fish and amphibians. **Exp Parasitol**, v. 124, v. 1, p. 113–120, 2010.
- NAKAMURA A. A.; MEIRELES M.V. Cryptosporidium infections in birds – a review. **Rev Bras Parasitol Vet**, 24: 253–267, 2015.
- KVÁČ, M. et al. Infectivity, pathogenicity, and genetic characteristics of mammalian gastric *Cryptosporidium* spp. in domestic ruminants. **Vet Parasitol**, v. 153, p. 363–367, 2008.
- RIVASI F. et al. Gastric cryptosporidiosis: correlation between intensity of infection and histological alterations. **Histopathology**, 34, 3-4, p.405–409, 1999.
- FAYER, R. et al. Epidemiology of *Cryptosporidium*: transmission, detection and identification. **Int J Parasitol**, v. 30, n.12-13, p. 1305–1322, 2000.
- THOMPSON, R.C.A. et al. *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis. **Adv Parasitol**, v. 59, p. 77–158, 2005.
- KHATER, M. M. et al. Anti-*Cryptosporidium* efficacy of *Olea europaea* and *Actinidia deliciosa* in a neonatal mouse model. **Kasr Al Ainy Med J**, v. 23, n. 1, p. 32, 2017.
- HALOUI, E. et al. Pharmacological activities and chemical composition of the *Olea europaea* L. leaf essential oils from Tunisia. **J Sci Food Agric**, v. 8, n. 2, p. 204-208, 2010.
- AL-NAIMY, E. H. et al. Antibacterial and cytotoxic effects of the kiwi fruit and pomegranate active compounds on tumor cell line (l20b, rd). **Iraqi J Agric Sci**, v. 43, n. 1, p. 157-167, 2012.
- PEREIRA, A. M. **Prevalência de parasitos zoonóticos em solos e fezes de praças públicas segundo testes diagnósticos**. Seropédia, Estado do Rio de Janeiro, 2006. 37p. Dissertação. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédia – RJ. 2007.
- STEPEK, G. et al. Assessment of the anthelmintic effect of natural plant cysteine proteinases against the gastrointestinal nematode, *Heligmosomoides polygyrus*, in vitro. **Parasitology**, v. 130, n. 2, 2005.
- HARP, J. A. et al. Field testing of prophylactic measures against *Cryptosporidium parvum* infection in calves in a California dairy herd. **Am J Vet Res**, v. 57, n. 11, p. 1586-1588, 1996.



- ABOUEL-NOUR, M. F. et al. The Efficacy of Three Medicinal Plants; Garlic, Ginger and Mirazid and a Chemical Drug Metronidazole Against *Cryptosporidium Parvum*: Histological Changes. **J Egypt Soc Parasitol**, v. 46, n. 1, p. 185-200, 2016.
- GRUENWALD, J. et al. Cinnamon and health. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 50, n. 9, p. 822-834, 2010.
- CAHYANA, A.H. et al. Synthesis, characterization and anti-oxidative properties of propolis-like compound prepared from prenylation of Indonesia's cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) essential oil using γ -Al2O3/ NaOH/Na. **J Chem Pharma Res**, v. 7, n. 1, p. 715-719, 2015.
- FAREED, G. et al. The use of a high-dose garlic preparation for the treatment of *Cryptosporidium parvum* diarrhea. **Int Conf AIDS**, v. 11, p. 288, 1996.
- HAZAA, I. K. K. et al. Efficacy of garlic and onion oils on murin experimental *Cryptosporidium parvum* infection. **Al-Anbar J Vet Sci**, v. 9, n. 2, p. 69-74, 2016.
- MORA, C. et al. Avaliação do perfil reprodutivo de ratos Wistar após a suplementação oral com óleo de alho. **RASBRAN**, v. 10, n. 1, p. 31-38, 2019.
- BOTREL, O. Cultivares de cebola e alho para processamento. In: **Embrapa Hortaliças-Artigo em anais de congresso (ALICE)**. Horticultura Brasileira, Brasília, DF, v. 30, n. 2, p. S8420-S8434, jul. 2012. Supl, 2012.
- RABINKOV, A. et al. The mode of action of allicin: trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. **Biochim Biophys Acta**, v. 1379, n. 2, p. 233-244, 1998.
- MIRON, T. et al. The mode of action of allicin: its ready permeability through phospholipid membranes may contribute to its biological activity. **Biochim Biophys Acta**, v. 1463, n. 1, p. 20-30, 2000.
- TZIPORI, S. Introduction. Cryptosporidiosis: current trends and challenges. **Microbes and Infection**, v. 10, n. 4, p. 1045, 2002.
- CHALMERS, R. M.; DAVIES, A. P. Minireview: clinical cryptosporidiosis. **Exp Parasitol**, v. 124, n. 1, p. 138-146, 2010.
- MOUSA, N. et al. Cryptosporidiosis in patients with diarrhea and chronic liver diseases. **J Infect Dev Ctries**, v. 8, n. 12, p. 1584-1590, 2014.
- RUEDA, C. et al. Bobel-24 activity against *Cryptosporidium parvum* in cell culture and in a SCID mouse model. **J Antimicrob Chemother**, v. 52, n. 3, p. 1150-1152, 2008.
- KLEIN, P. et al. In vitro and in vivo activity of aurintricarboxylic acid preparations against *Cryptosporidium parvum*. **J Antimicrob Chemother**, v. 62, n. 5, p. 1101-1104, 2008.



HODGES, D. M. et al. Improving the thiobarbituric acid-reactive-substances assay for estimating lipid peroxidation in plant tissues containing anthocyanin and other interfering compounds. **Planta**, v. 207, n. 4, p. 604-611, 1999.

TEYSSIER, C. et al. Effect of onion consumption by rats on hepatic drug-metabolizing enzymes. **Food Chem Toxicol**, v. 39, n. 10, p. 981-987, 2001.



CAPÍTULO X

DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O SCHISTOSOMA MANSONI

Luana Souza Aragão Monteiro ¹

Natan Ricardo Cutrim Ramos ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A esquistossomose mansônica, infecção causada pelo helminto trematódeo *Schistosoma mansoni*, é uma doença tropical negligenciada que exige uma série de ações preventivas integradas para sua prevenção, controle e eliminação. No Brasil, contudo, essas ações são extremamente dificultadas por fatores como a grande distribuição geográfica dos caramujos hospedeiros intermediários, a deficiência em saneamento básico e em educação sanitária. Além disso, o fármaco praziquantel, utilizado para tratamento e prevenção, não previne reinfeção. Diante desse cenário, o desenvolvimento de vacinas contra *Schistosoma mansoni* é essencial para o controle e eliminação da esquistossomose. Essa pesquisa bibliográfica tem como objetivo levantar, na literatura vigente, as estratégias usadas para o desenvolvimento dessas vacinas, bem como a situação atual das atuais candidatas a uso como profilaxia da infecção por *S. mansoni*. Foram conduzidas buscas por artigos científicos nas bases de dados EMBASE, MEDLINE, LILACS e SCIENCE DIRECT, além de pesquisa no site Clinical Trials, sendo analisados artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, entre os anos de 2010 e 2020. Assim, o presente trabalho demonstrou os resultados e os mecanismos de ação das seis principais vacinas para o combate ao *Schistosoma mansoni*, revelando as diversas estratégias para a estimulação de uma resposta imunológica efetiva contra esse parasito. Os estudos revelam o *Schistosoma mansoni* é um parasito extremamente versátil em relação ao escape das respostas imunológicas do hospedeiro definitivo, o que dificulta de forma significativa o desenvolvimento de vacinas efetivas para a prevenção e para o controle da esquistossomose.

Palavras-chave: Esquistossomose. Vacinas. *Schistosoma mansoni*.

1. INTRODUÇÃO

Os parasitos do gênero *Schistosoma*, composto por platelmintos trematódeos, heteroxênicos e dióicos, apresentam diferentes estágios evolutivos, como vermes adultos, ovos, miracídios, esporocistos, cercárias e esquistossômulos, os quais possuem diversas peculiaridades (SOUZA, 2011). A esquistossomose mansônica, enfermidade



causada pela infecção por *Schistosoma mansoni*, é a segunda doença parasitária mais prevalente no mundo, ficando atrás somente da malária. Cerca de 800 milhões de pessoas, abrangendo um total de 78 países endêmicos para essa parasitose, vivem em constante risco de infecção, e mais de 200 milhões estão infectadas (WHO, 2017). Em torno de 7,1 milhões de pessoas estavam infectadas com *Schistosoma mansoni* nas amérias em 2015, das quais 95% residiam no Brasil (TENDLER, ALMEIDA e SIMPSON, 2015).

No Brasil, as áreas endêmicas focais abrangem os estados de Alagoas, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Paraíba, Sergipe, Espírito Santo e Minas Gerais, enquanto nos estados do Pará, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e no Distrito Federal ocorrem transmissões pontuais isoladas, não atingindo grandes áreas. É importante ressaltar que a esquistossomose já foi registrada em todos os estados do país (KATZ et al., 2018).

Esta enfermidade é caracterizada como uma doença tropical negligenciada, tendo como característica a ocorrência frequente em populações pobres desamparadas, as quais moram em regiões com baixo nível educacional em saúde, reduzida infraestrutura, pouca visibilidade e baixo poder político. Em detrimento desses fatos, essa doença recebe pouca atenção da indústria farmacêutica, o que resulta em um baixo investimento no desenvolvimento de novas terapêuticas e de novas pesquisas voltadas à área (LUNA; CAMPOS, 2020).

Nessa perspectiva, nota-se que o controle da esquistossomose no país é uma tarefa difícil que depende de várias ações preventivas integradas, tais como o diagnóstico precoce, o tratamento dos indivíduos, a vigilância e o controle dos hospedeiros intermediários do *Schistosoma mansoni*, as ações de educação em saúde e as ações de saneamento para modificação dos fatores domiciliares e ambientais favoráveis à transmissão. Essas ações preventivas, contudo, são extremamente dificultadas: I) pela grande extensão geográfica da distribuição dos caramujos hospedeiros intermediários (*Biomphalaria glabrata*, *B. straminea* e *B. tenagophila*); II) pelos movimentos migratórios tanto transitórios quanto permanentes de pessoas oriundas de áreas endêmicas; III) pela deficiência de saneamento básico; IV) pela deficiência de educação em saúde das populações nas áreas de risco (KATZ et al., 2018).



O fármaco praziquantel (PZQ), utilizado no tratamento, controle e prevenção da esquistossomose no país, apesar de ter reduzido a morbidade da doença, não previne reinfecção, o que resulta em gastos anuais significativos para abastecer uma mesma população em risco. Além disso, como esse fármaco tem sido usado por mais de três décadas, é possível o surgimento de esquistossomos resistentes à droga (CIOLI et al., 2014). Outro ponto importante a ser ressaltado é que o PZQ apresenta uma fraca ação contra formas larvárias do parasito (esquistossômulos); neste modo, como é administrado em uma única dose em cada ciclo de tratamento, os esquistossômulos que não foram afetados pelo fármaco dão origem a uma nova geração de vermes adultos em cerca de 1 a 2 meses após a administração da droga (MCMANUS et al., 2020).

À luz dessas considerações, a presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento sobre as principais estratégias para o desenvolvimento das vacinas contra *Schistosoma mansoni*, bem como enumerar os candidatos mais promissores para a formulação dessas vacinas.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica que investigou, na literatura vigente, as principais estratégias usadas para o desenvolvimento de vacinas contra *Schistosoma mansoni*, bem como a situação atual das vacinas candidatas a uso. Para isso, foram realizadas buscas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE, LILACS e SCIENCE DIRECT, além de pesquisa no site Clinical Trials, sendo analisados artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, entre os anos de 2010 e 2020. Para identificar estudos relevantes sobre as vacinas, empregou-se a combinação dos seguintes descritores: Schistosomiasis, Vaccines, *Schistosoma mansoni*, Protein vaccines, Sm14, Sm-p80, Sm-TSP, Sm29 e Sm28GST. Foram excluídos os textos completos indisponíveis e os artigos duplicados. Assim, 34 artigos foram selecionados, sendo estas analisadas e sintetizadas para compor esta revisão.



3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Estratégias para o desenvolvimento da vacina contra *Schistosoma mansoni*

A relação parasito-hospedeiro normalmente tende a ser equilibrada, com o objetivo de promover a manutenção da vida do parasito dentro do hospedeiro. Assim, o *S. mansoni* apresenta diversos mecanismos de escape do sistema imune do hospedeiro definitivo (ser humano), as quais dificultam bastante o desenvolvimento de vacinas (OLIVEIRA, 2011). O parasito apresenta diferentes habitats e estágios evolutivos durante o seu desenvolvimento no homem, além de conseguir utilizar biomoléculas produzidas pela resposta imune do hospedeiro para o seu próprio desenvolvimento. São exemplos de fatores biomoleculares que refletem na sobrevida e resistência do parasito no ser humano: I) produção de TNF-alfa pelo hospedeiro - estimula a produção de ovos do parasito; II) produção de IL-7 - relacionada ao crescimento e à fecundidade do verme; III) produção de TNF-beta: é expresso na superfície do tegumento sincicial do parasito; IV) produtos de células TCD4+: modulam o desenvolvimento do parasito (MELO, 2010).

Ademais, a maior parte da patologia e da gravidade da esquistossomose mansônica está relacionada ao número de ovos do verme depositados nos tecidos, o que resulta em danos nos órgãos-alvo tais como fibrose, inflamação e sangramento. Por isso, as estratégias atuais de desenvolvimento de vacinas visam prevenir a infecção por esquistossomos e/ou reduzir a carga de ovos por meio da interrupção da reprodução do parasito. Assim, mesmo que a vacinação não alcance uma imunidade esterilizante, a redução a longo prazo da carga de ovos e de sua excreção, levando à diminuição da patogenicidade e da transmissão, já configura um grande avanço no combate a essa enfermidade (MERRIFIELD et al., 2016).

Outro importante ponto a ser destacado é que, apesar de o ciclo de vida do *S. mansoni* ser bastante complexo devido aos vários estágios de desenvolvimento, essa característica permite a identificação de diversos抗ígenos que podem ser utilizados para a formulação de vacinas. Como os estágios larvários do esquistossomo estão localizados principalmente na pele e pulmões do hospedeiro, e o estágio de verme adulto está localizado no fígado, intestino e nos capilares da bexiga, é possível que as vacinas previnam a migração dos parasitos pelo organismo, com o intuito de impedir a sua maturação para a forma adulta. É importante ressaltar que os抗ígenos escolhidos



devem, preferencialmente, não só estarem expostos ao sistema imunológico do hospedeiro, mas também ser essenciais para a sobrevivência do parasito, isto é, devem atuar na migração, na evasão do sistema imune ou na captação de nutrientes (TEBEJE et al., 2016).

As vacinas de subunidades necessitam do uso de adjuvantes para potencializar a estimulação da resposta imune do hospedeiro, prolongar a memória imunológica da vacina, ampliar o repertório de anticorpos e direcionar o sistema imunológico para uma polarização Th1, Th2 ou para uma resposta mista Th1/Th2. Para isso, uma série de diferentes adjuvantes são disponíveis, como géis, emulsões, partículas, citocinas, produtos microbianos (por exemplo, a CpG, toxina da cólera) e proteases (KNUDSEN et al., 2016).

Em uma reunião organizada pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecto-Parasitárias (NIAID) e pela Fundação Bill e Melinda Gates (BMGF) em novembro de 2013, foram descritas algumas Características do Produto Preferencial (PPC) básicas para uma vacina profilática humana contra a esquistossomose. Dentre as características minimamente aceitáveis para a vacina contra esta doença, deve-se considerar que a mesma atue: I) na prevenção de infecção por pelo menos um dos três parasitos do gênero *Schistosoma* que infectam seres humanos (ou seja, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* ou *Schistosoma japonicum*); II) em população-alvo residente em países ou regiões endêmicas, especialmente adultos (18–59 anos de idade) e crianças em idade escolar (3–12 anos de idade); III) na redução de pelo menos 75% da infecção por uma das espécies de *Schistosoma*; IV) de modo que o antígeno da vacina não deva reagir com a IgE da população-alvo; V) de modo que possa ser coadministrada com outras intervenções anti-helmínticas, como o PZQ (MO; COLLEY, 2016).

3.2. Vacinas

3.2.1. Vacina de cercárias atenuadas

As cercárias de *Schistosoma mansoni* podem ser atenuadas por diversos métodos, como por calor, por tratamento químico, por radiação ultravioleta, ou por radiação ionizante (raios gama ou raio-X), e têm demonstrado proteção contra o desafio do parasito em várias espécies de mamíferos (TEBEJE et al., 2016). As cercárias atenuadas invadem a pele do hospedeiro e estimulam a imunidade adquirida protetora



contra uma infecção subsequente; porém essas larvas morrem no organismo do hospedeiro antes de se tornarem jovens adultos (FUKUSHIGE et al., 2015).

Em babuínos, doses múltiplas da vacina obtida a partir de cercárias atenuadas promoveram mais de 80% de proteção, que diminuiu para 53% quando o intervalo entre o último reforço da vacina e o desafio com o parasito foi estendido de três semanas a três meses. Também foi demonstrado que vacinações múltiplas têm um efeito de proteção aditivo, e a imunidade quase estéril pode ser alcançada pela coadministração de cercárias atenuadas com citocina IL-12. A administração subcutânea dessa citocina, entretanto, pode ocasionar efeitos adversos sistêmicos (WILSON, LI e CASTRO-BORGES, 2016).

Em camundongos previamente vacinados, foi demonstrado que o mecanismo de ação das vacinas de cercárias atenuadas por radiação resume-se em: após a penetração dos parasitos na pele, a população de larvas migra para os pulmões, onde se desenvolve uma resposta inflamatória focal em torno de cada larva ao longo de vários dias. A massa de células ao redor do parasito impede a migração para frente e aumenta a probabilidade de desvio para um alvéolo. Assim, o mecanismo efetor inflamatório da vacina aparentemente altera o ambiente pulmonar para diminuir a probabilidade de um esquistossômulo atravessar com sucesso os leitos vasculares, impedindo-o de alcançar os órgãos sistêmicos e esplâncnicos, não causando dano direto ao parasito. Além disso, apesar de o mecanismo de ação da vacina operar nos pulmões, também há a produção de células T efetoras nos nódulos linfáticos que drenam o local da vacinação da pele. Essas células, através dos vasos linfáticos eferentes, chegam na circulação, onde podem ser recrutadas pelos esquistossômulos vacinais atenuados para os pulmões (WILSON; LI; CASTRO-BORGES, 2016).

É preciso levar em consideração, contudo, que essa vacina apresenta algumas problemáticas para o uso humano, uma vez que existe um alto risco não só de efeitos colaterais, mas também de alguns parasitos atenuados alcançarem a veia mesentérica e se tornarem ativos (TEBEJE et al., 2016).

3.2.2. Vacina baseada em Sm14

Os pioneiros no desenvolvimento da vacina foram a Dra. Miriam Tendler e sua equipe no Rio de Janeiro (Brasil), e o antígeno utilizado foi desenvolvido com tecnologia brasileira pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) (MCMANUS et al., 2020). A vacina é



baseada na proteína de ligação de ácidos graxos (FABP) de 14 kDa, que é expressa tanto na lamela basal do tegumento do parasito quanto no epitélio intestinal de cercárias, esquistossômulos e vermes adultos. É válido destacar que o parasito carece de vias dependentes de oxigênio essenciais para a síntese de ácidos graxos e esteróis, o que o torna totalmente dependente do suprimento do hospedeiro para conseguir energia. Essa proteína, portanto, possui um papel essencial na sobrevivência do parasito, uma vez que é responsável pela captação, transporte e compartimentação dos ácidos graxos derivados do hospedeiro logo a sua neutralização pelos anticorpos específicos estimulados pela vacina impediria o verme de realizar seu metabolismo energético, levando-o a morte (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020).

Outrossim, foi demonstrado que esse antígeno recombinante de *S. mansoni* de 14 kDa (rSm14), mesmo na ausência de adjuvante, é capaz de reduzir 67% da carga de vermes em camundongos suíços consanguíneos, e 89% em coelhos brancos contra o desafio com cercárias (DAMASCENO; RITTER; BATT, 2017). Além disso, também foi demonstrado que o rSm14 apresenta imunidade protetora com reatividade cruzada contra *Fasciola hepatica*, que causa fasciolose (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020).

A vacina de rSm14 foi formulada com adjuvante glucopiranosil lipídeo A (GLA) em uma emulsão de óleo em água (SE), o qual é capaz de promover a diferenciação das células TCD4+ em células Th1 (SANTINI-OLIVEIRA et al., 2016). Os ensaios clínicos de fase 1a e 1b da vacina rSm14/GLA-SE com 3 aplicações, realizado em 20 homens e em 10 mulheres, respectivamente, em uma área não endêmica para esquistossomose no estado do Rio de Janeiro, revelou que a vacina é segura e imunogênica, além de não produzir nenhuma resposta IgE específica, o que configura uma vantagem para o produto (MCMANUS et al., 2020). Cerca de 88% de todos os indivíduos vacinados desenvolveram altos títulos de anticorpos IgG totais específicos 90 dias após a vacinação (SANTINI-OLIVEIRA et al., 2016).

Um ensaio clínico de fase IIa foi conduzido pela equipe da *Espoir Pour La Santé* (EPLS), vinculada ao Instituto *Pasteur de Lille* (IPL, França), chefiado pelo Dr. Gilles Riveau (IPL) em conjunto com o grupo FIOCRUZ e a empresa brasileira Orygen Biotecnologia (titular da licença de Sm14 para uso humano). O estudo foi realizado em 2017 em 30 adultos do sexo masculino que vivem na comunidade de *Pont Gendarme (Saint Louis)* na bacia do Rio Senegal, uma área altamente endêmica tanto para *S. mansoni* quanto



para *S. haematobium*. Testes ELISA mostraram a persistência de títulos de anticorpos específicos até 12 meses após a primeira dose de vacinação com Sm14 / GLA-SE (TENDLER et al., 2018).

O ensaio clínico de fase 2b realizado em 95 crianças em idade escolar (8 a 11 anos), tanto saudáveis quanto com histórico de esquistossomose intestinal e/ou urinária, residentes na mesma área endêmica na bacia do Rio Senegal, foi concluído em 2019, os resultados do estudo, contudo, ainda não foram publicados (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03799510?term=Sm-14&cond=Schistosomiasis&draw=2&rank=2>). As fases 2c e fase 2d (no Brasil) e os ensaios clínicos de fase 3 (no Senegal) estão, atualmente, em fase de planejamento (MCMANUS et al., 2020).

3.2.3. Vacina baseada em Sm-p80

A vacina Sm-p80 é baseada na grande subunidade da calpaína protease neutra ativada por cálcio, a qual desempenha um papel fundamental na biogênese e renovação da superfície do esquistosomo, permitindo que o parasito escape da resposta imune do hospedeiro. O Sm-p80 está presente nas membranas superficiais e no sincício do verme. É válido ressaltar que o antígeno é imunodominante nas membranas e não exibe reatividade imunológica cruzada com calpaínas humanas (SIDDIQUI; SIDDIQUI, 2017).

As formulações das vacinas baseadas em Sm-p80 apresentam muitas vantagens, como: I) eficácia profilática contra esquistossomose intestinal/hepática ; II) resolução da patologia induzida por ovo em roedores e babuínos; III) efeito terapêutico pós-exposição através da morte de vermes adultos estabelecidos em infecções crônicas; IV) proteção cruzada contra esquistossomose urinária e asiática/oriental; V) longevidade dos títulos de anticorpos robustos da resposta imune por até 60 semanas em camundongos e por até 5–8 anos em babuínos; VI) transferência transplacentária de anticorpos específicos para Sm-p80 em babuínos. Estas vacinas apresentam eficácia contra vários estágios da vida do parasito, como ovos, esquistossômulos e vermes adultos. Além disso, IgE específica não foi detectada em populações de alto risco ou em indivíduos infectados na África e na América do Sul, o que reduz o risco de reação de hipersensibilidade (SIDDIQUI; SIDDIQUI, 2017).

Ao se explorar o papel protetor dos anticorpos anti-Sm-p80, observou-se que a transferência heteróloga de IgG purificada de babuínos imunizados com a vacina oferece



uma proteção significativa em camundongos, uma vez que promoveu uma redução de 59% no número total de vermes, sendo que, deste valor, houve 60% de redução no número total de fêmeas, sugerindo que a IgG específica para Sm-p80 pode matar seletivamente vermes fêmeas. Além disso, também observou-se redução significativa na carga hepática e intestinal de ovos em camundongos, em comparação com o grupo de controle, o que demonstra um efeito antipatológico dos anticorpos específicos anti-Sm-p80. Estes anticorpos têm o potencial de minimizar a transmissão da doença, uma vez que foi capaz de reduzir consideravelmente a viabilidade dos ovos/taxas de eclosão, diminuindo o número de ovos viáveis liberados no ambiente (ZHANG et al., 2020).

Em um estudo de análise da eficácia profilática da vacina entre espécies de *Schistosoma*, foi demonstrado que as proteínas Sm-p80 ortólogas de *S. japonicum* e *S. haematobium* também podem ser reconhecidas por anticorpos específicos anti-Sm-p80, confirmado o potencial de proteção cruzada da vacina (MOLEHIN et al., 2017).

Um estudo comparou três estratégias diferentes de vacinação baseadas em Sm-p80: a) vacina baseada em DNA; b) vacina com abordagem *prime-boost*; e c) vacina de rSm-p80 emparelhado com diferentes adjuvantes (GLA-SE ou ODN). Como resultado, os níveis de proteção quanto à redução da carga de verme variaram de 47 a 70%, com rSm-p80 + ODN demonstrando o mais alto nível de proteção (ROJO et al., 2017). Em camundongos imunizados com uma formulação de dinucleotídeos Sm-p80 e Cpg recombinantes, a carga de vermes adultos foi reduzida em 70%, enquanto a carga hepática de ovos foi reduzida em 75%. Babuínos imunizados experimentalmente com essa formulação tiveram uma redução de 58% na carga de vermes (RICCIARDI; NDAO, 2015).

Recente estudo em camundongos e babuínos demonstrou que a vacina Sm-p80/GLA-Alum é capaz de reduzir a carga de vermes em 39-44%, além de reduzir a carga intestinal de ovos em 38% (ZHANG et al., 2018).

A vacina Sm-p80/GLA-SE recombinante, designada “*SchistoShield*”, tem tido importantes avanços em direção aos ensaios clínicos em humanos sob a liderança do Dr. Afzal A Siddiqui, no Centro de Ciências da Saúde *Tech University* em *Lubbock*, Texas (EUA). O efeito terapêutico da vacina foi demonstrado em babuínos por meio da redução do número de vermes estabelecidos, da diminuição da retenção de ovos nos



tecidos e na diminuição do número de ovos excretados nas fezes, reduzindo a transmissão (MCMANUS et al., 2020).

Em um ensaio pré-clínico duplo-cego em babuínos imunizados com Sm-p80/GLA-SE, observou-se uma redução de 93,45% em vermes fêmeas adultas, com uma redução consequente de 89,95% na carga de ovos nos tecidos. Além disso, a IgG sérica total específica para Sm-p80 foi significativamente maior em babuínos imunizados em comparação com os animais de controle (ZHANG et al., 2018). A vacina Sm-p80/GLA-SE (*SchistoShield®*) foi aprovada para os testes clínicos de fase 1, os quais ainda serão iniciados (MOLEHIN, 2020).

3.2.4. Vacina baseada em Sm-TSP

As vacinas Sm-TSP são baseadas nas tetraspaninas (TSP), que são quatro proteínas de domínio transmembranar localizadas na superfície de células eucarióticas, sendo encontradas em grandes quantidades na membrana mais externa do esquistossomo, sendo, portanto, bastante exposta ao sistema imunológico do hospedeiro. As duas principais TSP expressas no *S. mansoni* são TSP-1 e TSP-2, contudo, estudos revelam que a Sm-TSP-2 é a mais imunogênica, já que desempenha um papel tanto na criação e maturação do tegumento do parasito quanto na morfologia estrutural do verme adulto (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020).

A TSP-2 foi escolhida pelo *Sabin Vaccine Institute Product Development Partnership* como uma vacina Sm-TSP-2/Alhydrogel® recombinante com GLA-AF (glucopiranosil lipídeo A em formulação aquosa) como adjuvante, já que esse antígeno oferece um alto nível de proteção em camundongos, com os anticorpos IgG correspondentes correlacionando-se positivamente com a imunidade protetora de pessoas naturalmente resistentes (MCMANUS et al., 2020).

Em um estudo de fase 1 realizado em adultos saudáveis de uma área não endêmica, a segurança, a reatogenicidade e a imunogenicidade da vacina foram testadas, observando-se aumentos significativos em IgG para Sm-TSP-2. Esse estudo concluiu que o Sm-TSP-2/AI com ou sem GLA-AF era seguro e bem tolerado em uma população não endêmica para *S. mansoni* (KEITEL et al., 2019). A vacina também foi testada em um ensaio clínico de fase 1b, realizado em 60 adultos saudáveis que vivem em uma área endêmica de *S. mansoni* em Americaninhas (Brasil). Tal ensaio clínico foi iniciado em maio de 2018 e concluído em novembro de 2019, porém os resultados ainda



não foram publicados (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03110757?term=Sm-TSP-2&cond=Schistosomiasis&draw=2&rank=2>).

Outro ensaio clínico de fase 1/2, iniciado em outubro de 2019, também testou a eficácia da vacina Sm-TSP-2. O estudo está sendo realizado em 290 adultos saudáveis expostos na Uganda, e tem previsão para conclusão em outubro de 2023. Vale ressaltar que o impacto da vacina sobre a infecção por *S. haematobium* também será avaliado, embora seja exploratório, uma vez que a proteção cruzada potencial contra esta espécie é apenas hipotética no momento (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03910972?term=Sm-TSP-2&cond=Schistosomiasis&draw=2&rank=3>).

3.2.5. Vacina baseada em Sm29

A proteína *Schistosoma mansoni* de 29 kDa (Sm29) é um antígeno encontrado na superfície do tegumento externo tanto de esquistossômulos em estágio pulmonar quanto de vermes adultos, sendo um dos antígenos mais expressos e expostos ao sistema imune do hospedeiro. Nessa perspectiva, estudos mostram a existência de anticorpos específicos anti-Sm29 em indivíduos que vivem em áreas endêmicas do Brasil. Além disso, níveis significativamente mais elevados desses anticorpos foram encontrados em indivíduos resistentes à reinfecção (EYAYU, ZELEKE E WORKU, 2020).

A vacinação de camundongos previamente expostos à infecção por *S. mansoni* e tratados com PZQ com rSm29 aumentou os níveis de anticorpos, produção de IL-2, IFN- γ , IL-17 e IL-4 e a porcentagem de células T de memória central CD4+, e induziu a nível de proteção variando de 26% a 48% (ALVES et al., 2015). Em estudos recentes, a vacina baseada em rSm29 contendo alumínio como adjuvante (Sm29alum) oferece proteção parcial contra a reinfecção, reduzindo 29-37% da carga parasitária em camundongos imunizados, além de diminuir o número de ovos no fígado e aumentar a produção de IgG, IgG1 e IgE (ALVES et al., 2018).

É válido ressaltar que, como o parasito apresenta uma estrutura complexa nos diferentes estágios do ciclo da vida, os quais envolvem múltiplas respostas imunes, muitos pesquisadores acreditam que uma abordagem realista para se obter uma proteção completa contra *S. mansoni* deve envolver o desenvolvimento de uma vacina que contenha dois ou mais antígenos do esquistossomo (EWAISHA et al., 2014).



Nessa perspectiva, estudos avaliaram a eficácia de uma vacina baseada na fusão da proteína Sm14 com a Sm29, a proteína de fusão foi designada FSm14/Sm29. Em camundongos, a vacina promoveu 48,4% de redução na carga de vermes, 82,8% de redução na carga de ovos no fígado e 72,8% de redução na contagem de ovos intestinais (MOSSALAM et al., 2015).

Outra importante abordagem a ser mencionada é a vacina de DNA que codifica a forma quimérica de Sm-TSP2 e Sm29, capaz de estimular tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa, além de oferecer uma proteção parcial contra a infecção, caracterizada por uma redução de 31-32% na carga de vermes, pela produção de citocinas Th1, pelos níveis moderados de anticorpos e pela redução de granulomas (DE ASSIS et al., 2015).

3.2.6. Vacina baseada em Sm28GST

As enzimas glutationa S-transferase de 28 kDa (28GST) têm um papel importante tanto no metabolismo dos ácidos graxos, necessário para obtenção de energia, quanto na síntese de prostaglandina D2, que pode auxiliar na evasão do sistema imunológico do hospedeiro (TEBEJE et al., 2016). Foi demonstrado que as enzimas 28GSTs são moduladoras potentes das células de Langerhans epiteliais, da migração de células dendríticas durante a infecção, além de terem uma importante função de transportadores hormonais para esquistossomos e de serem as principais enzimas envolvidas na desintoxicação e vias antioxidantes. O potencial das 28GST para fornecer proteção profilática foi demonstrado para de *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. bovis* (RIVEAU et al., 2018).

A Sm28GST foi bastante testada em vários modelos de formulações e ofereceu uma proteção parcial em relação à carga de reduzida de vermes, à inibição da fecundidade das fêmeas e à redução da viabilidade do ovo. Entretanto, foi o homólogo de *S. haematobium* (Sh28GST), formulado com Alhydrogel como adjuvante, que foi submetido a ensaios clínicos em humanos (TEBEJE et al., 2016). A vacina, chamada de *Bilhvax*, foi desenvolvida pelo Professor André Capron e sua equipe na *Inserm-Université Lille* e no *Institut Pasteur de Lille* na França junto com cientistas da *Eurogentec* (MCMANUS et al., 2020).

Em um estudo clínico de fase 1, a vacina demonstrou ser segura e imunogênica, uma vez que foi capaz de gerar uma resposta do tipo Th2 em jovens adultos caucasianos



do sexo masculino, bem como de oferecer uma proteção cruzada importante contra *S. mansoni*. Em testes clínicos de fase 2, no Senegal, a *Bilhvax* em combinação com o tratamento com PZQ demonstrou ser segura para adultos e crianças infectadas. O ensaio clínico de fase 3, por sua vez, mostrou que a *Bilhvax* é, de fato, imunogênica e bem tolerada por todos os indivíduos investigados (crianças de 6 a 9 anos que vivem no Senegal), mas produz um nível insuficiente de proteção, já que não houve atraso significativo na recorrência da esquistossomose entre os grupos vacinados e os grupos que receberam placebo (MCMANUS et al., 2020).

Algumas das razões sugeridas pelos autores para a falta de eficácia foram: I) possíveis contraefeiros da administração repetida de PZQ; e II) regime de vacina voltado para o bloqueio da produção de IgG4, em vez da indução de anticorpos IgG3 protetores (MOLEHIN, 2020). Apesar de os resultados da fase 3 serem desanimadores, é inegável que a capacidade da vacina de promover uma forte imunogenicidade torna a uso da Sh28GST como uma vacina anti-esquistossomo ainda viável e encorajam novos ensaios (RIVEAU et al., 2018).

A tabela 1 sumariza as informações das seis vacinas contra esquistossomose supracitadas.

Tabela 1 – Resumo de vacinas candidatas para a profilaxia da esquistossomose.

| VACINA | ANTÍGENO UTILIZADO | FASE DE DESENVOLVIMENTO | REFERÊNCIA |
|--|--|--|-------------------------------------|
| Vacina de cercárias atenuadas | Cercárias atenuadas | Pré-clínico | (WILSON, LI e CASTRO-BORGES, 2016). |
| Recombinante Sm14/GLA-SE | Proteína de ligação de ácidos graxos de 14 kDa | Fases 1a, 1b, 2a e 2b completas. Fases 2c, 2d e 3 em planejamento. | (MCMANUS et al., 2020). |
| Recombinante Smp80/GLA-SE | Grande subunidade da calpaína protease neutra ativada por cálcio | Fase 1 iniciada | (MOLEHIN, 2020). |
| Recombinante Sm-TSP-2/ Alhydrogel | Tetraspanina proteína 2 | Fases 1a e 1b completos. Fase 1/2 iniciada | (ClinicalTrials.gov) |



| | | | |
|---|--|--------------------------|-------------------------|
| Vacina baseada em Sm29 | Proteína Schistosoma mansoni de 29 kDa | Pré-clínico | (MOSSALAM et al., 2015) |
| Recombinante Sh28GST/Alhydrogel® (Bilharvax) | Enzimas glutationa S-transferase de 28 kDa | Fases 1, 2 e 3 completas | (MCMANUS et al., 2020). |

Fonte: Autoria própria

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Schistosoma mansoni* é um parasito extremamente versátil em relação ao escape das respostas imunológicas do hospedeiro definitivo, o que dificulta de forma significativa o desenvolvimento de vacinas efetivas para a prevenção e para o controle da esquistossomose. Dessa forma, o presente trabalho demonstrou os resultados e os mecanismos de ação das seis principais vacinas para o combate ao *Schistosoma mansoni*, revelando as diversas estratégias para a estimulação de uma resposta imunológica efetiva contra esse parasito.

Por fim, como o Brasil apresenta diversos fatores que dificultam as ações de prevenção da esquistossomose, e o fármaco Praziquantel não previne reinfeções e seu uso intenso e continuado pode resultar no surgimento de parasitos resistentes no futuro, o desenvolvimento de vacinas contra o *Schistosoma mansoni*, juntamente com outras ações de prevenção, é de extrema importância para o controle e eliminação definitiva da doença no país e em outras regiões do mundo.

REFERÊNCIAS

ALVES, Clarice Carvalho et al.. Sm29, but not Sm22. 6 retains its ability to induce a protective immune response in mice previously exposed to a *Schistosoma mansoni* infection. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 2, p. e0003537, 2015.

ALVES, Clarice Carvalho et al.. A Strong humoral immune response induced by a vaccine formulation containing rSm29 adsorbed to alum is associated with protection against *Schistosoma mansoni* reinfection in mice. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2488, 2018.

CIOLI, Donato et al.. Schistosomiasis control: praziquantel forever?. **Molecular and biochemical parasitology**, v. 195, n. 1, p. 23-29, 2014.



DAMASCENO, Leonardo; RITTER, Gerd; BATT, Carl A. Process development for production and purification of the *Schistosoma mansoni* Sm14 antigen. **Protein expression and purification**, v. 134, p. 72-81, 2017.

DE ASSIS, Natan Raimundo Gonçalves et al.. DNA Vaccine encoding the chimeric form of *Schistosoma mansoni* Sm-TSP2 and Sm29 confers partial protection against challenge infection. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0125075, 2015.

EWAISHA, Radwa E. et al.. Combination of the two schistosomal antigens Sm14 and Sm29 elicits significant protection against experimental *Schistosoma mansoni* infection. **Experimental parasitology**, v. 145, p. 51-60, 2014.

EYAYU, Tahir; ZELEKE, Ayalew Jejaw; WORKU, Ligabaw. Current status and future prospects of protein vaccine candidates against *Schistosoma mansoni* infection. **Parasite Epidemiology and Control**, p. e00176, 2020.

FUKUSHIGE, Mizuho et al.. A meta-analysis of experimental studies of attenuated *Schistosoma mansoni* vaccines in the mouse model. **Frontiers in immunology**, v. 6, p. 85, 2015.

KATZ, Naftale et al.. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistosomose mansoni e Geo-helmintoses. **Fundação Oswaldo Cruz**, 2018.

KEITEL, W. A. et al.. A phase 1 study of the safety, reactogenicity, and immunogenicity of a *Schistosoma mansoni* vaccine with or without glucopyranosyl lipid A aqueous formulation (GLA-AF) in healthy adults from a non-endemic area. **Vaccine**, v. 37, n. 43, p. 6500-6509, 2019.

KNUDSEN, Niels Peter H. et al.. Different human vaccine adjuvants promote distinct antigen-independent immunological signatures tailored to different pathogens. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2016.

LUNA, Expedito José de Albuquerque; CAMPOS, Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00215720, 2020.

MCMANUS, Donald P. et al.. Schistosomiasis—from immunopathology to vaccines. In: **Seminars in immunopathology**. Springer Berlin Heidelberg, 2020. p. 355-371.

MELO, T. T. AVALIAÇÃO DA IMUNOPROTEÇÃO INDUZIDA EM CAMUNDONGOS PELO TEGUMENTO DE ESQUISTOSSÔMULO DO *Schistosoma mansoni*. **Fundação Oswaldo Cruz**, 2010.

MERRIFIELD, Maureen et al.. Advancing a vaccine to prevent human schistosomiasis. **Vaccine**, v. 34, n. 26, p. 2988-2991, 2016.

MO, Annie X.; COLLEY, Daniel G. Workshop report: Schistosomiasis vaccine clinical development and product characteristics. **Vaccine**, v. 34, n. 8, p. 995-1001, 2016.



MOLEHIN, Adebayo J. et al.. Cross-species prophylactic efficacy of Sm-p80-based vaccine and intracellular localization of Sm-p80/Sm-p80 ortholog proteins during development in *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, and *Schistosoma haematobium*. **Parasitology research**, v. 116, n. 11, p. 3175-3188, 2017.

MOLEHIN, Adebayo J. Schistosomiasis vaccine development: update on human clinical trials. **Journal of biomedical science**, v. 27, n. 1, p. 28, 2020.

MOSSALLAM, Shereen F. et al.. Fusion protein comprised of the two schistosomal antigens, Sm14 and Sm29, provides significant protection against *Schistosoma mansoni* in murine infection model. **BMC infectious diseases**, v. 15, n. 1, p. 1-16, 2015.

OLIVEIRA, A. C. S. MECANISMOS PARASITÁRIOS DE FUGA AO SISTEMA IMUNOLÓGICO. **Universidade Fernando Pessoa**, 2011.

RICCIARDI, Alessandra; NDAO, Momar. Still hope for schistosomiasis vaccine. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 11, n. 10, p. 2504-2508, 2015.

RIVEAU, Gilles et al.. Safety and efficacy of the rSh28GST urinary schistosomiasis vaccine: A phase 3 randomized, controlled trial in Senegalese children. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 12, p. e0006968, 2018.

ROJO, Juan U. et al.. Sm-p80-based schistosomiasis vaccine mediated epistatic interactions identified potential immune signatures for vaccine efficacy in mice and baboons. **PLoS one**, v. 12, n. 2, p. e0171677, 2017.

SANTINI-OLIVEIRA, Marilia et al.. Schistosomiasis vaccine candidate Sm14/GLA-SE: Phase 1 safety and immunogenicity clinical trial in healthy, male adults. **Vaccine**, v. 34, n. 4, p. 586-594, 2016.

SOUZA, F. P. C.; et al.. Esquistosomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 4, pág: 300-307, 2011.

SIDDIQUI, Afzal A.; SIDDIQUI, Sabrina Z. Sm-p80-based schistosomiasis vaccine: preparation for human clinical trials. **Trends in parasitology**, v. 33, n. 3, p. 194-201, 2017.

TENDLER, Miriam; ALMEIDA, Marilia; SIMPSON, Andrew. Development of the Brazilian anti schistosomiasis vaccine based on the recombinant fatty acid binding protein Sm14 plus GLA-SE adjuvant. **Frontiers in immunology**, v. 6, p. 218, 2015.

TENDLER, Miriam et al.. Current status of the Sm14/GLA-SE schistosomiasis vaccine: overcoming barriers and paradigms towards the first anti-parasitic human (itanian) vaccine. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 3, n. 4, p. 121, 2018.

TEBEJE, Biniam Mathewos et al.. Schistosomiasis vaccines: where do we stand?. **Parasites & vectors**, v. 9, n. 1, p. 1-15, 2016.



WORLD HEALTH ORGANIZATION et al.. **Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases.** World Health Organization, 2017.

WILSON, R. Alan; LI, Xiao-Hong; CASTRO-BORGES, William. Do schistosome vaccine trials in mice have an intrinsic flaw that generates spurious protection data?. **Parasites & vectors**, v. 9, n. 1, p. 1-16, 2016.

ZHANG, Weidong et al.. Schistosoma mansoni antigen Sm-p80: prophylactic efficacy using TLR4 agonist vaccine adjuvant glucopyranosyl lipid A-Alum in murine and non-human primate models. **Journal of Investigative Medicine**, v. 66, n. 8, p. 1124-1132, 2018.

ZHANG, Weidong et al.. Sm-p80-based schistosomiasis vaccine: double-blind pre-clinical trial in baboons demonstrates comprehensive prophylactic and parasite transmission blocking efficacy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1425, n. 1, p. 38, 2018.

ZHANG, Weidong et al.. Fifteen years of Sm-p80-based vaccine trials in nonhuman primates: Antibodies from vaccinated baboons confer protection in vivo and in vitro from Schistosoma mansoni and identification of putative correlative markers of protection. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1246, 2020.



CAPÍTULO XI

DOENÇA DE CHAGAS: ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS

Antônia Pâmela Martins Melo ¹

Dione da Conceição Nunes ¹

José Danilo de Sousa Silva ¹

Francisco Adalberto do Nascimento Paz ²

¹ Graduando do curso de Farmácia. Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA

² Professor Doutor do curso de Farmácia. Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA

RESUMO

A Doença de Chagas é considerada uma endemia negligenciada, cuja apresenta maior impacto de morbi-mortalidade em diversos países da América Latina, inclusive no Brasil. Este trabalho tem por objetivo avaliar, comparar e analisar os aspectos clínicos e farmacoepidemiológicos desta doença. Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo com abordagem quali-quantitativa. Utilizando-se das bases de dados ScienceDirect, Pubmed, Scielo e BVS foram levantados artigos originais e de revisão acerca do tema abordado. Desta maneira foi possível observar que a Doença de Chagas apresenta impacto socioeconOMICAMENTE negativo tanto no cenário brasileiro quanto mundial, assim como também como um dos principais aspectos negativos, a cronicidade da doença. Sendo assim se torna primordial a busca por novas alternativas de tratamento, que apresentem mais rentabilidade tanto para os serviços de saúde quanto para o tratamento eficaz da doença.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Farmacoepidemiologia. Saúde Pública..

1. INTRODUÇÃO

Há mais de 100 anos o *Trypanosoma cruzi* foi identificado como o causador da doença de Chagas, mas até hoje a condição ainda se faz presente como um problema de saúde social e pública na América Latina (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018). A doença de Chagas tem sido vista como parte da identidade de pobreza e maus tratos às condições de subsistências mínimas (PEREIRA et al., 2015).

De acordo com Cardoso et al. (2017) Classificada como uma das 17 doenças tropicais negligenciadas, listadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença de Chagas (dCh) evidencia-se, na América Latina, como a endemia de maior impacto sobre a morbimortalidade, expressando-se em um grupo de 21 países, onde estima-se



que atinja entre 5 a 6 milhões de pessoas, das quais menos de 1% recebem tratamento e aproximadamente 7000 evoluem para óbito anualmente.

Nessa perspectiva, segundo Dias et al. (2015) A distribuição espacial da doença é limitada primariamente ao continente americano em virtude da distribuição de mais de 140 espécies do inseto vetor (Triatominae, Hemiptera, Reduviidae), daí ser também denominada “trípanossomíase americana”. Progressivamente, no entanto, a doença tem alcançado países não endêmicos, mediante o deslocamento de pessoas infectadas e por meio de outros mecanismos de transmissão, como resultado do intenso processo de migração internacional.

O controle e o tratamento da doença de Chagas tornaram-se prioridade para as entidades de fomento e financiamento da saúde local e mundial, elencando-a como um problema de saúde pública emergente, retomando os pontos importantes de prevenção e controle da doença de Chagas (CONNERS et al., 2016). Epidemiologistas têm buscado construir modelos causais como tentativas para entender e explicar como os eventos acontecem a partir de determinadas causas. A farmacoepidemiologia é um ramo da epidemiologia que comprehende a utilização de conceitos e métodos epidemiológicos nos estudos sobre usos e efeitos dos medicamentos em grandes populações (MOTA; KUCHENBECKER, 2017).

Os farmacêuticos participam geralmente em atividades farmacoepidemiológicas através da notificação de efeitos adversos, estudos de utilização de medicamentos e qualidade de vida. Com o crescimento do seu interesse e familiaridade neste campo, os farmacêuticos têm potencial para desempenhar papéis mais vastos no sucesso da farmacoepidemiologia (HARTZEMA; MARTINI, 2019). O presente trabalho tem por objetivo avaliar, comparar e analisar os aspectos clínicos e farmacoepidemiológicos da Doença de Chagas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

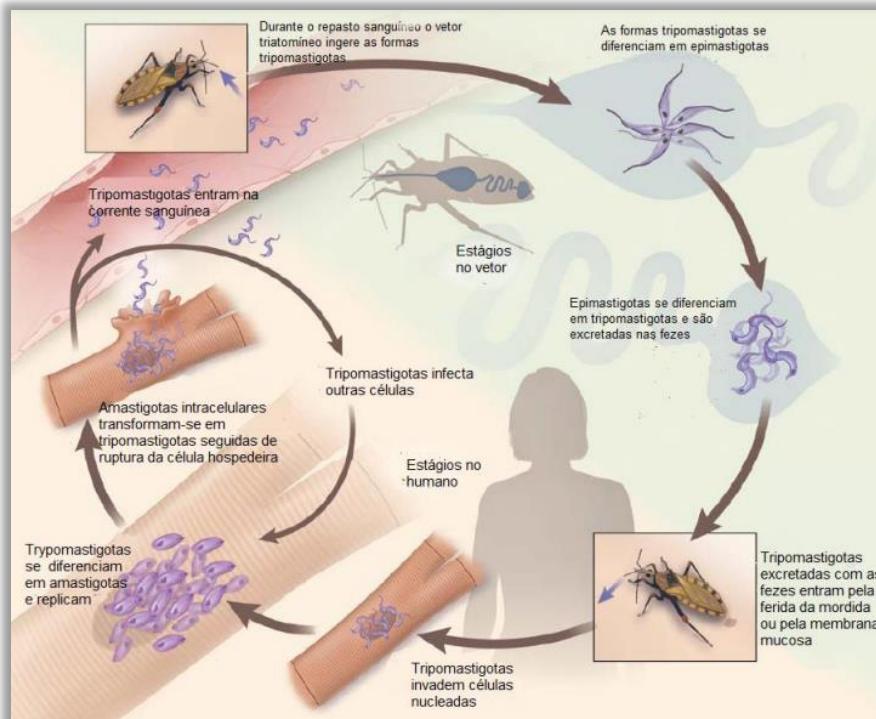
2.1. Etiopatogenia e Transmissão da doença: Uma visão geral

A doença de Chagas é considerada pela Organização Mundial de Saúde como uma das treze doenças tropicais negligenciadas do mundo. O pesquisador brasileiro Carlos Chagas (1879-1934), descreveu no ano de 1909 o protozoário *Trypanosoma cruzi*

(*T.cruzi*) como o agente etiológico dessa doença, assim como o seu ciclo de transmissão e as manifestações da doença na fase aguda (NUNES et al., 2013). A doença de Chagas é transmitida para os humanos assim como também para outros mamíferos, sendo a transmissão vetorial, historicamente, uma das mais importantes formas de contágio (RESENDE, 2017).

A transmissão vetorial ocorre pela deposição de fezes dos insetos hematófagos da subfamília Triatominae, empiricamente denominados de "barbeiros", em que estão presentes a forma tripomastigota metacíclica do *T. cruzi*. *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata* são as três espécies de vetores mais importantes na transmissão da doença de Chagas. Há outras formas de contágio como a transfusão sanguínea, a transmissão vertical, a doação de órgãos, por acidentes em laboratórios, assim como também pela ingestão de alimentos contaminados. Na América Latina, a transmissão vetorial está controlada após a melhoria das condições de vida da população e o controle com pesticidas, é possível observar houve redução pela transmissão por transfusão sanguínea após maior controle sorológico pelos bancos de sangue (XAVIER et al., 2014; RASSI et al., 2010).

Figura 1 – Ciclo de vida do parasita *Trypanossoma cruzi*.



Fonte: Adaptado de Bern, 2015.



O ciclo de vida do *T. cruzi* (exemplificado na Figura 1) é heteroxênico e envolve diferentes formas do parasito, a forma amastigota se multiplica assexuadamente, alternando estágios intracelulares e extracelulares (tripomastigota sanguínea e amastigota), nos hospedeiros vertebrados, mamíferos em geral, e nos invertebrados, insetos da família Reduviidae, subfamília Triatominae formas extracelulares (tripomastigota metacíclica e epimastigota) (BERN, 2015).

O ciclo de vida no mamífero se inicia quando o vetor libera, após o repasto sanguíneo, fezes contendo as formas tripomastigotas metacíclicas próximo ao local da picada. Estas penetram no orifício causado pela picada ou em outros locais, como a mucosa ocular, e invadem as células do Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM) mediante um mecanismo de fagocitose induzida. Uma vez dentro do vacúolo parasitóforo, o parasito se diferencia em formas amastigotas, que evadem o vacúolo e iniciam vários ciclos de multiplicação no citoplasma das células hospedeiras. Quando o citoplasma da célula está repleto de amastigotas, ocorre um novo processo de diferenciação, onde o parasito se transforma em formas tripomastigotas, que rompem as células e são liberadas no meio extracelular, podendo iniciar novos ciclos de infecção nas células adjacentes ou ganhar a corrente sanguínea, dispersando a infecção pelo organismo. De interesse, o *T. cruzi* é capaz de parasitar qualquer célula nucleada, em especial células do sistema reticulo endotelial, tecido muscular liso e estriado. O ciclo prossegue quando o mamífero infectado é picado por outro triatomíneo não infectado, que ingere as formas tripomastigotas sanguíneas. Ao chegar no intestino do vetor, as formas tripomastigotas se convertem em epimastigotas, que após vários ciclos de multiplicação, se diferenciam em formas tripomastigotas metacíclicas. O ciclo se completa quando o inseto infectado realiza um novo repasto sanguíneo, liberando as formas tripomastigotas metacíclicas infectantes em suas fezes na pele do hospedeiro vertebrado, como exemplificado na Figura 1 (RESENDE, 2017; BERN, 2015).

É possível observar que mesmo nos dias atuais os mecanismos envolvidos na patogênese da Doença de Chagas ainda não foram completamente elucidados. Acredita-se que possivelmente o desenvolvimento das lesões características da fase crônica da doença seja de origem multifatorial, decorrentes de complexas interações entre o parasito e hospedeiro. Nesse sentido várias teorias tentam explicar os processos



relacionados a patogênese, dentre elas estão a teoria da persistência do parasita e a teoria da autoimunidade (BONNEY et al., 2019; DE BONA et al., 2018).

A teoria de persistência do parasita está fundamentada no encontro do *T. cruzi* nos tecidos afetados, que durante a sua multiplicação intracelular, leva a citólise das células parasitadas, com a exposição de抗ígenos e, consequentemente, sustentando a resposta imune adaptativa geradora dos infiltrados inflamatórios encontrados nas lesões. Entretanto, essa teoria não explica a baixa morbidade encontrada nos pacientes durante a fase aguda, quando a parasitemia é bastante alta. Por outro lado, durante a fase crônica, às vezes, mesmo após décadas de infecção, quando raramente o parasita é detectado, é que se desenvolve a cardiomiopatia crônica. Esses achados sugerem a participação de mecanismos autoimunes na patogênese da Doença de Chagas (ALVES, 2020; BONNEY et al., 2019; DE BONA et al., 2018).

Entre os mecanismos relacionados com a resposta autoimune na Doença de Chagas, destacam-se os processos decorrentes de mimetismo molecular (GIRONÈS; CUERVO; FRESNO, 2005) os mecanismos de ativação *bystander* (LEON; ENGMAN, 2003), por último, mecanismos ocasionados por mutações decorrentes da integração do DNA de *T. cruzi* no genoma das células hospedeiras (HECHT et al., 2010; NITZ et al., 2004).

Entretanto, esse ainda é um assunto bastante controverso que exige mais investimento em pesquisas, no sentido de garantir um melhor entendimento dos processos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Chagas. Ademais, publicações recentes têm mostrado que o surgimento das manifestações clínicas depende da interação entre diversos fatores relacionados ao parasita, ao hospedeiro e ao ambiente (ALVES, 2020; WESLEY et al., 2019; SANTI-ROCCA et al., 2017).

2.2. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Apesar de haver controle em relação ao surgimento de novos casos (aproximadamente 700.000/ano em 1990 e 41.200/ano em 2006), a doença de Chagas ainda é considerada um problema de saúde pública. Segundo dados da OMS, cerca de 6-7 milhões de pessoas no mundo são infectadas pelo protozoário, sendo a grande maioria delas na América Latina. No Brasil, observou-se no ano de 2010 havia cerca de 4,6 milhões (IC 95%, 2,9-7,2 milhões) infectadas pelo *T. cruzi*. Os países desenvolvidos estão apresentando um aumento do número de casos, graças à migração de pessoas



infectadas das áreas endêmicas para essas regiões. Em relação aos Estados Unidos da América é estimado que cerca de 300.000 pessoas possuam doença de Chagas (RESENDE, 2017; WHO, 2016; RIBEIRO et al., 2014; MARTINS-MELO et al., 2014).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO) (2019) a Doença de Chagas apresenta um amplo espectro clínico que varia desde apresentação assintomática até as formas clínicas graves responsáveis por cerca de 10 mil mortes por ano. Logo após a infecção o indivíduo ingressa na fase aguda, que é geralmente assintomática, caracterizada por alta parasitemia com duração de até três meses. Menos de 5% dos pacientes apresentam sintomas nesta fase, e os principais sintomas observados são febre generalizada, mal-estar, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, meningoencefalite e miocardite aguda. Os casos mais graves e letais estão relacionados com a infecção pela via oral (ALVES, 2020; DIAS et al, 2019; ALARCÓN DE NOYA et al., 2016).

Após esse período, os pacientes progridem para a fase crônica da infecção, em que a maioria permanece assintomática durante toda a vida, caracterizando a forma indeterminada da Doença de Chagas, contudo, aproximadamente um terço dos indivíduos irão apresentar sintomas. Essa fase é marcada pela escassez de parasitos no sangue e nos tecidos e a alta concentração de anticorpos específicos anti-*T.cruzi* (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; SANTI-ROCCA et al., 2017).

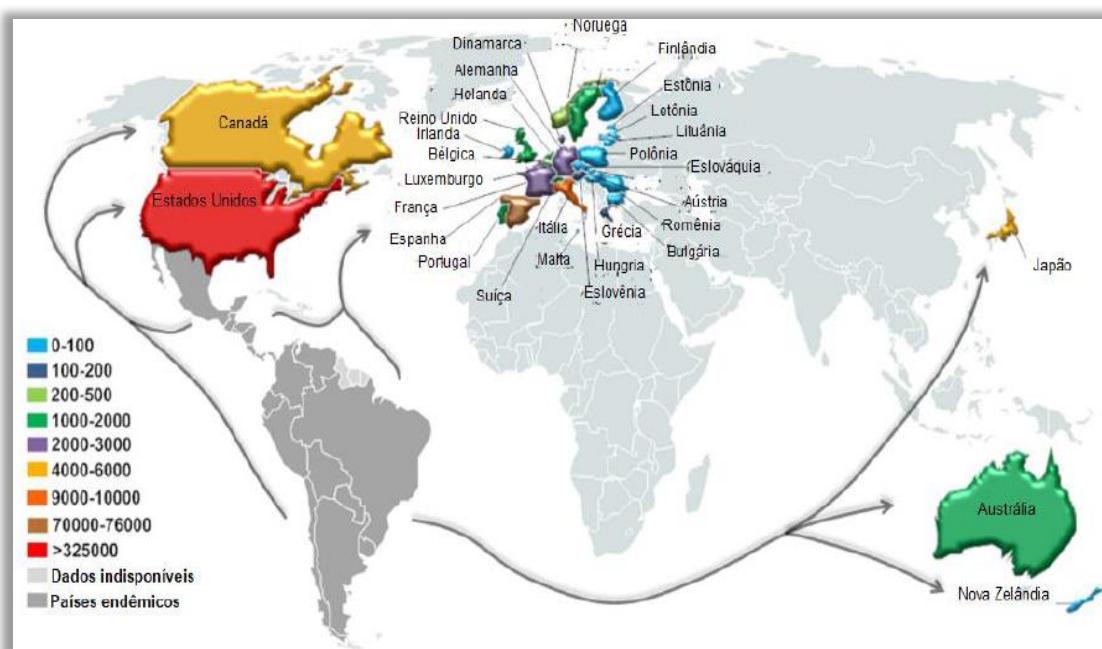
Foi relatado que a manifestação mais grave e frequente da Doença de Chagas crônica é a cardiomiopatia chagásica, que ocorre em 90% dos indivíduos crônicos sintomáticos, associada a arritmias e insuficiência cardíaca, causadas pela hipertrofia e fibrose do coração, caracterizando o cardiomegalia. A forma cardíaca apresenta alta taxa de morbidade e mortalidade, frequentemente, ocasionando a morte súbita do paciente (GROOM; PROTOPAPAS; ZOCHIOS, 2017; DIAS et al, 2019).

Contudo, além da forma cardíaca, podem ser observados sintomas digestivos, que acometem órgãos do trato gastrointestinal, como o esôfago e o intestino grosso, levando ao surgimento de megaesôfago e megacôlon, respectivamente. Os principais sintomas da forma digestiva da Doença de Chagas são a disfagia e constipação (BERN, 2015; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018). Diante do fato de a Doença de Chagas ser uma doença tropical negligenciada, Tzizik & Borchardt (2018) em seus estudos estimativas que existam cerca de 8 milhões de pessoas infectadas no mundo, com cerca de 10.000

(dez mil) mortes por ano, apresentando-se como um elevado ônus para o sistema de saúde pública de forma generalizada.

Os movimentos migratórios fizeram com que a infecção pelo *T. cruzi* se dispersasse por todo o mundo, sendo atualmente considerada uma doença emergente na América do Norte, Europa, Ásia e Oceania, com uma alta morbidade e letalidade, gerando importante custo para a saúde pública mundial como demonstrado na Figura 2 (LIDANI et al., 2019; MARTINS-MELO et al., 2014).

Figura 2 – Estimativa numérica de imigrantes infectados por *T. cruzi* em países não endêmicos.



Fonte: Adaptado de Lidani et al., 2019.

2.2.1. Impacto socioeconômico no contexto brasileiro

Estudos relataram que existem várias fontes principais de risco para o desenvolvimento de infecção chagásica diretamente relacionado para a população brasileira. A presença de triatomíneos em residências é considerada um dos principais fatores de risco para Chagas doença em humanos, bem como contato próximo entre humanos e animais em áreas endêmicas, que podem ser abundantes fonte de sangue para triatomíneos, mantendo o peridomicílio ciliar do *T. cruzi*. Condições precárias de habitação, infraestrutura de saúde e subsistência nos ecossistemas, onde os vetores são



abundantes são fatores preponderantes para o estabelecimento da doença de Chagas (MOURA et al., 2005).

Aspectos como baixa renda familiar mensal e agricultura como profissão também está associada à doença de Chagas, em como o processo de migração das áreas rurais para as urbanas áreas. Além disso, uma história familiar de doença de Chagas é um fator importante, uma vez que é um bom indicador de coexistência anterior com o vetor triatomíneo. A possibilidade de congênita a transmissão deve ser considerada nos casos em que as mães são portadores da doença de Chagas (SILVA et al., 2010; OLIVEIRA-MARQUES et al., 2005).

O risco de transmissão da doença de Chagas pelo sangue transfusão depende de fatores como a presença do parasita no sangue ou componente transfundido, tipo e número de produtos infectados transfundidos, estado imunológico de o receptor, o nível de cobertura sorológica do doador e a sensibilidade eficácia dos testes sorológicos utilizados na seleção de doadores. Depois de transmissão, a infecção chagásica no receptor é geralmente assintomática com manifestações de formas agudas raras principalmente em pacientes imunossuprimidos. Por outro lado, outros mecanismos diretamente dependentes no ciclo enzoótico de transmissão tornaram-se mais importantes no Brasil, como transmissão em alguns casos associados a atividades extrativas, transmissão domiciliar vetorial por visitantes e também por ingestão, com um número crescente de casos de doença de Chagas aguda especialmente na região amazônica (SILVEIRA, 2011).

2.3. Medicamentos modificadores do curso da doença

O tratamento da Doença de Chagas é limitado e as drogas específicas disponíveis, Benzonidazol e o Nifurmitimox, apresentam muitos efeitos adversos, forçando a interrupção do tratamento em muitos casos. Durante a fase crônica, o tratamento se mostra ineficaz, sendo recomendado principalmente na fase aguda, na qual o índice de cura gira em torno de 70%. Ainda não há vacinas, o que reforça a necessidade da continuidade de pesquisas básicas, visando o desenvolvimento de novos fármacos e buscando ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese da Doença de Chagas (RIBEIRO et al., 2020).



O Benzonidazol é considerado o medicamento de primeira escolha para o tratamento da Doença de Chagas – contudo, há estudos que contestam sua eficácia quando utilizado na fase crônica da doença pois diversos pacientes que utilizaram tal fármaco como escolha não obtiveram melhora. Outras pesquisas evidenciam que diferentes formas de evolução no tratamento podem estar diretamente associadas a cepas que apresentam resistência ao benzonidazol. (CALDAS et al., 2008; CUNHA et al., 2013).

Com rápida absorção via oral, o benzonidazol pode atingir concentrações plasmáticas máximas entre 3 à 4 horas (GARCIA et al. 2005). Tal fármaco possui efeitos colaterais tais como erupção cutânea, dermatopatia alérgica, edema generalizado, artralgia, distúrbios gastrointestinais, aumento do apetite, dor articular, fraqueza muscular, neuropatia periférica, depressão da medula óssea, aumento do apetite, dor articular, fraqueza muscular. A neutropenia é a manifestação mais frequente e considerada “patognomônica” mediante a utilização de tal fármaco (PONTES et al., 2010).

O medicamento nifurtimox teve sua comercialização interrompida no Brasil e em outros países da América do Sul em meados de 1980 decorrente da manifestação de diversos efeitos colaterais e, principalmente, ao índice de toxicidade elevada (ALMEIDA, 2013). Hodernamente, novos derivados desse fármaco – como rauconazol, posaconazol e TAK-187 – estão sendo submetidos à ensaios clínicos e obtiveram resultados promissores tanto em animais quanto em humanos. O desenvolvimento de novas terapias medicamentosas antiparasitárias contribuirá para o tratamento da doença de Chagas - contudo torna-se necessário o estabelecimento de parcerias entre universidades e empresas para que haja novas pesquisas e novos fármacos sejam gerados (RECIIS, 2016).

2.3.1. Novas abordagens terapêuticas

Recentemente tem havido um crescente interesse na doença de Chagas, importante etiologia de miocardiopatia na América Latina, devido ao aumento da incidência da doença em países desenvolvidos. Neste contexto, o tratamento da Tripanossomíase descrita por Carlos Chagas tornou-se objeto de pesquisa e preocupação mundial, não somente no que tange ao diagnóstico das suas mais variadas



formas de apresentação clínica (cardiopatia, forma digestiva ou associações) mas também ao tratamento (BOCCHI, 2010).

Considerada pela OMS como uma doença tropical negligenciada, estima-se que após o contato com o *Trypanossoma*, haja chance de até 30% de desenvolvimento de miocardiopatia crônica com repercussão clínica variada. Na evolução desta doença infecciosa, podem ocorrer bloqueios atrioventriculares, insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, episódios tromboembólicos, e comprometimento da qualidade de vida de forma significativa (GOLDENBERG et al., 2008).

O tratamento etiológico da miocardiopatia chagásica crônica permanece incerto, sendo o benefício para o prognóstico dos pacientes ainda indeterminado. Nestas condições, o transplante cardíaco representa, muitas vezes, alternativa terapêutica para o tratamento das formas avançadas da doença cardíaca, sendo vasta a experiência com esta forma de tratamento em nosso meio. Entretanto devem ser reconhecidas limitações intrínsecas do transplante cardíaco para o tratamento da cardiopatia da doença de Chagas, que incluem o limitado acesso dos pacientes a esta modalidade terapêutica, tempo prolongado em espera pelo transplante e chance de reativação da doença de Chagas no contexto de imunossupressão (DUMONTEIL et al., 2004). Neste sentido, postergar a evolução da miocardiopatia chagásica ou até mesmo evitá-la pode representar um ganho em termos evolutivos.

Na última década surgiram novas pesquisas com foco no emprego de drogas antiparasitárias, porém nenhuma foi capaz de demonstrar, em ensaios clínicos em humanos, benefício em termos de progressão da miocardiopatia, fato que indica que a gênese da miocardiopatia da doença de Chagas se deve à concorrência de múltiplos fatores, incluindo mecanismos patológicos, imunológicos e autoimunes (TAIBI et al., 1993). Desta forma, tornou-se evidente a necessidade do desenvolvimento de metodologias que envolvem a terapia celular e humoral para o tratamento de tal doença, na qual analisam a questão da autoimunidade envolvida no desenvolvimento da miocardiopatia a nível celular – desenvolvendo assim metodologias que possam atuar na possível diminuição de atividade inflamatória miocárdica, fibrose e visionariamente, na regeneração tecidual e melhoria da função ventricular através da aplicação do transplante de células de medula óssea, considerada assim uma terapia regeneradora celular (BOCCHI, 2010).



No que diz respeito a terapias relacionadas ao fator humoral envolvido da doença de Chagas, há estudos experimentais com vacinas de DNA de plasmídeos de *T. cruzi* que codificam proteínas descritas como imunogênicas – TSA-1 e Tc24 – e que desencadearam o controle da parasitemia a despeito da injeção letal, menor inflamação e sobrevivência dos ratos utilizados nos estudos da forma aguda da doença (MULLER et.al, 2000). Ressalta-se também há estudos experimentais com antagonista de TNF-alfa em modelos animais – que se baseia no fato de tal mediador inflamatório estar intimamente relacionado à resposta humorai e gênese de IgG (MULLER et al., 2000).

Também conhecida como plasmaférese, é considerada uma terapia adicional à terapia medicamentosa atual no tratamento da doença de Chagas – com enfoque em pacientes com miocardiopatia dilatada – através da imunoabsorção de imunoglobulinas (MATSUI et.al., 1997). Sendo alvo de estudo em diversas patologias de caráter sistêmico, o seu contexto na insuficiência cardíaca ressaltou-se decorrente de estudos experimentais nos quais os modelos animais desenvolvem certo grau de miocardiopatia dilatada após exposição ao anticorpo correspondente ao receptor beta-1-adrenérgico – associando-se assim posteriormente o papel da autoimunidade na gênese da miocardiopatia chagásica (LABOVSKY et al., 2007).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados apresentados, verifica-se que a Doença de Chagas apresenta influência negativa em relação ao estado socioeconômico brasileiro, havendo vista que é uma enfermidade negligenciada apesar de parasitar a bastante tempo o ser humano. Em virtude disso foi possível observar que apesar de haverem estudos relatando fármacos promissores acerca do tratamento de tal enfermidade, a busca por novas alternativas economicamente mais rentáveis e sustentáveis se faz necessária, uma vez que um dos principais aspectos negativos seja a cronicidade e morbidade da doença além do custeio do tratamento a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ALARCÓN DE NOYA, B. et al. Orally-transmitted Chagas disease: Epidemiological, clinical, serological and molecular outcomes of a school microepidemic in Chichiriviche



- de la Costa, Venezuela. **Parasite Epidemiology and Control**, v. 1, n. 2, p. 188-198, 2016.
- ALVES, N. S. G. D. Influência da infecção por *Trypanossoma cruzi* sobre a microbiota intestinal no hospedeiro mamífero. 2020. 64 p., il. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – **Universidade de Brasília**, Brasília, 2020.
- ARAUJO, Mariana Mathias Conroy. Estudo da proteína centrina5 de *Trypanosoma cruzi*. 2020. 87 p., il. Dissertação (Mestrado em Biologia Microbiana) —**Universidade de Brasília**, Brasília, 2020.
- BERN, C. Chagas' disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 5, p. 456– 466, 2015.
- BOCCHI, E. A. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. **Eur J Heart Fail.** v. 12, n. 8, p. 782-4, 2010.
- BONNEY, K. M.; LUTHRINGER, D. J.; KIM, S. A.; GARG, N. J.; ENGMAN, D. M. Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. **Annual review of pathology**, v. 14, p. 421–447, 2019.
- CARDOSO, E. J. et al. Perfil epidemiológico dos portadores de doença de chagas: dos indicadores de risco ao processo de enfrentamento da doença. **Arq. Ciênc. Saúde**, v. 24, n. 1, p. 41-46, 2017.
- CONNERS, E. E. et al. A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. **Acta Tropica**, v. 156, p. 68–78, 2016.
- DIAS, N. et al. Congenital chagas disease: Alert of research negligence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019.
- DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. spe, p. 7-86, 2016.
- DUMONTEIL, E.; ESCOBEDO-ORTEGON, J.; REYES-RODRIGUES, N.; ARIONA-TORRES, A.; RAMIREZ-SIERRA, M. J. Immunotherapy of *Trypanosoma cruzi* Infection with DNA vaccines in mice. **Infect Immun.**, v. 72, n. 1, p. 46-53, 2004.
- GIRONÈS, N.; CUERVO, H.; FRESNO, M. Trypanosoma cruzi-induced molecular mimicry and Chagas' disease. **Current topics in microbiology and immunology**, v. 296, p. 89–123, 2005.
- GOLDENBERGH, R. C.; JELICKS, L. A.; FORTES, F. S.; WEISS, L. M.; ROCHA, L. L.; ZHAO, D. et al. Bone marrow cell therapy Aameliorates and reverses chagasic cardiomyopathy in a mouse model. **J Infect Dis.**, v. 197, n. 4, p. 544 –7, 2008.
- GROOM, Z. C.; PROTOPAPAS, A. D.; ZOCHIOS, V. Tropical diseases of the myocardium: a review. **International journal of general medicine**, v. 10, p. 101–111, 2017.



HARTZEMA, A.; MARTINI, N. O Papel do Farmacêutico na Farmacoepidemiologia. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 11, n. Sup 1, p. S9, 2 dez. 2019.

HECHT, M. M.; NITZ, N.; ARAUJO, P. F.; SOUSA, A. O.; ROSA, A.; GOMES, D. A.; LEONARDECZ, E.; TEIZEIRA, A. R. Inheritance of DNA transferred from American trypanosomes to human hosts. **PloS one**, v. 5, n. 2, p. e9181, 2010.

LEON, J. S.; ENGMAN, D. M. The significance of autoimmunity in the pathogenesis of Chagas heart disease. **Frontiers in bioscience: a journal and virtual library**, v. 8, p. e315–e322, 2003.

LABOVSKY, V.; SMULSKI, C. R.; GÓMEZ, K.; LEVY, G.; LEVIN, M. J. Anti-b1- -adrenergic receptor autoantibodies in patients with chronic Chagas heart disease. **Exp Immunol.** v. 148, n. 3, p. 440-49, 2007.

MATSUI, S.; FU, M. L.; KATSUDA, S.; HAYASE, M.; YAMAGUCHI, N.; TERAOKA, K. et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. **J Mol Cell Cardiol.** v. 29, n. 2, p. 641–55, 1997

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS, A. N. J.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Trop.**, v. 130, p. 167-74, 2014.

MOTA, D. M.; KUCHENBECKER, R. S.. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 20, n. 3, p. 475-486, 2017.

MULLER, J.; WALLUKAT, G.; DANDEL, M.; BIEDA, H.; BRANDES, K.; SPIEGELBERGER S. et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Circulation**. v. 101, n. 4, p. 385-91, 2000.

NITZ, N.; GOMES, C.; CÁSSIA, R. A.; D'SOUZA-AULT, M. R.; MORENO, F.; LAURIA-PIRES, L.; NASCIMENTO, R. J.; TEIXEIRA, A. R. Heritable integration of kDNA minicircle sequences from *Trypanosoma cruzi* into the avian genome: insights into human Chagas disease. **Cell**, v. 118, n. 2, p. 175–186, 2004.

NUNES, M. C.; DONES, W.; MORILLO, C. A.; ENCINA, J. J.; RIBEIRO, A. L. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am Coll Cardiol.** v. 62, n. 9, p. 767-76, 2013

PEREIRA, L. S.; FREITAS, E. C.; FIDALGO, A. S. O. B. V.; ANDRADE, M. C.; CANDIDO, D. S.; SILVA J. D. F. et al. Clinical and epidemiological profile of elderly patients with Chagas disease followed between 2005-2013 by pharmaceutical care service in Ceará State, Northeastern Brazil. **Rev Inst Med Trop.**, v. 57, n. 2, p. 145-52, 2015.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82–94, 2018.



RASSI, A. J.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. *Lancet*. v. 375, n. 9723, p. 1388- 402, 2010.

RESENDE, B. A. M. Doença de Chagas e alteração no metabolismo da glicose. 2017. 84 p., il. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

RIBEIRO, A. L.; MARCOLINO, M. S.; PRINEAS, R. J.; LIMA-COSTA, M. F. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc*. v. 3, n. 1, p. e000632, 2014.

RIBEIRO, V. et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, v. 12, 2020.

SANTI-ROCCA, J. et al. A multi-parametric analysis of *Trypanosoma cruzi* infection: Common pathophysiologic patterns beyond extreme heterogeneity of host responses. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 1–12, 2017.

TAIBI, A.; PLUMAS-MARTY, B.; GUEVARA-ESPINOZA, A.; SCHONECK, R.; PESSOA.; LOYENS, M. et al. Trypanosoma cruzi: immunity- induced in mice and rats by trypomastigote excretory-secretory antigens and identification of a peptide sequence containing a T cell epitope with protective activity. *J. Immunol.* v. 151, n. 5, p. 2676–89, 1993.

TZIZIK, D. M.; BORCHADT, R. A. Chagas disease: An underrecognized diagnosis. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*, v. 31, n. 12, p. 30–33, 2018.

WESLEY, M.; MORAES, A.; ROSA, A. C.; LOTT C. J.; SHIROMA, T.; VITAL, T.; DIAS, N.; CARVALHO, B.; AMARAL, R. D.; BORGES, T.; DALLAGO, B.; NITZ, N.; HAGSTROM, L.; HECHT, M. Correlation of Parasite Burden, kDNA Integration, Autoreactive Antibodies, and Cytokine Pattern in the Pathophysiology of Chagas Disease. *Frontiers in microbiology*, v. 10, p. 1856, 2019.

World Health Organization (WHO). Chagas disease (American trypanosomiasis). 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO) Epidemiology, 2019. Acesso em 20/02/2020. disponível em : <https://www.who.int/chagas/epidemiology/en/>

XAVIER, S. C.; ROQUE, A. L.; BILAC, D.; ARAUJO, V.A.; NETO, S. F.; LOROSA, E. S. et al. Distantiae transmission of *Trypanosoma cruzi*: a new epidemiological feature of acute Chagas disease in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. v. 8, n. 5, p. e2878, 2014.



CAPÍTULO XII

EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO MUNICÍPIO DE RECIFE-PE NO PERÍODO DE 2010 A 2019

Marília de Barros Cândido ¹
Tainná Weida Martins da Silva ²
Wagner Bernardo da Silva ³
Januse Míllia Dantas de Araújo ⁴
Anna Paula de Castro Teixeira ⁵
Francisco Patrício de Andrade Júnior ⁶

¹ Graduada em Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

² Graduanda do curso de Enfermagem. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

³ Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

⁴ Graduanda do curso de Nutrição. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

⁵ Mestra em Ciências Naturais e Biotecnologia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

⁶ Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – UFPB

RESUMO

Introdução: A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença parasitária, não contagiosa de caráter zoonótico, que provoca úlceras na pele e mucosas. É causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida pela picada de insetos flebotomíneos. **Objetivo:** Objetivou-se analisar os aspectos epidemiológicos da LT na cidade de Recife-PE, entre os anos de 2010 a 2019. **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico, ecológico, retrospectivo, analítico e documental, na qual os dados foram obtidos a partir do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Foram analisadas as variáveis ano de notificação, sexo, faixa etária, etnia, zona de residência, tipo de entrada, casos autóctones, forma clínica e evolução do caso. **Resultados:** Entre os anos de 2010 a 2019, foram notificados 76 casos de LT em Recife, sendo o ano de 2016 aquele com maior percentual (28%). O perfil epidemiológico dos acometidos foi predominante de indivíduos do sexo masculino (83%), com 20 a 39 anos de idade (42%), de etnia parda (63%) e residentes da zona urbana (97%). Em relação as formas clínicas, a cutânea foi a que mais prevaleceu (91%), havendo majoritariamente casos diagnosticados como novos (88%), não autóctones (55%), em que a maioria dos indivíduos foram curados (39%). **Conclusão:** Dessa forma, acredita-se que os dados deste estudo possam guiar o desenvolvimento de indicadores e políticas públicas para a população mais suscetível.

Palavras-chave: Gênero *Leishmania*. Protozoose. Leishmaniose. Tegumentar Americana. Epidemiologia.



1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses são caracterizadas como um conjunto de doenças tropicais negligenciadas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania* que podem se manifestar de duas formas clínicas principais: leishmaniose tegumentar (LT) e leishmaniose visceral (LV) (ALMEIDA et al., 2020).

A LT, também denominada de leishmaniose tegumentar americana (LTA), pode acometer o homem e alguns animais, silvestres e domésticos, e é uma doença que se manifesta na forma cutânea ou mucosa. A cutânea é caracterizada pela apresentação de lesões indolores com formatos arredondados ou ovalados, em que a base da lesão é eritematosa e as bordas são visivelmente delimitadas e elevadas. A mucosa, por sua vez, é definida pela apresentação de lesões destrutivas encontradas geralmente nas mucosas das vias aéreas superiores. (NASCIMENTO; CARVALHO; ROCHA, 2019).

Ademais, outras manifestações da LTA é a disseminada cutânea e a difusa cutânea. A primeira, é definida pela presença de mais de 10 placas de lesões características e está relacionada a distribuição linfática do parasita, podendo também atingir tecidos mucosos. A difusa cutânea está associada a resposta imunológica do hospedeiro e, geralmente, as lesões são nodulares ou se apresentam como longas placas difusas que dificilmente ulceram (CERUTTI et al., 2017).

As manifestações da LTA do tipo mucosa pode surgir depois de meses ou até anos após o início da doença e acomete com mais frequência as mucosas da boca e nariz, todavia, danos fácties buldoguiforme, tapiroide e nariz em bico de papagaio, eventualmente podem acontecer. Assim, conhecer as diversas formas da LTA é importante na orientação clínica correta e, portanto, na minimização das sequelas estruturais e estéticas dos acometidos (SANTOS et al., 2018).

Leishmania é transmitida pela fêmea do mosquito denominado de flebotomíneo, que pertence ao gênero *Lutzomyia* e a infecção ocorre devido a picada do mosquito contaminado, em que nesse momento as formas evolutivas promastigotas do parasita são regurgitadas e introduzidas no local da picada (SILVA et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), inclui a LT, entre as cinco doenças infecto-parasitárias de maior relevância, uma vez que, essa infecção possui grande



potencial epidêmico e suas manifestações clínicas podem resultar em deformidades (BARROS et al., 2019).

No Brasil, o principal agente etiológico da LTA é a espécie *Leishmania (Viannia) brasiliensis*, todavia, outras espécies são encontradas no país, a exemplo de *L. (V.) guyanensis*, geralmente encontrada na bacia do Amazonas e a *L. (L.) amazonensis* que normalmente se distribui desde o Amazonas até o sudeste de Minas Gerais (CERUTTI et al., 2017).

Adicionalmente, a LTA é caracterizada como uma doença de notificação compulsória, isto é, todo caso confirmado com efetividade deve ser notificado mediante a ficha de investigação, estandardizada pelo Ministério da Saúde, ao Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) por todos os serviços de saúde, públicos, privados ou filantrópicos (ALENCAR; FIGUEIREDO, 2018)

Informações como relatos de viagem às zonas de vegetação com mata nativa ou viagens às regiões endêmicas são cruciais para elencar o contato com o agente etiológico. No entanto, cepas de *L. (V.) brasiliensis* estão presentes em todo o Brasil, não devendo excluir a possibilidade da doença em pacientes sem histórico recente de viagens às condições citadas, a suspeita pode ser justificada pela rápida expansão de áreas urbanas (CERRUTTI et al., 2017).

O diagnóstico da LTA é um grande obstáculo para os profissionais de saúde, pois envolve uma avaliação criteriosa de aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, a exemplo da pesquisa parasitológica e exames imunológicos. As drogas de primeira escolha para o tratamento da LTA são os Antimoniais Pentavalentes (Sb+5), todavia, caso não haja resposta satisfatória ou exista contra indicações a esse tratamento, são recomendados os fármacos Anfotericina B e Pentamidina (GARBIN et al., 2017).

A LTA é um problema de saúde pública e um desafio para autoridades e profissionais de saúde, com isso é imprescindível estudos que esclareçam sua ocorrência e sua realidade epidemiológica, de modo a contribuir com o manejo do problema, assim como, com a realização de ações de vigilância em saúde (SILVA et al., 2018). Desse modo, o objetivo desse trabalho foi caracterizar o perfil epidemiológico dos indivíduos confirmados com LTA no município de Recife nos períodos de 2010 a 2019.

2. METODOLOGIA

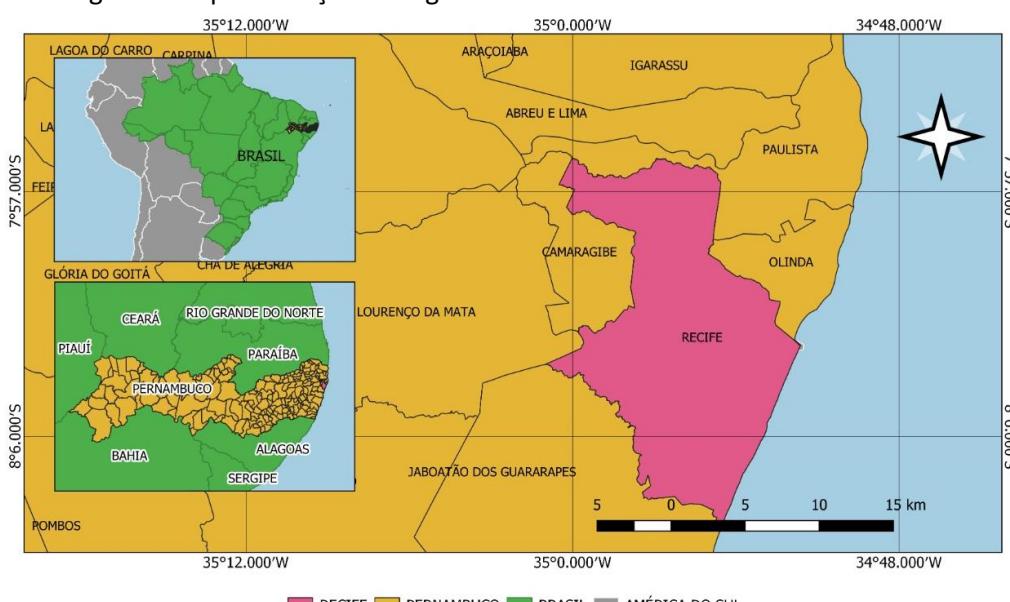
2.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico de caráter retrospectivo, e documental (ANDRADE JÚNIOR et al., 2019), em que os dados foram secundariamente coletados, em fevereiro de 2021. A coleta de dados foi realizada a partir das notificações de LTA com base nos registros do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) oferecidos pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), referentes a cidade de Recife (estado de Pernambuco), e período de 2010 a 2019.

2.2. Local do estudo

Recife (figura 1) é a capital do estado de Pernambuco (PE) cuja área territorial é de 218, 843 km². Em 2010, no último censo, o município de Recife foi registrado com população de 1.537.704 pessoas e densidade demográfica de 7.039,64 hab/km². Ainda em 2010, foi registrado que 97,1% da população da capital de PE possuía taxa de escolarização de 6 a 14 anos de idade. No ano de 2018, a economia de Recife apresentou o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de R\$ 31.994,38 e em relação a saúde o município no ano de 2009 tinha 274 estabelecimentos de saúde associados ao Sistema Único de Saúde (SUS) (IBGE, 2017).

Figura 1- Representação cartográfica de Recife-PE e cidades circunvizinhas.



Fonte: Própria pesquisa, 2021.

2.3. Variáveis analisadas

Foram analisadas as variáveis ano de notificação, sexo, faixa etária, etnia, zona de residência, tipo de entrada, casos autóctones, forma clínica e evolução do caso.

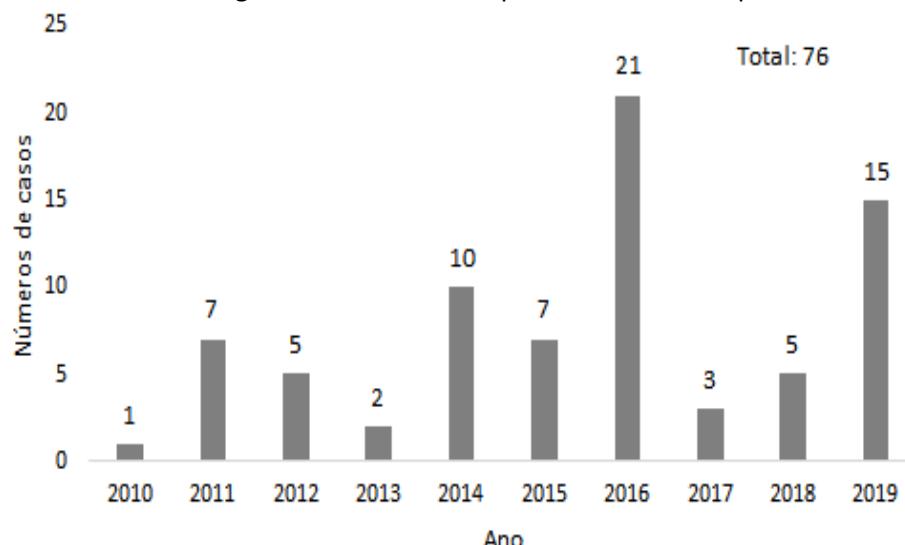
2.4. Procedimentos éticos

Como esta pesquisa utilizou-se de dados secundários públicos, disponíveis no DATASUS e por não conter variáveis que possibilitem a identificação dos sujeitos estudados, o presente estudo dispensa a autorização do Comitê de Ética conforme estabelece a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 2010 a 2019 foram notificados o total de 76 casos de LTA residentes no município de Recife (Figura 2).

Figura 2- Casos de LTA diagnosticados no município de Recife-PE no período de 2010 a 2019.



Fonte: Própria pesquisa, 2021.

Entre o período avaliado, o ano de 2016 majoritariamente apresentou 28% dos casos, seguido do ano de 2019 com 20% pacientes diagnosticados com LTA. O ano de 2010, por sua vez, foi aquele com menos infectados (1%). De modo geral a quantidade de infectados por LTA no município de Recife oscila consideravelmente entre os anos analisados.

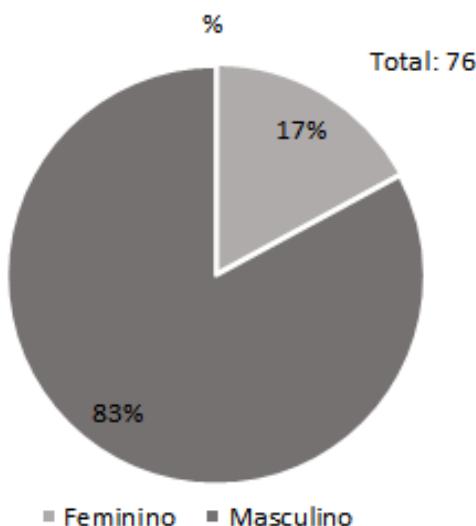
Devido as diferenças sociais e ambientais das regiões brasileiras, a exemplo dos diferentes tipos de espécies de vetor, reservatórios e agentes etiológicos, medidas de contenção do vetor e controle da LTA não têm sido efetivas. Diante disso, as propostas de combate à doença devem ser desenvolvidas levando em consideração a peculiaridade de cada local, o que mostra a importância de estudos epidemiológicos por localidade (ABRAÃO et al., 2020).

Adicionalmente, segundo Santos et al. (2020), o controle da LTA deve ter como base ações preventivas e educativas com auxílio da vigilância epidemiológica, ademais, destacam a importância de diagnóstico e tratamento precoce de modo a evitar o surgimento de casos novos.

A LTA possui caráter silvestre e sua transmissão acontece principalmente devido as modificações espaciais causadas pelo homem, como o desmatamento e a ocupação das áreas rurais, o que resulta na diminuição da linha tênue entre o vetor, o reservatório e o homem, ou seja, atividades humanas têm impactado o ecossistema. Resumidamente, a combinação de crescimento populacional e degradação ambiental modificam a dinâmica ambiental e favorecem a transmissão da doença (PEZENTE; BENEDITTI, 2019).

Em relação ao sexo, a figura 3 traz a diferença de quantidade de homens e mulheres acometidos.

Figura 3- Percentual de LTA diagnosticados no município de Recife-PE, organizados por sexo, no período de 2010 a 2019.



Fonte: Própria pesquisa, 2021.



É importante destacar que a LTA pode acometer ambos os sexos, no entanto, estudos mostram que no Brasil, geralmente, 74% dos acometidos são do sexo masculino (VASCONCELOS; ARAÚJO; ROCHA, 2017), resultado semelhante ao encontrado neste estudo. Adicionalmente, em Maceió-AL, entre os anos de 2011 a 2016, dos 150 acometidos 70% também eram homens, corroborando ao nosso estudo (SANTOS et al., 2020).

O sexo masculino pode ser o mais acometido devido a sua predominância em atividades ocupacionais nas atividades rurais (agricultura, pecuária e garimpo) que favorecem uma maior exposição ao vetor transmissor da leishmaniose. (ROCHA et al., 2015). No entanto, a baixa incidência em mulheres pode estar envolvida com o autocuidado como o uso de roupas mais adequadas e uso de repelentes ao adentrarem em locais propícios a inoculação do parasita por parte do vetor (BATISTA; VIEIRA; SILVA, 2015).

A tabela 1 mostra a distribuição dos casos em relação a faixa etária.

Tabela 1- Casos de LTA diagnosticados no município de Recife-PE, organizados por faixa etária, no período de 2010 a 2019.

| Faixa etária | Casos confirmados | % |
|--------------|-------------------|-----|
| 01-4 | 2 | 3 |
| 10-14 | 2 | 3 |
| 15-19 | 17 | 22 |
| 20-39 | 32 | 42 |
| 40-59 | 13 | 17 |
| 60-64 | 3 | 4 |
| 65-69 | 3 | 4 |
| 70-79 | 3 | 4 |
| 80 e + | 1 | 1 |
| Total | 76 | 100 |

Fonte: Própria pesquisa, 2021.

Na tabela 1 é possível observar que as idades entre 15 a 59 anos foram as mais acometidas, somando 82% dos casos. No estudo de Pachiega et al. (2020), dos 301 pacientes notificados, 68,4% possuíam entre 20 a 60 anos, corroborando ao nosso estudo. Todavia, a faixa etária mais prevalente entre os diagnosticados com LTA foi a de 20 a 39 anos, (42%).



Segundo Alencar e Figueiredo (2018), a prevalência da LTA em adultos está relacionada a vida economicamente ativa e a liberdade de lazer desses indivíduos, o que pode contribuir para o aumento de exposição ao vetor e consequentemente ao desenvolvimento da doença.

A tabela 2 apresenta os casos de LTA em relação a etnia.

Tabela 2- Casos de LTA diagnosticados no município de Recife-PE, organizados por etnia, no período de 2010 a 2019.

| Etnia | Casos confirmados | % |
|----------|-------------------|-----|
| Branca | 12 | 16 |
| Preta | 3 | 4 |
| Parda | 48 | 63 |
| Ignorado | 13 | 17 |
| Total | 76 | 100 |

Fonte: Própria pesquisa, 2021.

Os dados mostram que a etnia mais acometida pela LTA no período avaliado, na cidade de Recife, foi a etnia parda refletida em 63% dos diagnosticados, e a menos afetada foi a etnia preta (4%). Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo realizado no estado do Ceará, na qual dos 8.405 acometidos cerca de 73,4% eram pardos (CUNHA et al., 2017).

Isso pode estar associado ao perfil étnico da região nordeste, em que a população parda de fato é a mais prevalente, correspondendo geralmente 64,5% da população, seguida da cor branca (29,7%) (ALENCAR; FIGUEIREDO, 2018).

A tabela 3 apresenta os casos de LT com base na zona de residência.

Tabela 3- Casos de LTA diagnosticados no município de Recife-PE, organizados por zona de residência, no período de 2010 a 2019.

| Zona de residência | Casos confirmados | % |
|--------------------|-------------------|-----|
| Urbana | 74 | 97 |
| Periurbana | 2 | 3 |
| Total | 76 | 100 |

Fonte: própria pesquisa, 2021.

A princípio a LTA era caracterizada como uma zoonose de animais silvestre, ou seja, a infecção era associada ao contato do homem com regiões propícias ao vetor da

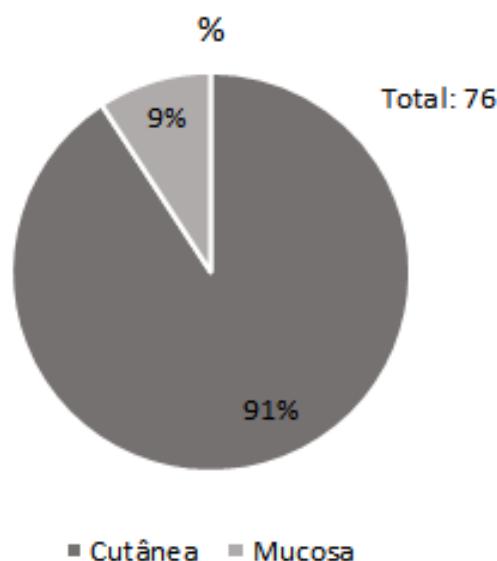
doença a exemplo de regiões florestais. Todavia, já havia sido previsto uma mudança no padrão de transmissão, fazendo com que devido ao desmatamento e urbanização, o vetor se torne cada vez mais cosmopolita, alcançando moradias em zonas urbanas e rurais, assim como, o peridomicílio (VASCONCELOS; ARAÚJO; ROCHA, 2017; NASSER; WILL, 2017).

Curiosamente, dos 76 casos avaliados neste estudo, a zona de residência prevalente entre os diagnosticados com LTA foi a zona urbana com 97% dos casos, o que pode eventualmente já estar relacionado a essa mudança esperada no padrão de transmissão. Moreira et al. (2016), também identificou esse novo padrão de contaminação na comunidade, pois também verificaram em seu estudo que a maioria dos indivíduos com LTA eram residentes de áreas urbanas (64,4%).

Adicionalmente é importante frisar que a contaminação e desenvolvimento de LTA pode estar relacionada ao ambiente de trabalho dos indivíduos e não necessariamente ao local de residência, pois a economia do nordeste e de Pernambuco ainda está intimamente relacionada a práticas agrícolas e ao ecoturismo (SERAFIM et al., 2020).

A figura 4 mostra graficamente os casos de LTA de acordo com a forma clínica.

Figura 4- Casos de LTA diagnosticados no município de Recife-PE, em relação a forma clínica, no período de 2010 a 2019.



Fonte: Própria pesquisa, 2021.



A forma cutânea é frequentemente prevalente em relação a mucosa, como observado nesta pesquisa. Este resultado também foi encontrado no município de Maceió por Santos et al. (2020), uma vez que, eles verificaram que 91,3% dos casos avaliados apresentavam a forma clínica cutânea e apenas 8,7% eram do tipo mucosa. Ademais, Santos et al. (2020) destacam que a forma clínica cutânea é a mais prevalente porque a forma mucosa geralmente é causada pela evolução da cutânea, quando esta última não é devidamente identificada e tratada.

A forma clínica cutânea é identificada através das úlceras únicas ou múltiplas, com cicatrização espontânea, necessitando de mais atenção, dada a seriedade e ao risco de ocorrência de deformidades e envolvimento psicológico, que reflete no desempenho econômico e social dos pacientes diagnosticados (SANTOS et al., 2020).

Geralmente, a forma cutânea apresenta epitelização completa da lesão em até 90 dias, e em até 180 dias após o fim terapêutico, ocorre a regressão do eritema e infiltração, descamação e formação de crosta. A mucosa, normalmente, em até 6 meses do esquema terapêutico ocorre diminuição total dos sinais (SILVEIRA; SPENCER, 2019).

Adicionalmente, foram informados também na notificação se os casos de LTA eram novos ou recidivos (Tabela 4).

Tabela 4- Casos de LTA diagnosticados no município de Recife-PE, em relação ao tipo de entrada, no período de 2010 a 2019.

| Tipo de entrada | Casos confirmados | % |
|-----------------|-------------------|-----|
| Novos casos | 67 | 88 |
| Recidiva | 2 | 3 |
| Ignorado | 7 | 9 |
| Total | 76 | 100 |

Fonte: Própria pesquisa, 2021.

Majoritariamente 88% dos pacientes diagnosticados com LTA no período analisado eram casos novos. A LTA tem uma baixa taxa de recidiva e ocorre com o reaparecimento da lesão em qualquer parte do corpo em até um ano após a cura da doença, não apresentando possibilidade de reinfecção ao considerar a ausência do deslocamento do paciente para áreas de risco (DELAMORA; GARCIA, 2020).

Como no Brasil a LTA é uma doença de notificação compulsória, apresenta ampla distribuição territorial e com casos de autoctonia confirmados em todos os estados,



principalmente a aqueles que compõe a região norte (ABRAÃO et al., 2020). No entanto, a cidade de Recife apresentou 28% de casos autóctone no período de 2010 a 2019 (Tabela 5).

Tabela 5- Casos diagnosticados no município de Recife-PE, em relação ao local da infecção, no período de 2010 a 2019.

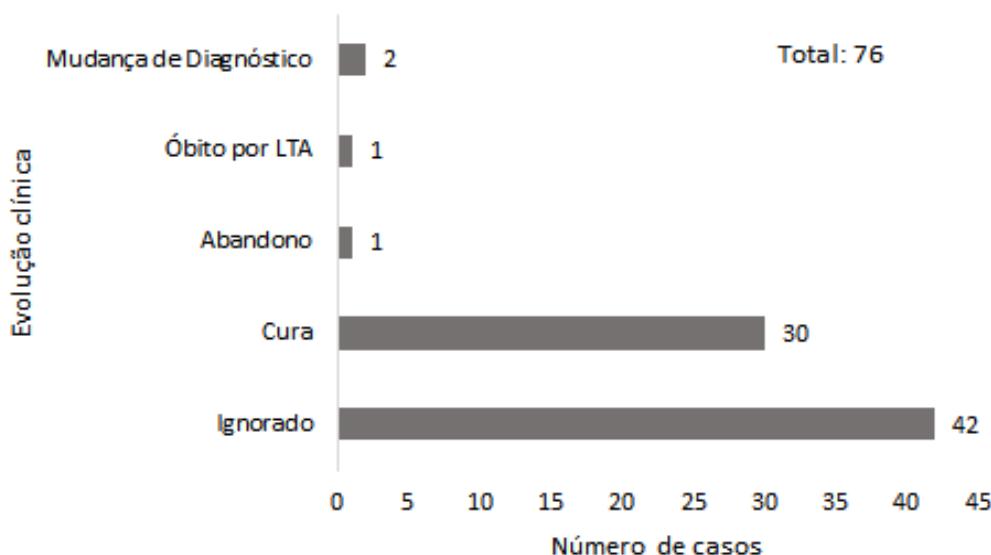
| Caso autóctone | Casos confirmados | % |
|----------------|-------------------|-----|
| Sim | 21 | 28 |
| Não | 42 | 55 |
| Indeterminado | 13 | 17 |
| Total | 76 | 100 |

Fonte: Própria pesquisa, 2021.

Do total de 76 casos de LTA, 55% se infectaram fora do município de residência. Segundo Vasconcelos et al. (2018), medidas profiláticas são cruciais para evitar o contágio por LTA, como uso de repelentes para evitar aproximação do inseto vetor, uso de mosquiteiros e telas em janelas, podar árvores aumentando a insolação e minimizando o sombreamento do solo, manter sempre limpo o meio ambiente e destinar o lixo orgânico adequadamente para evitar a aproximação de roedores. Todos esses cuidados permitem evitar condições favoráveis ao desenvolvimento larval de flebotomíneos, diminui a possibilidade de infectar humanos e reincidir a doença (VASCONCELOS et al., 2018).

A figura 5 mostra esquematicamente a evolução clínica dos diagnosticados com LTA.

Figura 5- Casos diagnosticados no município de Recife-PE, em relação a evolução clínica, no período de 2010 a 2019.



Fonte: Própria pesquisa, 2021.

Dos 76 casos em questão apenas 39% evoluíram para cura, todavia é necessário destacar que 55% dos casos não tiveram sua evolução clínica esclarecida, logo o índice de cura pode ter sido superior ao notificado.

A cura da LTA normalmente apresenta elevada em alguns estudos como o de Santos et al. (2020) e Moreira et al. (2016), em que eles descreveram a taxa de cura da LTA de 90,7% e 98%, respectivamente. Além disso, quando o paciente está se tratando da LTA, além da terapêutica medicamentosa, é necessário aderir a hábitos saudáveis pois uma boa alimentação e exercícios físicos colaboram para a recuperação de infectados, já que essas práticas contribuem para a saúde da mente, do corpo e autoestima (SILVA FILHO et al., 2020).

É notável também destacar que há um alto número de dados ignorados devido à falta de preenchimento das informações na ficha de notificação e esse fato interfere de forma negativa para os estudos epidemiológicos. Essa deficiência evidencia a falta de preparo das equipes de vigilância e dos profissionais de saúde envolvidos na notificação e na análise epidemiológica do município.

O registro da LTA é imprescindível para conhecimento, investigação, classificação epidemiológica e acompanhamento dos casos. Por conseguinte, é dever da vigilância epidemiológica municipal direcionar os suspeitos para diagnóstico, analisar os casos confirmados, preencher a ficha de notificação do SINAN, acompanhar a evolução clínica



dos pacientes e concluir o caso no SINAN após 180 dias do início do tratamento (PAIVA et al., 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No município de Recife-PE foram confirmados 76 casos de Leishmaniose Tegumentar e o ano de 2016 foi o que obteve o maior percentual de acometidos.

O perfil dos acometidos foi predominante de indivíduos do sexo masculino, com 20 a 39 anos, de etnia parda e residentes de zona urbana. Em relação as formas clínicas, a cutânea foi a mais prevalente. Majoritariamente, houve a presença de casos novos, não autóctones e de bom desfecho clínico, com quadros que prevalentemente evoluíram para a cura.

O levantamento dos registros contribui para obtenção de informações sobre o comportamento da doença no município. Assim, espera-se que os dados presentes nesta pesquisa possam contribuir com informações úteis para a criação de políticas públicas para a população mais vulnerável a LTA, além de nortear outros estudos epidemiológicos envolvendo esta doença.

REFERÊNCIAS

- ABRAÃO, L. S. O. et al. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Pará, Brasil, entre 2008 e 2017. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 11, 2020.
- ALENCAR, B. F. P.; FIGUEIREDO, I. A. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Maranhão no período de 2015 a 2017. **Revista de Investigação Biomédica**, v. 10, n. 3, p. 243-250, 2019.
- ALMEIDA, A. N. F. et al. Vigilância da leishmaniose cutânea em amostras clínicas: distribuição da Leishmania guyanensis no estado do Amapá, 2018. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. 1, e2018504, 2020.
- ANDRADE JÚNIOR, F. P. et al. Profile of tuberculosis patients in Natal-RN, Brazil, from 2010 to 2018: a documentary study. **Scientia Plena**, v. 15, n. 10, 2019.
- BARROS J. M. et al. Situação sociodemográfica e epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar Americana em Vitória de Santo Antão-PE, no período de 2007 A 2015. **Global Journal of Public Administration**, v. 1, 2019.



- BATISTA, E. A.; VIEIRA, V. C. L.; SILVA, A. A. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Sarandi–Paraná. *Revista Uningá Review*, v. 22, n. 1, p.10-13, 2015.
- CERUTTI, P. H. P. et al. Métodos diagnósticos da leishmaniose tegumentar americana: uma revisão de literatura. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 4, n. 4, p. 55-59, 2017.
- CUNHA, J. C. L. et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no estado do Ceará, Brasil, no período de 2007 a 2016. *Cadernos ESP-Revista Científica da Escola de Saúde Pública do Ceará*, v. 11, n. 2, p. 10-17, 2017.
- DELAMORA, M. C.; GARCIA, G. P. P. Análise epidemiológica de casos humanos de Leishmaniose Tegumentar Americana: Minas Gerais, Brasil, 2010 a 2017. *Sustentare*, v. 4, n. 1, p. 22-35, 2020.
- GARBIN, C. A. S. et al. Abordagem multiprofissional no diagnóstico de leishmaniose: um relato de caso. *Archives of health investigation*, v. 6, n. 8, p. 359-362, 2017.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, vol.4.4.19, 2017. Disponível em:<<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/recife/panorama>>. Acesso: 15 de fevereiro de 2021.
- MOREIRA, C. et al. Comportamento Geoespacial da Leishmaniose Tegumentar Americana no Município de Tangará da Serra – MT. *Journal of Health Sciences*, v. 18, n. 3, p. 171-176, 2016.
- NASCIMENTO, J. J.; CARVALHO, P. L. B.; ROCHA, F. J. S. Diagnóstico histopatológico diferencial entre hanseníase e leishmaniose tegumentar americana em pacientes de um hospital público em Recife-PE. *Revista Brasileira de Análises Clínicas [Internet]*, v. 51, n. 2, p. 127-31, 2019.
- NASSER, N.; WILL, E. Perfil Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Município de Blumenau-SC. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 46, n. 3, p. 28-38, 2017.
- PACHIEGA, J. et al. Incidência da Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro-Sul de Mato Grosso, Brasil entre 2000 a 2019. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, v. 11, n. 4, p. 126-135, 2020.
- PAIVA, L. M. B. et al. Vigilância epidemiológica no controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. *Open Journal of Epidemiology and Public Health*, v. 1, n.4, p.1-2, 2018.
- PEZENTE, L. G.; BENEDETTI, M. S. G. Perfil epidemiológico da leishmaniose Tegumentar Americana no Estado de Roraima, Amazônia, Brasil, entre 2007 e 2016. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 2, n. 3, p. 1734-1742, 2019.



ROCHA, Thiago José Matos et al. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de leishmaniose tegumentar americana no Estado de Alagoas, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 6, n. 4, p. 49-54, 2015.

SANTOS, A. F. S. et al. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Maceió Alagoas de 2011 a 2016. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS*, v. 6, n. 2, p. 202-202, 2020.

SANTOS, A.L.B.N. et al. Leishmaniose Tegumentar Americana mucocutânea em paciente com deficiencia de IGM: um relato de caso. *MEDTROP*, p. 1, 2018.

SERAFIM, E. R. et al. Análise retrospectiva e prospectiva de casos humanos da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil e em uma área endêmica em Pernambuco. *ENCICLOPÉDIA BIOSFERA*, v. 17, n. 33, 2020.

SILVA FILHO, R. A. et al. TRATAMENTO DAS LESÕES CAUSADAS PELA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR. *Revista Liberum accessum*, v. 3, n. 1, p. 29-36, 2020.

SILVA, E. G. et al. A enfermagem e a sistematização do atendimento ao portador da leishmaniose tegumentar americana. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 9, n. edesp, p. 507-511, 2018.

SILVEIRA, S. J. S.; SPENCER, P. J. Perfil Clínico e Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins. *Brazilian Journal of Development*, v. 5, n. 11, p. 24780-24793, 2019.

VASCONCELOS, J. M. et al. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 50, n. 3, p. 221-7, 2018.

VASCONCELOS, P. P.; ARAÚJO, N. J.; ROCHA, F. J. S. Ocorrência e comportamento sociodemográfico de pacientes com leishmaniose tegumentar americana em Vicência, Pernambuco, no período de 2007 a 2014. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 38, n. 1, p. 105-114, 2017.



CAPÍTULO XIII

EFICÁCIA, A LONGO PRAZO, DO TRANSPLANTE CARDÍACO EM PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA

João Victor Accioly D'Albuquerque Tôrres ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

A miocardiopatia chagásica (MCH) é consequência de uma doença infecciosa causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que permanece negligenciada na atualidade mesmo causando importante morbimortalidade, visto ser uma das principais causas de falha da bomba cardíaca e suas consequências, como arritmias e morte súbita. A MCH deixou de ser restrita a áreas endêmicas da América Latina e países próximos, passando a ser uma preocupação de nível global. Cerca de 30% dos indivíduos infectados pelo *T. cruzi* desenvolvem MCH, podendo chegar à insuficiência cardíaca terminal, necessitando de transplante cardíaco (TXC), indicado devido a bons resultados na sobrevida. A presente pesquisa bibliográfica tem como objetivo demonstrar a importância do TXC a longo prazo aos indivíduos em estágio terminal da MCH e necessitam de uma terapia eficaz. Para tal, foram conduzidas buscas na base de dado MEDLINE e na biblioteca eletrônica SciELO acerca de transplante cardíaco em pacientes chagásicos. O transplante cardíaco é considerado uma terapia padrão-ouro para a insuficiência cardíaca chagásica, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevida. Ressaltamos que o Brasil não possui estudos recentes acerca desse assunto, apesar de ser um país endêmico para Doença de Chagas.

Palavras-chave: Miocardiopatia Chagásica. Doença de Chagas. Transplante cardíaco. Cardiomegalia.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DCH), também conhecida como tripanossomíase americana, é uma doença tropical crônica e sistêmica de etiologia infecciosa cujo agente causador é o protozoário *Trypanosoma cruzi*. O parasita é transmitido entre mamíferos, inclusive o ser humano, por hemípteros hematófagos (triatomíneos) os quais, após realizarem repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado mamífero, eliminam o protozoário em seus dejetos, que pode penetrar na pele lesada ou mucosas do



vertebrado (BESTETTI, 2016). A transmissão também pode ocorrer após transfusão sanguínea e transplante de órgãos sólidos, ambos de pessoas contaminadas e com doença ativa (BENATTI; OLIVEIRA; BACAL, 2017).

A DCH é endêmica na América Latina, porém tem se espalhado ao redor do mundo devido a facilidade de fluxo internacional de pessoas, sendo atualmente uma questão de vigilância em todos os continentes (RAMALHO; PRIETO; ANTUNES; FRANCO; ANTUNES, 2017).

Em 2017, a DCH era 140 vezes mais comum que a infecção por HIV acometendo, em média, 8 milhões de pessoas por ano na América do Sul, com mais 40 mil novos casos por ano, com mais de 100 milhões de indivíduos em expostos à doença. Porém, ao longo dos anos, o número de novos casos vem diminuindo como consequência das medidas profiláticas adotadas pelos países americanos frente ao avanço da doença principalmente em meados de 1990 (MARTINEZ; PERNA; PERRONE; LIPRANDI, 2019).

As manifestações da DCH caracterizam-se, inicialmente, por uma forma assintomática ou com sintomas inespecíficos logo após o contágio, ocorrendo sintomatologia diversa à medida que a doença se cronifica, podendo levar mais de 10 anos para que estas manifestações clínicas crônicas sejam observadas. Aproximadamente um terço dos indivíduos acometidos irão desenvolver consequências gastrointestinais ou cardiovasculares em decorrência do acometimento dos órgãos pelo parasita (BENATTI; OLIVEIRA; BACAL, 2017).

A miocardiopatia chagásica (MCH) é uma das complicações crônicas mais severas da DCH, com mortalidade superior a outras causas de falha da bomba cardíaca, possuindo evolução lenta e progressiva, podendo afetar toda a estrutura e fisiologia do coração junto com outros sítios do sistema cardiovascular, a exemplo os grandes vasos como a artéria aorta. Quando a doença se manifesta do ponto de vista cardíaco, o transplante de coração (TXC) é a terapia padrão-ouro para aumentar a sobrevida do paciente (RAMALHO; PRIETO; ANTUNES; FRANCO; ANTUNES, 2017).

A presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo discutir a importância do transplante cardíaco em indivíduos que necessitam deste com terapia definitiva para a MCH, reavivando uma temática marginalizada e ressaltando a relevância de estudos mais recentes e corriqueiros em solo brasileiro, visto que a grande maioria dos estudos



encontrados na literatura é internacional, ainda que relatando casos de paciente brasileiros.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica realizada através da revisão de literatura conduzida na base de dados MEDLINE e na biblioteca eletrônica SCIELO através dos descritores “transplante cardíaco”, “miocardiopatia chagásica”, “Doença de Chagas”, cardiomegalia e suas combinações. Foram incluídos artigos publicados nãos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos de 1990 e 2021. O grande corte temporal justifica-se devido à escassez de trabalhos nas referidas bases, especialmente os recentes, abordando de forma específica o transplante cardíaco em miocardiopatia chagásica. As Tabelas 1 e 2, a seguir, resumem a busca pelos artigos nas bases MEDLINE e SciELO. A partir desta metodologia, foram então selecionados 15 artigos para compor este capítulo.

Tabela 1 – Artigos obtidos através da MEDLINE

| Total = 407 | Quantidade obtida após cada critério de seleção |
|-----------------------------------|---|
| Selecionados por título | 125 |
| Selecionados por resumo | 37 |
| Selecionados por leitura completa | 15 |

Fonte: Autoria própria.

Tabela 2 – Artigos obtidos através da SciELO

| Total = 41 | Quantidade após cada critério de seleção |
|-----------------------------------|--|
| Selecionados por título | 13 |
| Selecionados por Resumo | 1 |
| Selecionados por leitura completa | 1 |

Fonte: Autoria própria.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. O Transplante cardíaco na Doença de Chagas

A MCH é uma manifestação etiológica grave, com alta morbimortalidade, sendo uma das principais indicações de transplante cardíaco (TxC) na América Latina quando



indivíduo encontra-se portador de insuficiência cardíaca em estágio terminal, ou seja, refratária a terapia conservadora. O TXC é considerado a terapia padrão-ouro para este tipo de doença e, no Brasil, a taxa de sucesso pós-operatório de pacientes submetidos ao transplante cardíaco por MCH chega a assemelhar-se com a daqueles que foram submetidos à mesma terapêutica devido a outra natureza etiológica, mesmo em vigência de possíveis riscos de reativar a DCH pós-transplante (BENATTI *et al.*, 2018).

Ramalho *et al* (2017) relatam um caso de MCH terminal, com terapia otimizada, em uso de nifurtimox e cardiodesfibrilador implantável, com necessidade de ajuda médica imediata devido a descompensação de insuficiência cardíaca, chegando a uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 19% e peptídeo natriurético do tipo B (BNP) superior a 1000 pg/ml. Esta paciente foi submetida a um TXC heterólogo de um doador de 35 anos, evoluindo com alta hospitalar após 12 dias de pós-operatório e, um ano depois ainda sem qualquer evidência de rejeição de enxerto, doenças oportunistas e sinais de reativação da DCH mesmo sem terapia para tal, permanecendo classe funcional NYHA I, dando seguimento a vida normal. Vê-se que o relato corrobora de forma direta a indicação do TXC como terapia curativa padrão-ouro.

Em 2009, Bestetti e Theodoropoulos discorreram sobre possíveis consequências pós-operatórias de TXC em pacientes portadores de MCH terminal, evidenciando que a reativação da doença é prevalente principalmente dentro do primeiro ano após a cirurgia, porém, a detecção precoce pode ser feita através da detecção do DNA do *T.cruzi* no sangue ou no líquido cefalorraquidiano através de técnicas de biologia molecular como a *Polymerase Chain Reaction* (PCR) durante seguimento ambulatorial, surpreendendo a doença antes de sua manifestação clínica. Este achado foi corroborado por Grey e colaboradores em 2018.

Para Bocchi e Fiorelli (2001), o TXC apresenta uma sobrevida importante em torno de 10 anos de evolução (superior a 50% dos pós-operatórios no décimo ano e além) somado a resultados semelhantes com o TXC feito em indivíduos que não são portadores de DCH, apesar dos riscos pós-cirúrgicos comuns a outras etiologias e os intrínsecos aos casos de Chagas.

No TXC cardíaco em paciente com DCH, episódios de rejeição de enxerto eram tratados com pulsoterapia para imunossupressão, porém Fiorelli *et al* (2005) evidencia em seu estudo que este manejo favorecia a reativação da Doença de Chagas e



comprometia a taxa de sucesso a longo prazo do novo coração, demonstrando que, neste ponto, a terapia para rejeição têm resultados satisfatórios quando a imunossupressão é realizada inicialmente de forma mais branda e em conjunto com medicações para controle do *T. cruzi*, já que a DCH também possui em efeito imunossupressor. Além disto, entra em conflito com o estudo de Bestetti e Theodoropoulos (2009), na forma de detecção precoce de reativação da DCH, sugerindo que o processo inflamatório de rejeição do enxerto pode mimetizar reativação da doença, sendo mais seguro a visualização do *T. cruzi* em amostras de sangue ou biópsias, do que em testes laboratoriais. Porém, Phan e colaboradores (2005) afirmam que o PCR para detecção do protozoário é uma forma eficaz de detectar reativação com parasitemia em baixos títulos.

Em 2011 Fiorelli e colaboradores reafirmaram o fato de que o TXC, apesar das dificuldades impostas pela infecção crônica da DCH, é a única terapia capaz de modificar a história natural da doença e que, se detectada reativação desta, a terapia com o antiparasitário benzonidazol é eficaz para controlar a agudização da doença, porém jamais zerar o hospedeiro da carga parasitária. Ainda, esse estudo também corrobora os dados publicados pelo mesmo autor em 2005, mantendo a conduta de baixas doses de terapia imunossupressora, aumentando as chances de sucesso do enxerto a longo prazo por evitar reativação de doença e prevenir contra o surgimento de doenças neoplásicas devido a imunodeficiência induzida por droga.

Diante do fato de que o TXC é a terapia de escolha para a MCH terminal, exposto por todos os estudos supracitados e, corroborando estes, Campos *et al* (2008) e Bertolino *et al* (2010) alertam para dados que demonstram de forma clara que os pacientes com MCH que aguardam TXC, ou seja, aqueles que se encontram na fila de espera do transplante, possuem condição cardíaca mais grave, além de mais desfechos fatais do que as outras etiologias que levam a insuficiência cardíaca terminal, devido a processos de fibrose miocárdica severa e arritmias malignas, sendo a própria DCH um fator isolado e agravante. Em uma instituição de cardiologia do Brasil, de 256 pacientes em fila de espera para TXC mais de 40% falecem antes do transplante no período de 1998 a 2005 (MOREIRA *et al*, 2005).

Roscoe e colaboradores levantaram dados em 2018 acerca da situação da DCH no Brasil, onde aproximadamente 3% da população apresentam novos casos ao ano.



Além disto, o estudo reforça a terapia medicamentosa sintomática e modificadora de curso da doença, que se assemelha a terapia de insuficiência cardíaca por demais etiologias, utilizando-se de múltiplos fármacos acrescentados da terapia anti-*T.cruzi*, a qual pode ser feita com benzonidazol e nifurtimox. Ainda, corroborando com estudos anteriores, expõe a proposta do TXC como terapia padrão-ouro e com resultados muito satisfatórios para MCH terminal, mesmo que após o TXC essa população apresente maior taxa de internação que os não chagásicos transplantados, revelando que dentro de 1, 2, 6 e 10 anos, pós-TXC em chagásicos, a taxa de sobrevida foi respectivamente de 83%, 76%, 62% e 46%, dados estes que vão de encontro com os supracitados, pois mostram como o TXC é de fato uma terapia modificadora de doença de suma importância para pacientes refratários ao tratamento conservador e frente a gravidade e alta taxa de mortalidade de quem se encontra nesta condição.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente estudo, conclui-se que o TXC cardíaco, quando realizado a tempo e no momento correto, é modificador de morbimortalidade em pacientes com MCH decorrente de Doença de Chagas, com melhora na qualidade de vida de quem recebe o enxerto cardíaco. Porém, observa-se que a maior parte da bibliografia existente é de publicações internacionais, até mesmo trazendo dados brasileiros sobre uma doença endêmica da América do Sul no Brasil. Fica o apelo para reavivar os estudos no Brasil acerca da Doença de Chagas e suas manifestações cardíacas terminais, devido ao fato da alta prevalência e do ótimo resultado terapêutico exposto por diversos estudos, que ainda demonstram que apesar do grande conhecimento sobre a MCH, esta ainda tem um manejo desafiador pós-TXC.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Profa. Dra. Tatiana Bachur pela orientação, carinho com o estudo e pela oportunidade desta publicação.



REFERÊNCIAS

- BENATTI, Rodolfo D.; OLIVEIRA, Guilherme H.; BACAL, Fernando. Heart Transplantation for Chagas Cardiomyopathy. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 597-603, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.006>
- BENATTI RD, AL-KINDI SG, BACAL F, OLIVEIRA GH. Heart transplant outcomes in patients with Chagas cardiomyopathy in the United States. *Clin Transplant*. 2018 Jun;32(6):e13279. doi: 10.1111/ctr.13279. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29744939.
- BERTOLINO, Natália D.; VILLAFANHA, Daniel F.; CARDINALLI-NETO, Augusto; CORDEIRO, José A.; ARCANJO, Milena J.; THEODOROPOULOS, Tatiana A.D.; BESTETTI, Reinaldo B. Prognostic impact of Chagas' disease in patients awaiting heart transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 449-453, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2009.10.014>.
- BESTETTI, Reinaldo B.; THEODOROPOULOS, Tatiana A.D. A Systematic Review of Studies on Heart Transplantation for Patients with End-Stage Chagas' Heart Disease. **Journal of Cardiac Failure**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 249-255, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.023>
- BESTETTI, Reinaldo B. Chagas Heart Failure in Patients from Latin America. **Cardiac Failure Review**, [S.L.], p. 90-94, 2016. Radcliffe Group Ltd. <http://dx.doi.org/10.15420/cfr.2016:14:2>
- BOCCHI, Edimar Alcides; FIORELLI, Alfredo. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by Trypanosoma cruzi. **The Annals of Thoracic Surgery**, [S.L.], v. 71, n. 6, p. 1833-1838, jun. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)02587-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0003-4975(01)02587-5).
- CAMPOS, Sílvia V.; STRABELLI, Tânia Mara V.; AMATO NETO, Vicente; SILVA, Christiano P.; BACAL, Fernando; BOCCHI, Edimar A.; STOLF, Noedir Antônio G. Risk Factors for Chagas' Disease Reactivation After Heart Transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 597-602, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2008.02.017>.
- FIORELLI, A.I.; STOLF, N.A.G.; HONORATO, R.; BOCCHI, E.; BACAL, F.; UIP, D.; STRABELLI, T.; ISSA, V.; AMATO, V.A.; FIORELLI, L.R. Later Evolution After Cardiac Transplantation in Chagas' Disease. **Transplantation Proceedings**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 2793-2798, jul. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.05.038>.
- FIORELLI, A.I.; SANTOS, R.H.B.; OLIVEIRA, J.L.; LOURENÇO-FILHO, D.D.; DIAS, R.R.; OLIVEIRA, A.s.; SILVA, M.F.A. da; AYOUB, F.L.; BACAL, F.; SOUZA, G.e.C. Heart Transplantation in 107 Cases of Chagas' Disease. **Transplantation Proceedings**,



[S.L.], v. 43, n. 1, p. 220-224, jan. 2011. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.12.046>.

GRAY, Elizabeth B.; LAHOZ, Ricardo M.; GREEN, Jaime S.; VIKRAM, Holenarasipur R.; BENEDICT, Theresa; RIVERA, Hilda; MONTGOMERY, Susan P. Reactivation of Chagas disease among heart transplant recipients in the United States, 2012-2016. *Transplant Infectious Disease*, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 1-14, 2 out. 2018. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/tid.12996>.

MARTINEZ, Felipe; PERNA, Eduardo; PERRONE, Sergio V; LIPRANDI, Alvaro Sosa. Chagas Disease and Heart Failure: an expanding issue worldwide. *European Cardiology Review*, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 82-88, 11 jul. 2019. Radcliffe Group Ltd.
<http://dx.doi.org/10.15420/ecr.2018.30.2>.

MOREIRA, Luiz Felipe P. et al. Perspectivas da evolução clínica de pacientes com cardiomiopatia chagásica listados em prioridade para o transplante cardíaco. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, São José do Rio Preto, v. 20, n. 3, p. 261-269, Sept. 2005. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382005000300006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 8 Fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382005000300006>.

PHAN, Binh An P.; LAFLAMME, Michael A.; STEMPIEN-OTERO, April; LIMAYE, Ajit P.; BUCKNER, Frederick S.; LEVY, Wayne C. Confirmation of Chagas' cardiomyopathy following heart transplantation. *Heart and Vessels*, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 325-327, 29 set. 2006. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00380-005-0899-4>.

RAMALHO, Ana Rita; PRIETO, David; ANTUNES, Pedro; FRANCO, Fátima; ANTUNES, Manuel J. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 871.1-871.4, nov. 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.08.015>.

ROSCOE, Andrew; TOMEY, Matthew I.; TORREGROSSA, Gianluca; GALHARDO, Carlos; PARHAR, Ken; ZOCHIOS, Vasileios. Chagas Cardiomyopathy: a comprehensive perioperative review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 2780-2788, dez. 2018. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.046>.



CAPÍTULO XIV

ESquistossomose: TRANSMISSÃO E ESTRATÉGIAS DE CONTROLE EM ÁREAS ENDÊMICAS

DOI: 10.51859/amplia.dip344.2121-14

Edilene Carvalho Gomes Ribeiro ¹
Denise Fernandes Coutinho ²

¹ Doutoranda em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – Renorbio. Universidade Federal do Maranhão – UFMA.

² Professora da Universidade Federal do Maranhão – UFMA.

RESUMO

Apesar dos importantes avanços no controle das doenças infecto-parasitárias nas últimas décadas, grande parte das doenças negligenciadas ainda persiste no Brasil, dentre as quais se destaca a esquistossomose, importante doença no contexto da saúde pública brasileira e de alto impacto social e econômico. Segundo a Organização Mundial de Saúde, uma das ações estratégicas para eliminação da esquistossomose é o controle de caramujos hospedeiro intermediário do parasita *S. mansoni*, o qual pode ser realizado por métodos físicos, biológicos e químicos. Este capítulo de livro faz uma abordagem sobre os aspectos gerais de transmissão e estratégias de controle da esquistossomose em áreas endêmicas e dá ênfase ao uso de moluscicidas de origem vegetal como medida de controle alternativo à proliferação de caramujos hospedeiros intermediário do *S. mansoni*, ação crucial na prevenção e transmissão da doença.

Palavras-chave: Caramujos. Esquistossomose. Moluscicida. *S. mansoni*.

1. INTRODUÇÃO

Doenças negligenciadas são enfermidades causadas por agentes infecciosos ou parasitos, passíveis de serem prevenidas, controladas, erradicadas, cujo tratamento é inexistente, precário ou desatualizado. Segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS, as doenças negligenciadas são um problema de saúde pública global que incapacitam ou matam milhões de pessoas por ano (WHO, 2017). Essas doenças prevalecem em condições de pobreza e contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade social, representando forte entrave ao desenvolvimento dos países (OLIVEIRA, 2018).

Apesar dos importantes avanços no controle das doenças infecto-parasitárias nas últimas décadas, principalmente quanto àquelas relacionadas à transmissão hídrica,



grande parte das doenças negligenciadas ainda persiste no Brasil, dentre as quais se destaca a esquistossomose mansoni, importante doença no contexto da saúde pública brasileira, e demanda ações estratégicas para sua eliminação (TIBIRIÇA *et al.*, 2011). Trata-se de uma doença de veiculação hídrica, o parasito responsável por essa afecção, *Schistosoma mansoni* (Sambon, 1907), além do homem, necessita de um hospedeiro intermediário para completar seu ciclo vital, que no Brasil, são representados por caramujos de água doce do gênero *Biomphalaria* (SCHOLTE *et al.*, 2012).

De acordo com Ministério da Saúde, cerca de 25 milhões de brasileiros vivem em áreas sob o risco de contrair a esquistossomose. A transmissão ocorre em todas as regiões do país, as áreas endêmicas e focais abrangem 19 Unidades Federadas, onde as maiores taxas de incidência ou prevalência têm sido registradas nas regiões Nordeste e Sudeste (BRASIL, 2016). O Maranhão é um dos estados que apresenta índices consideráveis desta doença, com distribuição endêmica em 20 dos seus 217 municípios e 29 municípios apresentam focos isolados (BRASIL, 2011; CANTANHEDE *et al.*, 2014).

A OMS estabelece que uma das vias de combate aos helmintos que possuem moluscos em seu ciclo biológico é o controle da população malacológica, para que o ciclo evolutivo do helminto seja interrompido (PEREIRA FILHO *et al.*, 2014). Essa é uma estratégia essencial nos programas de controle integrado da esquistossomose como forma de reduzir o risco de transmissão da doença, uma vez que, apenas o tratamento de pacientes infectados não impede a infecção e reinfecção pelo *S. mansoni*.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Esquistossomose Mansônica

De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde, a esquistossomose é uma doença milenar que afeta cerca de duzentos milhões de indivíduos distribuídos em mais de 74 países entre os continentes da Ásia, América e África. A forma mansônica é endêmica em 54 países, sendo a mais disseminada no mundo (BRASIL, 2014). É uma doença parasitária de veiculação hídrica, causada pelo helminto *S. mansoni* e caracterizada como uma das enfermidades negligenciadas de maior importância avaliada pela OMS (WHO, 2012).



Dentre os países da América, o Brasil é o que possui a maior área endêmica da esquistossomose mansônica, sendo considerada grave problema de saúde pública no país, uma vez que comete cerca de seis milhões de pessoas, com número expressivo de formas graves e óbitos (BRASIL, 2014). A doença é popularmente conhecida como barriga d'água e foi introduzida no Brasil no século XVII com a chegada de escravos africanos infectados, trazidos pela Colônia Portuguesa para o trabalho na lavoura canavieira da região nordeste do país (KATZ; ALMEIDA, 2003). Essa atividade utilizava grande aporte hídrico que somada às péssimas condições socioambientais e à existência dos hospedeiros intermediários da esquistossomose, criou as condições favoráveis para o estabelecimento e transmissão da doença no país (SILVEIRA, 1989).

Embora os escravos africanos estivessem infectados por duas espécies do esquistosomo, *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma haematobium* (Bilharz, 1852), somente a primeira se desenvolveu no Brasil. O ciclo evolutivo do *S. haematobium* não prosseguiu nas Américas, devido à falta do hospedeiro intermediário próprio dessa espécie (KATZ; ALMEIDA, 2003).

A transmissão da esquistossomose ocorre em todas as regiões do Brasil, as áreas endêmicas e focais abrangem 19 estados, onde as maiores taxas de incidência ou prevalência têm sido registradas nas regiões Nordeste e Sudeste (BRASIL, 2016).

No estado do Maranhão, a doença foi registrada desde 1920 (CUTRIM *et al.*, 1998). A microrregião da Baixada Maranhense mostra a maior prevalência da esquistossomose no Estado, juntamente com alguns bairros de periferia da capital São Luís (BRASIL, 2011). As estimativas da frequência desta doença no Maranhão indicam que existe uma tendência à elevação do número de casos dessa parasitose (SANTOS; MELO, 2011).

*2.1.1. Ciclo biológico do parasito *Schistosoma mansoni**

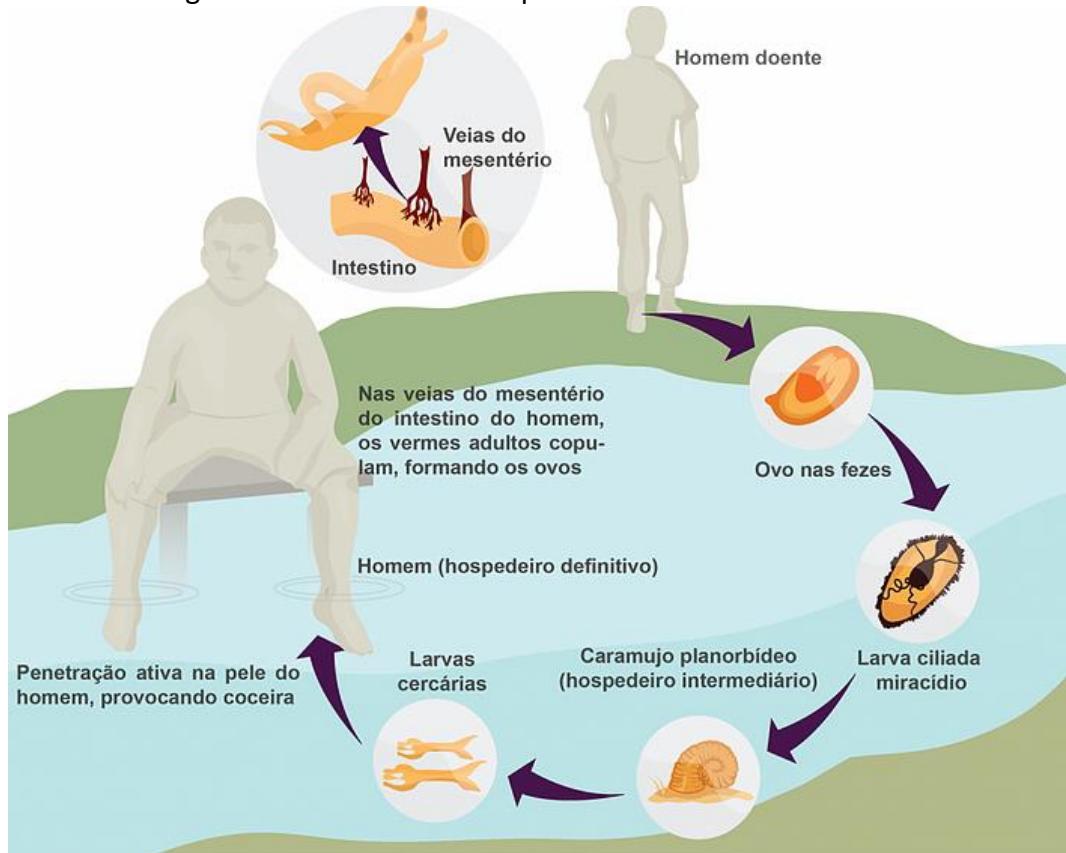
O agente etiológico da esquistossomose mansônica é o trematódeo digenético *S. mansoni*, que infecta o ser humano e, eventualmente, outros animais vertebrados (SILVA-SOUZA; VASCONCELOS, 2005). Parte do ciclo de transmissão da enfermidade ocorre em águas doces. Os ovos de *S. mansoni* são eliminados nas fezes do hospedeiro definitivo infectado (homem ou outros vertebrados suscetíveis) e quando em contato com a água, eclodem, liberando larva ciliada denominada de miracídio, que nada ativamente em busca do hospedeiro intermediário (caramujos do gênero *Biomphalaria*)



para penetrá-lo (NEVES, 2010). Após quatro semanas o caramujo desenvolve a forma infectante, a cercária, que é liberada por influência da luz solar e temperatura da água, estando pronta para infectar o hospedeiro definitivo. A transmissão ocorre quando as formas larvais liberadas pelos caramujos de água doce penetram na pele humana durante o contato com água infestada, reiniciando assim, o ciclo biológico (Figura 1).

O processo de penetração da cercária na pele humana dura normalmente de dois a 15 minutos e produz uma irritação de intensidade variável de indivíduo para indivíduo (urticária e pápulo-eritematoso). Uma vez nos tecidos do hospedeiro definitivo, as cercárias se transformam em esquistossômulos, caem na corrente sanguínea e/ou linfática, atingem a circulação venosa, vão ao coração e aos pulmões permanecendo algum tempo, podendo causar alterações mórbidas; posteriormente retornam ao coração, de onde são lançados através das artérias aos pontos mais diversos do organismo. O fígado é o órgão preferencial de localização do parasita, onde se diferenciam sexualmente e crescem se alimentando de sangue. Ainda imaturos, migram para a veia porta e mesentérica, onde completam sua evolução. Após acasalamento, os vermes adultos migram para as vênulas da submucosa intestinal, onde acontecerão as posturas dos ovos, podendo eliminar até 300 ovos por dia, dos quais cerca da metade é eliminada nas fezes do hospedeiro definitivo. Os ovos que não conseguem alcançar a luz intestinal por ficarem retidos nos tecidos, preferencialmente fígado e intestinos, são os responsáveis pela formação de granulomas que, no fígado, podem impedir, total ou parcialmente, a passagem do sangue, e juntamente com a fibrose periportal ocasionam as manifestações das formas mais graves da doença (LENZI, 2008).

Figura 1. Ciclo evolutivo do parasito *Schistosoma mansoni*



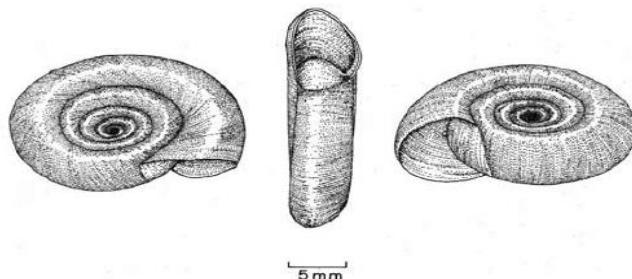
Fonte: Beduka (2019).

2.1.2. Caramujos do gênero *Biomphalaria*

Os moluscos hospedeiros intermediários do parasito *S. mansoni* são descritos como pertencentes ao filo Mollusca, classe Gastropoda, Subclasse Pulmonata, Ordem Basommatophora, Família Planorbidae e Gênero *Biomphalaria*, e constituem um elo imprescindível na transmissão da esquistossomose (REY, 1992).

As características que permitem reconhecer o gênero *Biomphalaria* são: concha planispiral (Figura 2), com diâmetro variando nos indivíduos adultos entre 7 mm e 40 mm; tentáculos longos e filiformes; olhos nas bases internas dos tentáculos; pé oblongo; boca contornada por mandíbula em forma de T; dente central da rádula bicúspide e sem dentículo acessório; glândulas salivares por fora do anel nervoso; hemolinfa vermelha; pênis simples coincidindo sua ponta com a abertura do canal do esperma (PARAENSE, 1975).

Figura 2. Característica conquiliológica de *Biomphalaria*; vista do lado direito, vista frontal e vista do lado esquerdo, respectivamente.



Fonte: Brasil (2008)

A cor natural da concha de moluscos *Biomphalaria* é amarelo-palha, mas se modifica quando em contato com substâncias corantes dissolvidas na água dos criadouros, como o óxido de ferro, que confere às conchas coloração escura, passando por vários tons de marrom até o negro (BRASIL, 2008). Em relação ao tamanho da concha, é variável de acordo com a espécie de *Biomphalaria*, contudo, segundo Paraense (1955), os caramujos que se desenvolvem em ambientes lênticos são maiores do que os de ambientes lóticos, em decorrência da grande quantidade de alimento.

No Brasil há ocorrência de dez espécies do gênero *Biomphalaria* e uma sub-espécie, diferenciadas em relação à infecção por *S. mansoni* (BRASIL, 2014). Destas, três espécies foram encontradas naturalmente infectadas pelo *S. mansoni*: *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), *Biomphalaria tenagophila* (Orbigny, 1835) e *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1848) e duas são hospedeiras potenciais: *Biomphalaria amazonica* (Paraense, 1966) e *Biomphalaria peregrina* (Orbigny, 1835). As demais espécies: *Biomphalaria intermedia* (Paraense 1962), *Biomphalaria kuhniana* (Clessin, 1883), *Biomphalaria schrammi* (Crosse, 1864), *Biomphalaria oligoza* (Paraense, 1975); *Biomphalaria occidentalis* (Paraense, 1981) e a sub-espécie *Biomphalaria tenagophila guaibensis* (Paraense, 1984) não são hospedeiras naturais (BARBOSA *et al.*, 2012).

Das três espécies de *Biomphalaria* transmissoras de *S. mansoni* no Brasil, *B. glabrata* se destaca como a mais importante, por se mostrar altamente suscetível em decorrência da compatibilidade entre parasito-hospedeiro, e por sua distribuição geográfica em cerca de dezesseis estados do país e Distrito Federal (BRAGA, 2012). As espécies *B. glabrata* e *B. straminea* têm área de ocorrência preferencialmente na região



Nordeste e no Estado de Minas Gerais, enquanto *B. tenagophila* ocupa principalmente, as regiões Sudeste e Sul (CARVALHO; CALDEIRA, 2004).

O habitat natural dos mosquitos *Biomphalaria* são coleções de água doce com pouca correnteza (velocidade de fluxo inferior a 30 cm/s) ou parada, podendo ocorrer em lagoas, pântanos, remansos de rios, margem de reservatório ou coleções artificiais, vivem preferencialmente em águas rasas e próximo às margens (BARBOSA *et al.*, 2012).

2.2. Estratégias de controle da esquistossomose

No Brasil, o programa de controle da esquistossomose teve início em 1975, com a criação do Programa Especial para Controle da Esquistossomose - PECE, que consistia em um programa vertical e baseado principalmente no tratamento em massa dos doentes (CANTANHEDE *et al.*, 2010). Até então, o Brasil não apresentava nenhum programa oficial de controle desta doença (GUIMARÃES, 2007). Em 1993, este programa foi descentralizado para os estados e, em seguida, para os municípios, e finalmente, integrado à rede de atenção à saúde no período 2007–2010 (BARRETO *et al.*, 2011).

Em 2011, o Brasil passa a ser signatário da Resolução WHA65-21 da OMS que propõe a eliminação da transmissão da esquistossomose; uma vez que a expansão do número de indivíduos acometidos por esta doença no país ainda era preocupante. A partir de então, o programa brasileiro de controle da esquistossomose passa a ter como objetivo principal a eliminação da doença, com a redução do número de casos a níveis aceitáveis (menores que 5%) nas áreas de endemicidade elevada e nas áreas de baixa endemicidade, o objetivo é a interrupção da transmissão, o que significa a não existência de casos (BRASIL, 2014).

O controle da população malacológica é um dos métodos efetivo para o domínio da transmissão da esquistossomose, pois interrompe o ciclo de vida do parasita e, consequentemente, impede que o ser humano adquira esquistossomose (BARBOSA *et al.*, 2012). Este controle abrange três métodos: o físico, biológico e o químico (WHO, 1993).

Método Físico: consiste, principalmente, na eliminação de criadouros através de alterações no ambiente. Essas alterações podem ser de drenagem de áreas alagadas; aterro de pequenas coleções hídricas contaminadas; mudança no curso de canais e



córregos; revestimento e a canalização dos cursos d’água; retirada de plantas aquáticas das margens dos criadouros entre outras (BRASIL, 2008; NEVES, 2010). Essas operações promovem alterações drásticas nos habitats e requer investimentos, constante manutenção e geralmente envolvem projetos caros de infraestrutura (BARBOSA, 1995).

Método Biológico: envolve a introdução de organismos com ação predadora, competitora, parasitária ou patogênica sobre os moluscos hospedeiros, reduzindo assim a população de caramujos (SOUZA; LIMA, 1997). O molusco *Pomacea haustrum* (Reeve, 1856), por exemplo, já demonstrou competição por espaço físico com *B. glabrata* quando introduzido em ambiente natural, substituindo significativamente populações desta espécie (MILWARD-DE-ANDRADE; CARVALHO, 1979). Porém, em alguns locais, espécies de *Pomacea* e *Biomphalaria* coexistiram por até dez anos sem alterações das densidades populacionais dos planorbídeos (BRASIL, 2014). Estudo em caráter experimental tem sido realizado para avaliar a eficácia do método, porém a execução deste método não é muito viável, pois pode causar sérios problemas ambientais, ainda mais quando se trata de introdução de espécies exóticas que podem reduzir ou eliminar outras espécies nativas (BRASIL, 2008).

Método Químico: consiste na aplicação de produtos tóxicos aos moluscos (moluscicidas) nos criadouros. A aplicação deve ser realizada em trechos de comprovada importância epidemiológica e caso a extensão a ser tratada seja superior a 500 metros, devem-se instalar duas ou mais estações de tratamento (BRASIL, 2014).

2.2.1. Moluscicidas

Segundo a OMS, moluscicidas são substâncias utilizadas para eliminação de moluscos que vivem em jardins, lavouras, estufas e campos, assim como as utilizadas para controlar caramujos vetores de parasitos importantes em saúde pública (WHO, 1991). A aplicação de moluscicidas em criadouros naturais dos caramujos hospedeiros de *S. mansoni* é uma prática recomendada pela OMS (WHO, 2008).

Os moluscicidas podem ser classificados em sintéticos e naturais. Diversas substâncias sintéticas foram testadas em larga escala com ação moluscicida, mas poucos merecem destaque. Podemos citar o sulfato de cobre, pentaclorofenato de sódio (conhecido como pó-da-china), carbonato de cobre, Gramaxone, hidróxido de cálcio, *N*-tritilmorfolina e Niclosamida (NEVES, 2010; STURROCK, 1995). Entretanto, resultados



insatisfatórios quanto à sua toxicidade em relação aos moluscos e/ou por afetarem a fauna e a flora locais levaram ao desuso dessas substâncias (REY, 2008).

O único moluscicida sintético indicado nas campanhas de controle da esquistossomose foi a Niclosamida, comercialmente conhecido como Bayluscide®. É um produto de alta eficiência contra todos os estágios de desenvolvimento dos moluscos *Biomphalaria* e também as formas larvárias de *Schistosoma* (MATA *et al.*, 2011). Entretanto, apresenta baixo potencial sob a ação da luz solar, alta toxicidade para animais coabitantes e plantas submersas, causando impactos negativos no meio ambiente, além de possuir alto custo operacional (LOPES *et al.*, 2011; MOREIRA *et al.*, 2010). Atualmente, a Niclosamida está fora de uso no Brasil e em outros países (RUIZ *et al.*, 2005; SILVA FILHO *et al.*, 2009), sendo recomendado somente em situações especiais que requerem uma drástica e rápida redução da transmissão (BARBOSA *et al.*, 2012).

A preocupação com o desenvolvimento de resistência dos caramujos aos moluscicidas sintéticos disponíveis, a baixa seletividade apresentada por esses produtos e a procura por substâncias biodegradáveis têm incentivado a pesquisa de moluscicidas de origem vegetal como medida de controle alternativo à proliferação dos caramujos (LEYTON *et al.*, 2005). Dessa forma, plantas de fácil propagação, ciclo evolutivo curto e de baixa ou nenhuma toxicidade a organismos não alvos, vêm sendo estudadas (LUNA *et al.*, 2005).

O interesse pelo uso de moluscicida de origem vegetal data da década de 1930 quando foi sugerido o plantio de *Balanites aegyptiaca* L. (Balanitaceae), árvore típica do deserto, conhecida como ‘palma do deserto’, ao longo dos cursos de água do Sudão e do Sudeste da África, onde se encontravam focos de transmissão da esquistossomose. Os frutos desta planta ao caírem na água, inibiam o aumento da densidade populacional de caramujos (ARCHIBALD, 1933; WAGNER, 1936). Em 1982, foi determinado que os compostos responsáveis pela ação moluscicida dos frutos eram três saponinas do tipo espirostano que foram identificadas como balatininas 1, 2 e 3 (LIU; NAKANISHI, 1982).

No Brasil, os primeiros estudos com moluscicidas naturais foi demonstrado pela atividade de extratos aquosos de *Sejania* sp. (cipó-timbó) e de frutos de *Sapindus saponária* L. (saboneteira) sobre caramujos *B. glabrata* (PINTO; ALMEIDA, 1944). A partir de então, a maioria dos estudos relativos à avaliação de moluscicida naturais tem sido voltada para ensaios utilizando extratos vegetais (CANTANHEDE *et al.*, 2010).



Estudos de revisão vêm sendo publicados, permitindo uma visualização do perfil moluscicida de diversas famílias, gêneros, espécies vegetais e classes de metabólitos com maior potencial para serem usados no controle de caramujos, evitando a transmissão da esquistossomose. Cantanhede *et al.* (2010) relataram atividade moluscicida de extratos de 38 espécies vegetais distribuídas em 24 gêneros e 17 famílias botânicas, demonstrando mortalidade de 50 a 90% de caramujos *Biomphalaria*.

Alves (2013) evidenciou que 259 extratos de plantas, 16 frações e 66 compostos isolados foram testados em *B. glabrata*, dos quais 60% dos extratos vegetais e 75% das frações estudadas demonstraram toxicidade contra *B. glabrata*. As amostras foram obtidas de 200 espécies, distribuídas em 62 famílias, apresentando alto potencial para serem utilizadas como moluscicida. O estudo verificou ainda que os compostos naturais isolados que apresentaram ação sobre estes moluscos foram saponinas (44,7%), diterpenos (37,3%), alcaloides (2,9%), cromenos (2,9%), monoterpenos (2,9%), proteínas (2,9%), cumarinas (1,4%), sesquiterpenos (1,4%) e taninos (1,4%).

Recentemente, Pereira *et al.* (2020) revisaram dados de artigos originais e revelaram que óleos essenciais obtidos de 46 espécies de plantas aromáticas foram testadas para atividade moluscicida contra caramujos *Biomphalaria* onde mais de 80% dos óleos voláteis estudados foram ativos aos moluscos de acordo com os critérios da OMS, e a maioria dos óleos eram provenientes de plantas pertencentes às famílias Rutaceae, Lamiaceae e Pinaceae. Cerca de 37% das espécies avaliadas foram obtidas no Brasil e 88% dessas plantas foram coletadas no Nordeste do país, uma região com alta prevalência de esquistossomose.

Os princípios ativos dos vegetais com atividade moluscicida estão relacionados principalmente a produtos do seu metabolismo secundário. Os mais destacados são as saponinas, os taninos e derivados terpênicos dos óleos essenciais, como os monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides (MATOS-ROCHA *et al.*, 2013; SOLÓRZANO-SANTOS; MIRANDA-NOVALES, 2012). Outras classes também foram relatadas, como os esteroides e acetogeninas, que provavelmente ocasionam uma inflamação no caramujo (CHIFUNDERA *et al.*, 1993; LUNA *et al.*, 2006).

Embora moluscicidas naturais sejam biodegradáveis, em determinadas concentrações, mesmo dentro dos valores exigidos pela OMS, os derivados vegetais



podem revelar riscos. Nesse contexto, é necessário realizar testes de toxicidade das plantas que demonstram atividade moluscicida (LUNA *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2007).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esquistossomose é uma importante doença parasitária, endêmica no Brasil e em outros países da região tropical, causada por helminto do gênero *Schistosoma*. Devido à alta incidência da esquistossomose e ausência de vacinas para controlá-la, o combate de caramujos hospedeiro intermediário do *S. mansoni* é estratégia essencial para a prevenção da disseminação, pois interrompe a transmissão do parasito e impede a reincidência da doença. Agentes biologicamente ativos obtidos por triagens de fontes naturais, tais como advindos de plantas, tem possibilitado a descoberta de substâncias de extrema importância no controle de caramujos transmissores.

REFERÊNCIAS

- ALVES, L. P. L. **Atividade moluscicida em *Biomphalaria glabrata* Say: revisão e avaliação do látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns (Euphorbiaceae)**. 2013. 116 p. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2013.
- ARCHIBALD, R. G. The use of the fruit of the tree *Balanites aegyptiaca* in the control of schistosomiasis in the Sudan. **T Roy Soc Trop Med H**, v. 27, p. 207-210, 1933.
- BARBOSA, C. S.; GOMES, E. C. S.; NETO, O. B. L. **Manual prático para o diagnóstico e controle da esquistossomose**. Recife: Editora Universitária, v. 2, n. 1, p. 126, 2012.
- BARBOSA, F. S. **Tópicos em malacologia médica**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1995.
- BARRETO, M. L. *et al.* Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. **The Lancet**, p. 47-60, 2011.
- BRAGA, L. B. ***Biomphalaria tenagophila* guaibensis (Mollusca: Planorbidae): avaliação da suscetibilidade a *Schistosoma mansoni* e do status de subespécie**. 2012. 70p. Dissertação (Mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica: diretrizes técnicas**. Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (PCE). 2. ed. Brasília, 2008.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Vigilância da esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas**. 4. ed. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância em Doenças Transmissíveis. **Campanha Nacional de Hanseníase, Verminoses, Tracoma e Esquistossomose 2016: Informe Técnico**. 23p. Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema nacional de vigilância em saúde - Relatório de situação - Maranhão / Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 5. ed. – Brasília, 2011.

CANTANHEDE, S. P. D. Atividade moluscicida de plantas: uma alternativa profilática. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 20, n. 2, p. 282-288, 2010. DOI 10.1590/S0102-695X2010000200024

CANTANHEDE, S. P. D. *et al.* Freshwater gastropods of the Baixada Maranhense Microregion, an endemic area for schistosomiasis in the State of Maranhão, Brazil: I - qualitative study. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 47, v. 1, p. 79-85, Jan-Feb, 2014. DOI 10.1590/0037-8682-0194-2013

CARVALHO, O. S.; CALDEIRA, R. L. **Identificação morfológica de *Biomphalaria glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea* hospedeiros intermediários do *Schistosoma mansoni***. Belo Horizonte: Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ, 2004.

CHIFUNDERA, K.; BALUKU, B.; MASHIMANGO, B. Phytochemical Screening and Molluscicidal Potency of Some Zairean Medicinal Plants. **Pharmacol. Res.**, v. 28, n. 4, p. 333–340, 1993. DOI 10.1006/phrs.1993.1135

CUTRIM, R. N. M.; CHIEFFI, P. P.; MORAES, J. C. Schistosomiasis mansoni in the “Baixada Ocidental Maranhense”, state of Maranhão, Brazil: cross-sectional studies performed in 1987 and 1993. **Rev Inst Med Trop**, v. 40, p. 165-171, 1998.

GUIMARÃES, M. C. A. **Avaliação do controle e vigilância do hospedeiro intermediário do *Schistosoma mansoni*, no Vale do Ribeira, e observações do seu parasitismo**. 2007. Tese (Doutorado) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2007.

KATZ, N.; ALMEIDA, K. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. **Cienc. Cult.**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 38-43, Jan. 2003 . Available from <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252003000100024&lng=en&nrm=iso>. access on 8 Jan. 2021.

LENZI, H. L. **Migração e desenvolvimento de *Schistosoma mansoni* no hospedeiro definitivo**. In: Carvalho O. S, Coelho P. M. Z, Lenzi H. L. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008.

- LEYTON, V. Atividade moluscicida de princípios ativos de folhas de *Lycopersicon esculentum* (Solanales, Solanaceae) em *Biomphalaria glabrata* (Gastropoda, Planorbidae). **Iheringia. Série Zoologia**, v. 95, n. 2, p. 213-216, 2005. DOI 10.1590/S0073-47212005000200012
- LIU, H. W.; NAKANISHI, K. The structures of balanitins, potent molluscicides isolated from *Balanites aegyptiaca*. **Tetrahedron**, v. 38, n. 4, p. 513-519, 1982. DOI 10.1016/0040-4020(82)80095-1
- LOPES, T. C. et al. Avaliação moluscicida e perfil fitoquímico das folhas de *Caryocar brasiliense* Camb. **Revista Cadernos de Pesquisa**, v. 18, n. 3, p. 23-30, 2011.
- LUNA, J. D. S. et al. A study of the larvicidal and molluscicidal activities of some medicinal plants from northeast Brazil. **J Ethnopharmacol**, v. 97, n. 2, p. 199–206, 2005. DOI 10.1016/j.jep.2004.10.004
- LUNA, J. D. S. et al. Acetogenins in *Annona muricata* L. (annonaceae) leaves are potent molluscicides. **Nat Prod J.**, v. 20, n. 3, p. 253–257, 2006. doi:10.1080/14786410500161445
- MATA, R. C. S. et al. Molluscicidal Activity of Compounds Isolated from *Euphorbia conspicua* N. E. Br. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 22, n. 10, p. 1880–1887, 2011. DOI 10.1590/s0103-50532011001000008
- MATOS – ROCHA, T. J. et al. Estudo do efeito moluscicida de espécies vegetais em embriões e caramujos adultos de *Biomphalaria glabrata* SAY, 1818 (GASTROPODA, PLANORBIDAE). **Rev Patol Trop**, v. 42, n. 2, p. 230-239, 2013. DOI 10.5216/rpt.v42i2.25524
- MILWARD-DE-ANDRADE, R.; CARVALHO, O. S. Colonização de *Pomacea haustrum* (Reeve, 1856) em localidade com esquistossomose mansoni: Baldim, MG (Brasil). (Prosobranchia, Pilidae). **Rev Saúde Pública**, v. 13, n. 2, p. 92–107, 1979. DOI 10.1590/s0034-89101979000200005
- MOREIRA, C. P. S.; ZANI, C. L.; ALVES, T. M. A. Atividade moluscicida do látex de *Synadenium carinatum* Boiss. (Euphorbiaceae) sobre *Biomphalaria glabrata* e isolamento do constituinte majoritário. **Rev Eletrônica Farm**, v. 8, n 3, p. 16-27, 2010. DOI 10.5216/ref.v7i3.12892
- NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- OLIVEIRA, R. G. Sentidos das Doenças Negligenciadas na agenda da Saúde Global: o lugar de populações e territórios. **Ciênc Saúde Colet.**, v. 23, n. 7, p. 2291–2302, 2018. DOI 10.1590/1413-81232018237.09042018
- PARAENSE, W. L. Estado atual da sistemática dos planorbídeos brasileiros. **Arq. Museu Nac**, Rio de Janeiro, v. 55, p. 105-128, 1975.



PARAENSE, W. L. Autofecundação e fecundação cruzada em *Australorbis glabratus*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 53, p. 277-284, 1955.

PEREIRA FILHO, A. A. *et al.* Evaluation of the Molluscicidal Potential of Hydroalcoholic Extracts of *Jatropha gossypiifolia* Linnaeus, 1753 on *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). **Rev Inst Med Trop**, v. 56, n. 6, p. 505–510, 2014. DOI 10.1590/s0036-46652014000600009

PEREIRA, L. P. L. A. *et al.* Essential oils as molluscicidal agents against schistosomiasis transmitting snails. **Acta Tropica**, v. 209, 105489, 2020. DOI 10.1016/j.actatropica.2020.105489

PINTO, C.; ALMEIDA, A. F. Um novo método para a profilaxia da esquistossomose mansoni. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 40, n. 3, p. 291-311, 1944.

REY, L. **Parasitologia Médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

REY, L. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

RUIZ, A. L. T. G. *et al.* Avaliação da atividade tóxica em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata* de extratos de quatro espécies do gênero *Eleocharis* (Cyperaceae). **Rev. bras. farmacogn.**, v. 15, n. 2, p. 98-102, 2005. DOI 10.1590/S0102-695X2005000200005

SANTOS, A. *et al.* The lethality of *Euphorbia conspicua* to adults of *Biomphalaria glabrata*, cercaria of *Schistosoma mansoni* and larvae of *Artemia salina*. **Bioresour. Technol.**, v. 98, n. 1, p. 135–139, 2007. DOI 10.1016/j.biortech.2005.11.020

SANTOS, A. M.; MELO, A. C. F. L. Prevalência da esquistossomose num povoado do Município de Tutóia, Estado do Maranhão. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 44, n. 1, p. 97-99, 2011. DOI 10.1590/S0037-86822011000100021

SCHOLTE, R. G. C. *et al.* Spatial distribution of *Biomphalaria* spp., the intermediate host snails of *Schistosoma mansoni*, in Brazil. **Geospat Health**, v. 6, n. 95, 2012. DOI 10.4081/gh.2012.127

SILVA FILHO, C. R. M. *et al.* Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 19, n. 4, p. 919-923, 2009. DOI 10.1590/S0102-695X2009000600022

SILVA-SOUZA, N.; VASCONCELOS, S. D. Histopathology of *Holochilus brasiliensis* (Rodentia: Cricetidae) infected with *Schistosoma mansoni* (Schistosomatida: Schistosomatidae). **Rev Patol Trop**, v. 34, n.2, p. 145-50, 2005. DOI 10.5216/rpt.v34i2.1920



SILVEIRA, A. C. Controle da esquistossomose no Brasil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 84, p. 91-104, 1989.

SOLÓRZANO-SANTOS, F.; MIRANDA-NOVALES, M. G. Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 23, n. 2, p. 136–141, 2012. DOI 10.1016/j.copbio.2011.08.005

SOUZA, C. P.; LIMA, L. C. **Moluscos de interesse parasitológico do Brasil**. 2. ed. Belo Horizonte: FIOCRUZ/CPqRR, 1997.

STURROCK, R. F. Current concepts of snail control. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 90, n. 2, p. 241-48, 1995.

TIBIRIÇÁ, S. H. C.; GUIMARÃES, F. B.; TEIXEIRA, M. T. B. A esquistossomose mansoni no contexto da política de saúde brasileira. **Ciênc Saúde Colet.**, v. 16, p. 1375–1381, 2011. DOI 10.1590/s1413-81232011000700072

WAGNER, V. A. The possibility of eradicating billarzia by extensive planting of the tree *Balanites*. **South Afr. Med.J.**, v. 10, p. 10-11, 1936.

WHO - World Health Organization. **Integrating Neglected Tropical Diseases in Global Health and Development**. Fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: WHO, 2017.

WHO - World Health Organization. **Research priorities for Helminth infections**. Technical report on the TDR disease reference group on Helminth infections, in: World Health Organization, Technical Report Reference Series 972. World Health Organization. Geneva: 2012.

WHO - World Health Organization. **Safe use of pesticides**. Geneva: WHO, 1991. 29 p.

WHO - World Health Organization. **The control of schistosomiasis**: second report of the WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1993.



CAPÍTULO XV

ESTRONGILOIDÍASE: ASPECTOS GERAIS

Vanessa Fernandes Rodrigues ¹

¹ Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Departamento de Parasitologia

RESUMO

Parasitos gastrointestinais, como os nematódeos, apresentam alta taxa de prevalência mundial, principalmente em países tropicais e em desenvolvimento, no entanto, são doenças negligenciadas. Infecções causadas por esses parasitos podem cronificar e ocasionar diversos problemas de saúde, como deficiência no desenvolvimento físico e cognitivo, além de afetar o estado nutricional do indivíduo. Entre as infecções ocasionadas pelos nematódeos parasitos, a estrongiloidíase, causada principalmente por *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*), é considerada a mais negligenciada. A estrongiloidíase afeta 600 milhões de pessoas no mundo, sendo uma parasitose importante para a saúde pública, e pode se tornar uma doença crônica devido a autoinfecção que ocorre no ciclo de *S. stercoralis*. Em pacientes imunocomprometidos, a autoinfecção pode se intensificar levando ao quadro de hiperinfecção, apresentando alto potencial de letalidade. Entretanto, a estrongiloidíase é pouco conhecida pela população geral e apresenta difícil diagnóstico, o que leva, frequentemente, ao não tratamento. Portanto, esta revisão visa trazer aspectos gerais dessa doença, com a finalidade de contribuir com a literatura acerca da estrongiloidíase.

Palavras-chave: Ciclo de *Strongyloides stercoralis*. Características da estrongiloidíase.

Diagnóstico e tratamento.

1. INTRODUÇÃO

A estrongiloidíase é uma doença causada por *Strongyloides stercoralis* e esporadicamente pela espécie *S. fuelleborni* (SIDDIQUI; BERK, 2001), é subdiagnosticada e tem sido considerada como “the most neglected of the neglected tropical diseases” (a mais negligenciada das doenças tropicais negligenciadas) (OLSEN et al., 2009). As espécies de *Strongyloides* apresentam certo grau de especificidade aos hospedeiros, no entanto, apesar de *S. stercoralis* infectar naturalmente humanos, foi demonstrado que esta espécie pode completar seu ciclo em cães, em condições laboratoriais, e recentemente tem sido relatado infecções humanas associadas à exposição a cães



infetados com *S. stercoralis*, indicando potencial zoonótico para *S. stercoralis* (THAMSBORG et al., 2017).

Estima-se que a prevalência global da estrongiloidíase seja 8,1%, correspondendo a 613,9 milhões de pessoas infectadas, principalmente em regiões subtropicais e tropicais, destacando-se áreas da Ásia, América Latina e África (BUONFRATE et al., 2020). No Brasil, a prevalência da estrongiloidíase é variável, sendo estimado 5,3% na região Norte, 7,9% no Nordeste, 6,6% na região Centro-Oeste, 3,9% na Sudeste e 4,0% na região Sul (PAULA; COSTA-CRUZ, 2011). Vale ressaltar, contudo, que a prevalência dessa infecção é constantemente subestimada, devido à dificuldade de diagnóstico clínico e baixa sensibilidade nos testes laboratoriais. Nesse sentido, estudos soro epidemiológicos, no Brasil, demonstraram positividade de 21,7%, utilizando teste de imunofluorescência, e 29,2%, utilizando teste de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (PAULA; COSTA-CRUZ, 2011).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Ciclo biológico

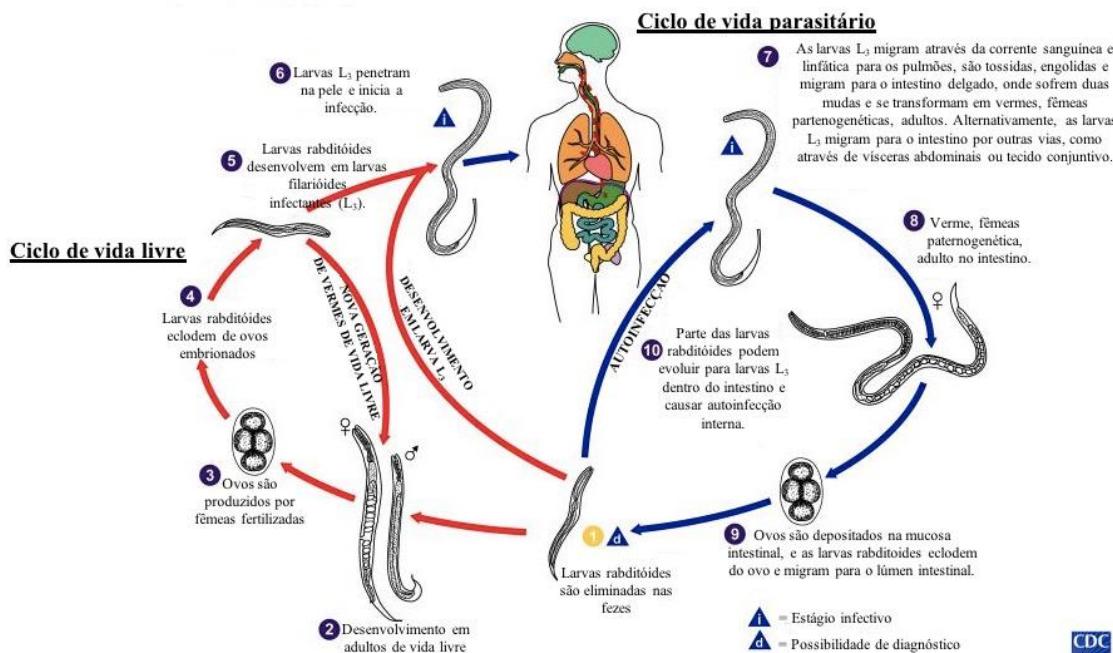
O ciclo de vida do gênero *Strongyloides* apresenta alternância de vida livre e vida parasitária. Durante a fase de vida livre, as larvas rabditóides de primeiro estádio (L_1) eclodem do ovo no ambiente, geralmente solos úmidos, e sofrem quatro mudas, dando origem a machos e fêmeas de vida livre. Os vermes adultos de vida livre reproduzem e originam novas gerações de vida livre e/ou larvas filarióides de terceiro estádio (L_3), que podem infectar um hospedeiro vertebrado e completar seu desenvolvimento. Esse tipo de ciclo é denominado de ciclo heterogônico ou indireto (YAMADA et al., 1991). No ciclo homogônico ou direto não ocorre o ciclo de vida livre, sendo que, ao eclodir do ovo, as larvas L_1 evoluem para larvas L_3 infectantes, que são capazes de penetrar em seus hospedeiros, migrar para o intestino, evoluir para vermes adultos e instalar a infecção (MCKERROW et al., 1990) (Figura 1).

A determinação sexual de *Strongyloides* é influenciada por fatores genéticos, sendo que machos e fêmeas (de vida livre ou parasitária) são diploides. As fêmeas apresentam seis cromossomos, dos quais 2 cromossomos são sexuais ($2n = 6$, XX), enquanto os machos possuem 5 cromossomos, por receberem apenas um dos



cromossomos sexuais ($2n = 5, X0$) (HUNT et al., 2016; KULKARNI et al., 2013). Além disso, a diferenciação entre fêmeas de vida livre e parasitas foi relacionada à diferenças na expressão gênica, que pode ser induzida por fatores ambientais, como temperatura, disponibilidade de nutrientes e resposta imune do hospedeiro (VINEY, 1999). Nesse sentido, foi demonstrado que as larvas de *S. ratti* se desenvolvem preferencialmente em fêmeas de vida livre em ambientes com temperaturas mais altas em relação à temperatura do hospedeiro que a liberou (VINEY, 1996). Também foi visto que algumas espécies de *Strongyloides* aumentam o número de gerações de vida livre após infectarem uma espécie de hospedeiro diferente da sua natural (STREIT, 2008). Recentemente, foi relatado que a produção de ácido dafacronico (DAs), uma classe de hormônios esteroides, e sua ligação ao receptor nuclear (DAF-12) nas larvas do parasito regula a expressão de genes que favorecem ao desenvolvimento das larvas rabditóides de vida livre, enquanto inibe o desenvolvimento de larvas filarióides infectantes (ALBARQI et al., 2016).

Lavras L_3 infectantes de *S. stercoralis*, vindas do ciclo direto ou indireto, infectam seu hospedeiro humano penetrando ativamente na pele ou mucosas. Preferencialmente, através da circulação sanguínea e linfática as larvas L_3 atingem aos alvéolos pulmonares, sobem a árvore brônquica, traqueia e laringe, e são deglutidas, para então atingir o intestino delgado. No ambiente intestinal as larvas L_3 sofrem uma muda para L_4 e outra para fêmeas adultas que vivem alojadas na mucosa intestinal, onde se reproduzem por partenogênese. Os ovos são eliminados na luz do intestino, as larvas L_1 ecodem do ovo e são liberadas para o ambiente, através das fezes, para dar continuidade ao ciclo. Contudo, parte das larvas L_1 evoluem para larvas L_3 infectantes ainda dentro do trato intestinal, essas larvas L_3 podem penetrar na mucosa, acarretando a autoinfecção interna do hospedeiro, o que prolonga o tempo da infecção (GENTA, 2005; GROVE, 1996; GROVE; NORTHERN, 1989). Alternativamente, essas larvas ao penetrarem a pele perianal, podem migrar subcutaneamente e provocar erupção cutânea durante sua movimentação, processo chamado de larva *currrens* (BYARD, 2019) (Figura 1).

Figura 1- Ciclo de vida de *Strongyloides stercoralis*

Fonte: CDC/Alexander J. da Silva, PhD; Melanie Mose, 2002, adaptado pelo autor. Acessado em 14/05/2021. Figura de domínio público disponível em: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=3419>.

2.2. Aspectos imunopatológicos

A estrongiloidíase evolui de forma diferente em cada paciente, podendo ocorrer a cura espontânea ou cronificação da doença. Dos pacientes que apresentam uma infecção crônica, cerca de 50% são assintomáticos (CONCHA; HARRINGTON; ROGERS, 2005), enquanto a outra metade apresenta uma série de sintomas cutâneos ou gastrintestinais pouco específicos (SIDDIQUI; BERK, 2003). Os sintomas cutâneos são caracterizados principalmente por prurido anal e pela presença de erupções na pele conhecidas por larvas *currens*, que são causadas pelas larvas em migração. Já os sintomas gastrintestinais são marcados por dores abdominais, náusea, anorexia, inchaço abdominal, alternância de períodos de constipação e diarreia, má absorção de nutrientes e perda de peso (SIDDIQUI; BERK, 2003). Como as manifestações clínicas intestinais iniciais são parecidas com a de outras doenças, é muito comum o diagnóstico inicial não apontar para a estrongiloidíase, levando o hospedeiro a permanecer infectado por meses ou anos (VADLAMUDI; CHI; KRISHNASWAMY, 2006). Devido à migração das larvas, o órgão extraintestinal mais afetado é o pulmão, sendo acometido pela síndrome de *Loeffler*, que é caracterizada por tosse, expectoração, dificuldade



respiratória, chiado e intenso infiltrado pulmonar, podendo os pacientes apresentarem asma bronquial, bronquite crônica e broncopneumonia. Caso a manifestação pulmonar da estrongiloidíase seja confundida com alguma doença inflamatória do sistema respiratório, e assim tratada com imunossupressores, ocorre agravamento do quadro clínico e possível óbito do paciente (CONCHA; HARRINGTON; ROGERS, 2005).

Em pessoas com sistema imunológico comprometido, como pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), infecção pelo vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1), com desnutrição, com cirrose hepática (devido ao alcoolismo) ou que faz uso de imunossupressores, o processo de autoinfecção não é controlado, culminando na hiperinfecção e disseminação das larvas para todos os órgãos internos, o que leva a óbito em cerca de 83%-87% dos casos (GROVE, 1996; VADLAMUDI; CHI; KRISHNASWAMY, 2006). No caso de pacientes que fazem o uso de imunossupressores, a administração de corticosteroides exógenos ou endógenos leva a produção de substâncias, pelo hospedeiro, semelhantes a ecdiesteróide, hormônio de nematódeo que induz a transformação das larvas rabditóides para larvas filarióides infectantes, aumentando assim o número de vermes. Uma vez que ocorre a hiperinfecção, a suspensão dos esteroides é insuficiente para conter o crescimento populacional (CHITWOOD, 1999; VADLAMUDI; CHI; KRISHNASWAMY, 2006). Há relatos, ainda, de transmissão de *S. stercoralis* por transplante de órgão, com quadro de hiperinfecção no receptor do órgão, uma vez que após o transplante é necessário fazer uso de imunossupressores (PATEL et al., 2008). Desta forma, o controle da estrongiloidíase humana está diretamente associado à capacidade do hospedeiro de montar uma resposta imunológica protetora. De fato, a prevalência da estrongiloidíase geralmente é maior em imunocomprometidos em relação à população geral, no Brasil, por exemplo, a prevalência da infecção por *S. stercoralis* sobe de 5,5% na população geral para 11,8% em imunossuprimidos (PAULA; COSTA-CRUZ, 2011).

Nematódeos do gênero *Strongyloides*, assim como a maioria dos helmintos parasitos, induz no hospedeiro uma resposta imune do tipo 2, que é caracterizada pela diferenciação de linfócitos T *helper* do tipo 2 (Th2) que produzem interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-9 e IL-13, resultando em diferenciação e ativação de eosinófilos, mastócitos e macrófagos alternativamente ativados (AAM), aumento da produção de IgE e IgG4 e da produção de muco pelas células caliciformes da mucosa intestinal. Essas alterações



auxiliam na eliminação do parasito e na renovação do epitélio intestinal (JENKINS; ALLEN, 2010; NEGRÃO-CORRÊA et al., 2006; ONAH; NAWA, 2000; URBAN et al., 1992). Na estrongiloidíase humana, pacientes co-infectados por HTLV-1, vírus que promove uma alta produção de IFN-γ e desvio da resposta imune para o tipo Th1, apresentam aumento da carga parasitária e disseminação do nematódeo, o que coincide com a redução na produção de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE, demonstrando assim o papel da resposta do tipo Th2 na defesa contra *S. stercoralis* (PORTO et al., 2001, 2002).

2.3. Diagnóstico e tratamento

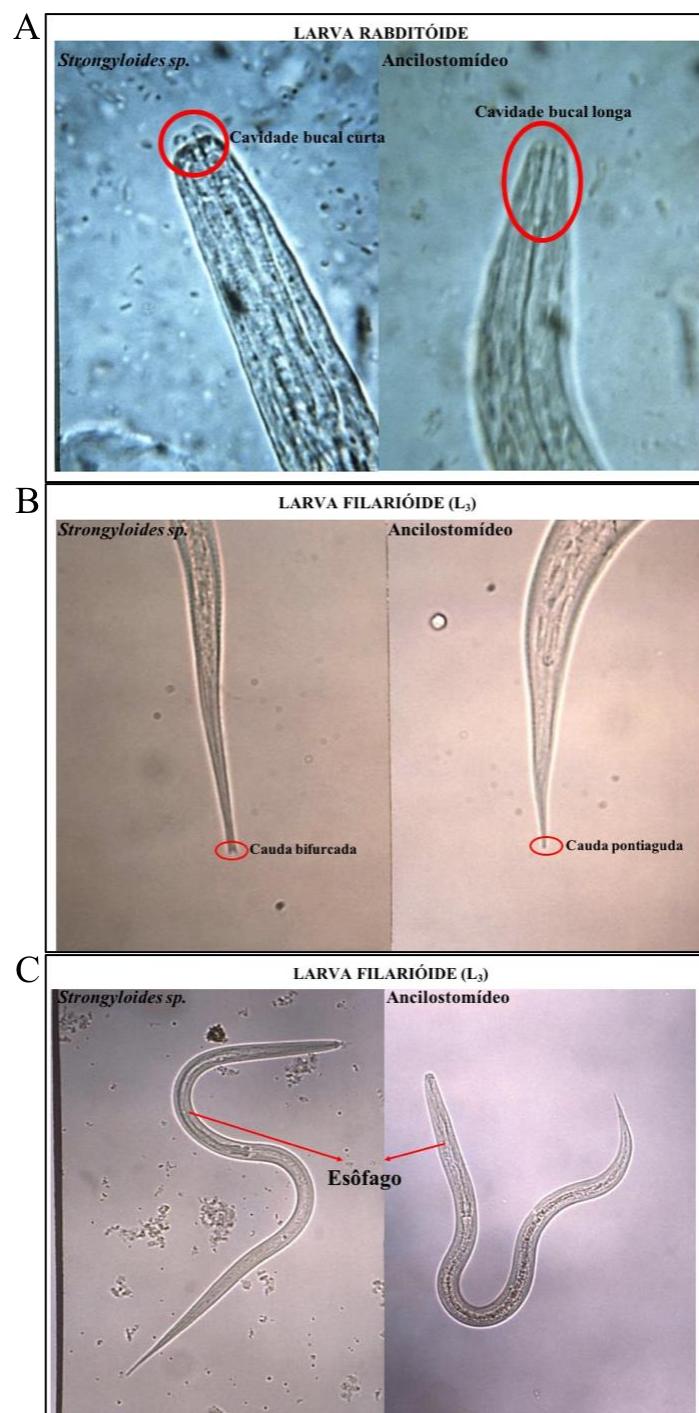
A estrongiloidíase é uma doença de difícil diagnóstico, principalmente o diagnóstico clínico, uma vez que os sintomas são comuns a outras parasitoses e a outras doenças gastrointestinais, como a retocolite ulcerativa (RCU). De modo geral, a RCU é tratada com imunossupressores de largo espectro, o que no caso da estrongiloidíase acarreta piora da infecção e risco de óbito (HASHIBA et al., 2021). Portanto, devido à dificuldade de diagnóstico clínico, exames laboratoriais imunológicos e parasitológicos devem ser realizados com mais frequência. O principal teste imunológico utilizado é o teste imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*), que detecta anticorpos, como IgG, IgA, IgM e IgE, reativos a抗ígenos do parasito no soro do paciente. Os抗ígenos, utilizados nesse teste, podem ser extrato de larvas de *S. stercoralis*, ou extrato de larvas de outras espécies de *Strongyloides*, ou proteína recombinante de larva desse parasito. Os testes imunológicos podem exibir baixa especificidade, apresentando reação cruzada com outras helmintoses, no entanto, alguns trabalhos têm demonstrado aumento na acurácia desses testes (BISOFFI et al., 2014) (TEIXEIRA et al., 2016).

Os exames parasitológicos são baseados na procura e identificação de larvas de *S. stercoralis* nas fezes, sendo a técnica de Baermann-Moraes, cultura em papel de filtro (método de Harada-Mori), cultura em placa de ágar (CPA), Three Fecal Test (TF-Test) e técnica de formol-éter (TEIXEIRA et al., 2016) os exames mais recomendados para o diagnóstico da estrongiloidíase. Desses testes, a técnica de Baermann-Moraes é tradicionalmente a mais utilizada e consiste em embrulhar as fezes frescas não fixadas em gaze, coloca-las em um funil de vidro para que fiquem em contato com água aquecida a 40-45°C durante 1 h para que as larvas migrem para o meio líquido por



termotropismo (MORAES, 1948). Alternativamente à técnica de Baermann-Moraes, o método de Rugai (RUGAI; MATTOS; BRISOLA, 1954), que consiste em utilizar cálices de sedimentação com água aquecida a 40-45°C, é utilizada. O *pellet* é então recolhido — tanto na técnica de Baermann-Moraes quanto Rugai — ressuspensionado, colocado sobre uma lâmina e examinado em microscópio óptico (ampliação de 40 X para detecção e ampliação de 100 - 400 x para confirmação de espécies). A diferenciação das larvas de *Strongyloides* e de ancilostomídeo é feita baseada em características morfológicas. As larvas L₁ de *S. stercoralis* possuem aproximadamente 180 - 380 µm de comprimento, vestíbulo bucal curto, primórdio genital bem evidente e extremidade posterior pontiaguda, enquanto as larvas L₁ de ancilostomídeo possuem vestíbulo bucal longo e primórdio genital pequeno e pouco nítido (YAP et al., 2012). Entretanto, em algumas situações as larvas coletadas são filarióides, L₃, e a distinção também é feita baseada em diferenças morfológicas. Nesse sentido, as L₃ *S. stercoralis* apresentam esôfago com comprimento equivalente à metade do comprimento do corpo e cauda bifurcada, ao passo que as larvas L₃ de ancilostomídeo apresentam esôfago mais curto (1/4 do comprimento do corpo) e cauda pontiaguda (INÊS et al., 2011) (Figura 2).

Figura 2 - Diferenças morfológicas entre *Strongyloides* sp. e ancilostomídeo utilizadas no diagnóstico diferencial



Fotomicrografias com ampliação de 500X em A e B, e 128X em C.

Fonte: (A) CDC/Dr. Mae Melvin, 1982; (B) CDC/Dr. Mae Melvin, 1980; (C) CDC/Dr. Mae Melvin, 1980, adaptado pelo autor. Acessado em 14/05/2021. Figuras de domínio público disponíveis em:

- (A) <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=5206>;
- (B) <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=5221>;
- (C) <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=5222>.



Na cultura em papel de filtro, as fezes recentemente eliminadas devem ser esfregadas em tiras de papel filtro, que serão colocadas em tubos contendo uma pequena quantidade de água, de maneira que as fezes não fiquem em contato com a água. Os tubos devem ser incubados a 30°C, por 24 a 48h, na posição vertical para permitir que as larvas migrem para a água (MARTÍN-RABADÁN et al., 1999). Já na técnica de formol-éter, o conteúdo fecal é diluído em formalina (10%), filtrado, transferido para um tubo cônico no qual é adicionado éter, e o tubo é então centrifugado para concentração dos parasitos (ALLEN; RIDLEY, 1970). Mais recentemente, tem-se utilizado o TF-Test para o diagnóstico da estrongiloidíase e outras parasitose. Esse teste consiste em um kit comercial que inclui três tubos de coleta contendo formalina tamponada e um tubo cônico com sistema contendo duas malhas de 400 µm para filtragem, além de malhas de 200 µm para centrifugação que concentra o parasito (CARVALHO et al., 2012).

Dos métodos de diagnósticos parasitológicos, a CPA tem se mostrado o mais sensível para o diagnóstico de *S. stercoralis* (INÊS et al., 2011; KOBAYASHI et al., 1996). Esse método consiste em colocar pequena quantidade de fezes frescas em placa de Petri de plástico estéril contendo ágar e nutrientes. As larvas, se presentes nas fezes, migram pela placa e as bactérias aderidas em suas superfícies criam colônias, deixando, assim, um rastro visível. Vale ressaltar que é necessário vedar a placa para que as larvas não migrem para fora dela. As placas devem ser incubadas a 25–28 °C, por uma semana, e precisam ser avaliadas diariamente, e se for observado rastros, elas devem ser examinadas em microscópio para a confirmação da presença de larva e sua identificação (ARAKAKI et al., 1990).

Vale salientar que o exame parasitológico pode reportar um falso negativo, pois, não é todos os dias que o paciente infectado libera larvas nas fezes, principalmente pacientes com baixa carga, logo é recomendado realizar o exame em três dias diferentes. Uma vez que é detectada infecção por *S. stercoralis*, o paciente deve ser tratado. O tratamento recomendado pelo ministério da saúde brasileiro é: uso oral da Cambendazol, ou Tiabendazol, ou Ivermectina, ou Albendazol. No caso de pacientes imunocomprometidos e com hiperinfecção, pode ser necessário o aumento da dose e prolongamento da medicação, sendo a Ivermectina a droga mais recomendada para esses casos. É indicado repetir o exame laboratorial após 7, 14 e 21 dias após o tratamento devido às larvas em migração (MSB, 2010).



3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a estrongiloidíase ser hiperendêmica no Brasil, grande parte da população desconhece esta infecção, além disso, há poucos trabalhos epidemiológicos avaliando a sua prevalência no território brasileiro, que é subestimada devido à dificuldade de diagnóstico. Ademais, mesmo sendo potencialmente letal em pacientes imunocomprometidos, são escassos estudos que relacionem a prevalência da infecção por *S. stercoralis*, ou outras helmintoses, em pacientes com doenças imunes, bem como pacientes transplantados ou que fazem uso de imunossupressores. Sendo assim, é necessário que órgãos competentes criem mais diretrizes de manejo das principais parasitoses encontradas no Brasil nesses pacientes, para que medidas mais minuciosas de controle sejam implementadas na clínica médica.

REFERÊNCIAS

- ALBARQI, M. M. Y. et al. Regulation of Life Cycle Checkpoints and Developmental Activation of Infective Larvae in *Strongyloides stercoralis* by Dafachronic Acid. **PLoS Pathogens**, v. 12, n. 1, p. 1–20, 2016.
- ALLEN, A. V; RIDLEY, D. S. Further observations on the formol-ether concentration technique for faecal parasites. **Journal of Clinical Pathology**, v. 23, n. 6, p. 545–546, 1 Sep. 1970.
- ARAKAKI, T. et al. Efficacy of agar-plate culture in detection of *Strongyloides stercoralis* infection. **The Journal of parasitology**, v. 76, n. 3, p. 425–8, Jun. 1990.
- BISOFFI, Z. et al. Diagnostic Accuracy of Five Serologic Tests for *Strongyloides stercoralis* Infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 1, p. e2640, 9 Jan. 2014.
- BUONFRATE, D. et al. The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. **Pathogens (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 6, 13 Jun. 2020.
- BYARD, R. W. Lethal strongyloidiasis – Diagnostic and forensic issues. **Journal of Forensic and Legal Medicine**, v. 62, n. January, p. 103–106, 2019.
- CARVALHO, G. L. X. DE et al. A comparative study of the TF-Test®, Kato-Katz, Hoffman-Pons-Janer, Willis and Baermann-Moraes coprologic methods for the detection of human parasitosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 1, p. 80–84, Feb. 2012.
- CHITWOOD, D. J. Biochemistry and Function of Nematode Steroids. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 34, n. 4, p. 273–284, 29 Jan. 1999.



- CONCHA, R.; HARRINGTON, W.; ROGERS, A. I. Intestinal Strongyloidiasis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 39, n. 3, p. 203–211, Mar. 2005.
- GENTA, R. Strongyloidiasis. In: GUERRANT, R. (Ed.). **Tropical Infectious Diseases**. [s.l.] Philadelphia: Elsevier, 2005. p. 1274–1282.
- GROVE, D. I. Human Strongyloidiasis. In: [s.l: s.n.]. p. 251–309.
- GROVE, D. I.; NORTHERN, C. Dissociation of the protective immune response in the mouse to *Strongyloides ratti*. **Journal of Helminthology**, v. 63, n. 4, p. 307–314, 5 Dec. 1989.
- HASHIBA, Y. et al. Strongyloides stercoralis colitis in a patient positive for human T-cell leukaemia virus with rheumatoid arthritis during an anti-rheumatic therapy: a case report. **Modern Rheumatology Case Reports**, v. 5, n. 1, p. 16–21, 2 Jan. 2021.
- HUNT, V. L. et al. The genomic basis of parasitism in the *Strongyloides* clade of nematodes. **Nature Genetics**, v. 48, n. 3, p. 299–307, 1 Mar. 2016.
- INÊS, E. DE J. et al. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. **Acta Tropica**, v. 120, n. 3, p. 206–210, Dec. 2011.
- JENKINS, S. J.; ALLEN, J. E. Similarity and Diversity in Macrophage Activation by Nematodes, Trematodes, and Cestodes. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2010, p. 1–14, 2010.
- KOBAYASHI, J. et al. Studies on prevalence of *Strongyloides* infection in Holambra and Maceió, Brazil, by the agar plate faecal culture method. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 38, n. 4, p. 279–284, Aug. 1996.
- KULKARNI, A. et al. Parastrongyloides trichosuri suggests that XX/XO sex determination is ancestral in Strongyloididae (Nematoda). **Parasitology**, v. 140, n. 14, p. 1822–1830, 19 Dec. 2013.
- MARTÍN-RABADÁN, P. et al. Strongyloidiasis: The Harada-Mori test revisited. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 5, n. 6, p. 374–376, 1999.
- MCKERROW, J. H. et al. *Strongyloides stercoralis*: Identification of a protease that facilitates penetration of skin by the infective larvae. **Experimental Parasitology**, v. 70, n. 2, p. 134–143, Feb. 1990.
- MORAES, R. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da Estrongiloidise no Brasil. **Revista do Serviço Especial de Saúde Pública no Brasil**, v. 1, p. 507–624, 1948.
- MSB, M. DA S. B. Doenças infecciosas e parasitárias. **Ministério da Saúde**, v. 8º edição, p. 192, 2010.



- NEGRÃO-CORRÊA, D. et al. Expression of IL-4 receptor on non-bone marrow-derived cells is necessary for the timely elimination of *Strongyloides venezuelensis* in mice, but not for intestinal IL-4 production. **International Journal for Parasitology**, v. 36, n. 10–11, p. 1185–1195, Sep. 2006.
- OLSEN, A. et al. Strongyloidiasis – the most neglected of the neglected tropical diseases? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 10, p. 967–972, Oct. 2009.
- ONAH, D. N.; NAWA, Y. Mucosal immunity against parasitic gastrointestinal nematodes. **The Korean journal of parasitology**, v. 38, n. 4, p. 209–236, 2000.
- PATEL, G. et al. Strongyloides hyperinfection syndrome after intestinal transplantation. **Transplant Infectious Disease**, v. 10, n. 2, p. 137–141, Apr. 2008.
- PAULA, F. M.; COSTA-CRUZ, J. M. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. **Parasitology**, v. 138, n. 11, p. 1331–1340, 3 Sep. 2011.
- PORTO, A. F. et al. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. **Parasite Immunology**, v. 23, n. 9, p. 503–507, Sep. 2001.
- PORTO, M. A. F. et al. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o HTLV-1 e a estrongiloidíase Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. **Revista da Sociedade Brasileira de medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 641–649, 2002.
- RUGAI, E.; MATTOS, T.; BRISOLA, A. P. [A new technic for the isolation of nematode larvae from feces; modification of Baermann's method]. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 14, n. 1, p. 5–8, 1954.
- SIDDIQUI, A. A.; BERK, S. Strongyloidiasis. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, v. 5, p. 283–289, 2003.
- SIDDIQUI, A. A.; BERK, S. L. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 7, p. 1040–1047, Oct. 2001.
- STREIT, A. Reproduction in *Strongyloides* (Nematoda): a life between sex and parthenogenesis. **Parasitology**, v. 135, n. 3, p. 285–294, 13 Mar. 2008.
- TEIXEIRA, M. C. A. et al. Strongyloides stercoralis Infection in Alcoholic Patients. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 1–11, 2016.
- THAMSBORG, S. M. et al. Strongyloides spp. infections of veterinary importance. **Parasitology**, v. 144, n. 3, p. 274–284, 4 Mar. 2017.
- URBAN, J. F. et al. The Importance of Th2 Cytokines in Protective Immunity to Nematodes. **Immunological Reviews**, v. 127, n. 1, p. 205–220, Jun. 1992.



VADLAMUDI, R. S.; CHI, D. S.; KRISHNASWAMY, G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. **Clinical and Molecular Allergy**, v. 4, n. 1, p. 8, 30 Dec. 2006.

VINEY, M. Developmental switching in the parasitic nematode *Strongyloides ratti*. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 263, n. 1367, p. 201–208, 22 Feb. 1996.

VINEY, M. . Exploiting the Life Cycle of *Strongyloides ratti*. **Parasitology Today**, v. 15, n. 6, p. 231–235, Jun. 1999.

YAMADA, M. et al. Species-specific differences in heterogonic development of serially transferred free-living generations of *Strongyloides planiceps* and *Strongyloides stercoralis*. **The Journal of parasitology**, v. 77, n. 4, p. 592–4, Aug. 1991.

YAP, P. et al. Determining Soil-transmitted Helminth Infection Status and Physical Fitness of School-aged Children. **Journal of Visualized Experiments**, n. 66, 22 Aug. 2012.



CAPÍTULO XVI

INCIDÊNCIA DE PARASITOSES INTESTINAIS EM UMA COMUNIDADE CARENTE NO MUNICÍPIO DE ARACAJU – SERGIPE

Alexrangel Henrique Cruz Santos ¹

Thayane Santos Siqueira ²

Ariel Celestino Oliveira ³

Mariana do Rosário Souza ⁴

Luciene Barbosa ⁵

¹ Mestre em Biologia Parasitária, Universidade Federal de Sergipe. UFS

² Mestre em Biologia Parasitária, Universidade Federal de Sergipe. UFS

³ Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe. UFS

⁴ Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe. UFS

⁵ Professora adjunta do Departamento de Parasitologia do Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe. UFS

RESUMO

O parasitismo intestinal, contribui significativamente para a mortalidade e morbidade nutricional em todo mundo, principalmente em países subdesenvolvidos, tornando-se assim, um problema de saúde pública. O objetivo desse estudo foi descrever a incidência de parasitoses intestinais em relação ao gênero e faixa etária de crianças, jovens e adultos residentes em comunidade carente no município de Aracaju – Se. Trata-se de um estudo descritivo de intervenção educativa realizada com moradores de uma comunidade carente no bairro Coroa do Meio, na cidade de Aracaju, estado de Sergipe. Neste estudo, foram coletadas 30 amostras que foram analisadas pelo método de Ritchie, após a obtenção dos resultados realizou – se a atividade de educação em saúde na comunidade através de palestras educativas. Em relação a análise dos resultados, das 30 amostras coletadas, 22 apresentaram positividade para algum tipo de parasitose, as mais comuns foram: *Giardia lamblia*, *Endolimax nana*, *Entamoeba coli*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Iodamoeba butschlii*. A partir dos resultados, pode-se afirmar que, o gênero feminino apresentou uma maior prevalência de casos positivos em relação ao gênero masculino, sendo a faixa etária de 7 a 12 anos a mais afetada.

Palavras-chave: Educação em saúde. Saúde pública. Parasitoses. Epidemiologia.

1. INTRODUÇÃO

Define-se por infecção parasitária, a penetração e desenvolvimento, ou multiplicação, de um agente infeccioso em um determinado hospedeiro (FERREIRA et. al.; 2006), a maioria destas infecções, costuma ser adquirida por via oral através da contaminação fecal da água e dos alimentos (BOEIRA et. al.; 2010) ou pela penetração



na pele, e são causados principalmente pelos filos: Protozoa, Platelminthes e Nematoda. (ANDRADE et. al.; 2010). Sendo assim, parasitismo é toda relação ecológica, desenvolvida entre indivíduos de espécies diferentes, em que se observa, além de associação íntima e duradoura, uma dependência metabólica de grau variável (REY, 2011). Segundo o Ministério da Saúde (2005), parasitismo é uma associação entre seres vivos com unilateralidade de benefícios, sendo o hospedeiro um dos associados e o prejudicado na associação, pois fornece o alimento e o abrigo ao parasita.

O parasitismo intestinal embora seja um problema muitas vezes negligenciado pelos órgãos responsáveis, por apresentarem manifestações inespecíficas, contribuem para o aumento da mortalidade e morbidade nutricional em todo mundo, principalmente em países subdesenvolvidos, se tornando assim, um problema de saúde pública (NEVES et. al.; 2011). As doenças parasitárias estão associadas a baixas condições socioeconômicas, há grandes prevalências de casos em regiões com dificuldade de saneamento básico onde, os principais acometidos são as crianças e os adolescentes (FERREIRA et. al.; 2005).

O controle das parasitoses limita-se, frequentemente, à implantação de medidas isoladas de saneamento básico, educação sanitária entre outras, as quais não são suficientes para barrar sua transmissão, essas medidas exigem uma associação de estratégias que incluem necessariamente o saneamento ambiental, o tratamento dos infectados e o primordial, a conscientização dos indivíduos (FALAVIGNA et. al.; 1997).

A falta de informação, a precariedade social e econômica tem contribuído de forma contundente para o progresso das parasitoses no Brasil. Com base nas informações supracitadas, esse trabalho tem como objetivo descrever a incidência das parasitoses intestinais de crianças, jovens e adultos residentes em comunidade carente no município de Aracaju/Se.

2. MÉTODOS

2.1. Tipo de Estudo

Este trabalho foi desenvolvido entre os meses de agosto de 2015 a maio de 2016, tratava-se de um estudo descritivo, de intervenção educativa realizada com moradores de uma comunidade no bairro Coroa do Meio na cidade de Aracaju no estado de Sergipe,



foram coletadas 30 amostras que foram analisadas pelo método de Ritchie e a partir dos resultados direcionou-se o processo de educação em saúde da comunidade através de palestras educativas.

2.2. Cenário da pesquisa

O Instituto de Cultura Espírita, ICE, atua junto à comunidade do Bairro Coroa do Meio, em Aracaju-SE, há 26 anos, desenvolvendo atividades em cinco linhas básicas de ação: estudos evangélico-doutrinários, assistência espiritual, palestras públicas de divulgação e esclarecimento, serviços de assistência social e atividades de evangelização. Do convívio mais íntimo com a comunidade e da observação *in loco* da dura realidade sócio - econômica, nasceu à imperiosa necessidade de aliar-se o discurso de cunho evangélico à prática da caridade, em benefício da melhoria das condições de vida dos seres humanos daquele espaço geográfico. Atualmente, acolhe cerca de 70 crianças e adolescentes e 30 mães.

O início do trabalho foi marcado por uma reunião com as mães que frequentam o ICE, onde elas receberam esclarecimentos sobre os objetivos e métodos a serem aplicados na presente pesquisa. Além disso, foi solicitado o aceite de participação voluntária, de seus filhos, por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1). Algumas pediram para participar da pesquisa. O presente trabalho foi encaminhado e aprovado pelo comitê de ética.

2.3. Procedimentos para a coleta de dados

Foram distribuídos frascos coletores de amostras fecais, contendo o líquido conservante, etiqueta de identificação e instruções de como coletar. Após o recolhimento do material, para o processamento foi utilizado o método de Ritchie (formol-éter), um método qualitativo utilizado para a pesquisa de cistos de protozoários, ovos e larvas de helmintos. O material coletado foi encaminhado ao Laboratório de Entomologia e Parasitologia Tropical (LEPaT), situado no Departamento de Morfologia do CCBS (Centro de Ciências Biológicas e da Saúde) da Universidade Federal de Sergipe. O referido método consiste em: após a coleta das fezes no líquido conservante, homogeneizar bem. Filtrar em gaze dobrada em 4. Transferir 1 a 2 ml para um tubo cônico e adicionar 4 a 5 ml de éter sulfúrico. Centrifugar a 1.500 rpm por 1 minuto. Inverter o tubo para desprezar o sobrenadante (3 camadas superiores: éter, gordura



com detritos e formol a 10%). Juntar ao sedimento uma gota de lugol, agitar e recolher uma parcela do mesmo examinando ao microscópio entre lâmina e lamínula. Todo o material foi examinado duas vezes. (ROCHA e MELLO, 2011).

Palestras educativas foram ministradas sobre medidas de profilaxia, sintomatologia, transmissão e vários outros fatores, todos ligados às principais parasitoses que albergam os participantes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Participaram desse estudo 55 pessoas, contudo destas apenas 30 entregaram as amostras de fezes para análise, Das 30 amostras, 05 eram de genitoras e 25 de crianças. Desse total, 08 (27 %) eram do gênero masculino e 22 (73 %) do gênero feminino.

Quanto à frequência de amostras positivas de acordo com a faixa etária em relação aos gêneros, durante o estudo, verifica-se que nas faixas etária de 7 a 12 anos do gênero feminino encontram – se a maior frequência 10 amostras (68%). Na faixa de 13 a 18 anos, 1 amostra (9%), e por fim, apresentando um maior resultado em relação a faixa etária anterior, a faixa etária acima de 18 anos, somando 5 amostras (23%) (Gráfico 2). Com relação ao gênero masculino, na faixa etária de 7 até 12 anos, apresentando 5 amostras positivas (87%), na faixa etária acima de 18 anos, foi recolhida apenas uma única amostra positiva, (13%) (Gráfico 3). Com esses resultados, torna-se explícito que nos dois gêneros, foi possível observar uma maior quantidade de amostras positivas na faixa etária de 7 a 12 anos.

Pinheiro (2011), expressa um resultado diferente, o estudo teve como objetivo conhecer a prevalência das infecções por parasitas em crianças residentes de Salvador, Bahia. Para tal pesquisa, foram coletadas 1.131 amostras positivas de 66,1%, onde 70,1% pertencentes ao gênero masculino e 62,1 % para o gênero feminino. Os resultados citados acima explanam o oposto dos nossos resultados, sendo que, foram observados, que a maioria das amostras infectadas pertencia ao gênero feminino.

Gráfico 1: Porcentagem de casos positivos do gênero feminino de acordo com a faixa etária de crianças, jovens e adultos da evangelização, ICE em Aracaju/Se, 2016

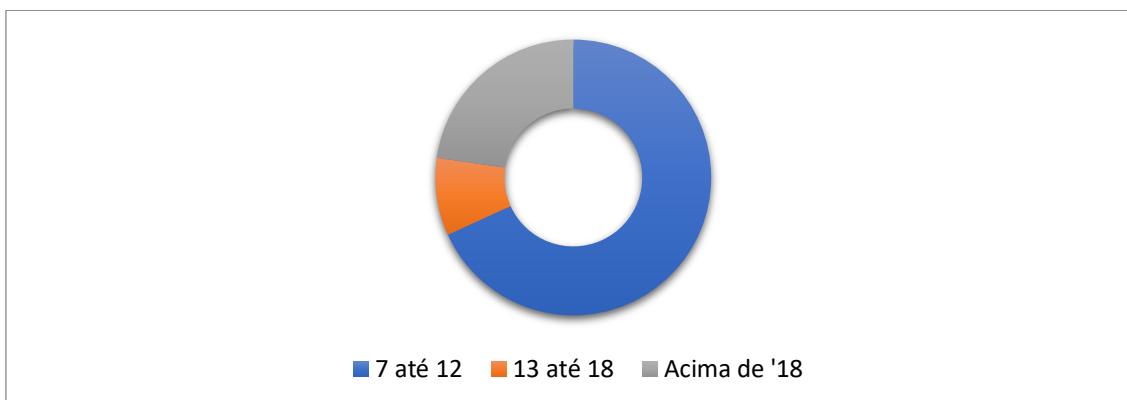
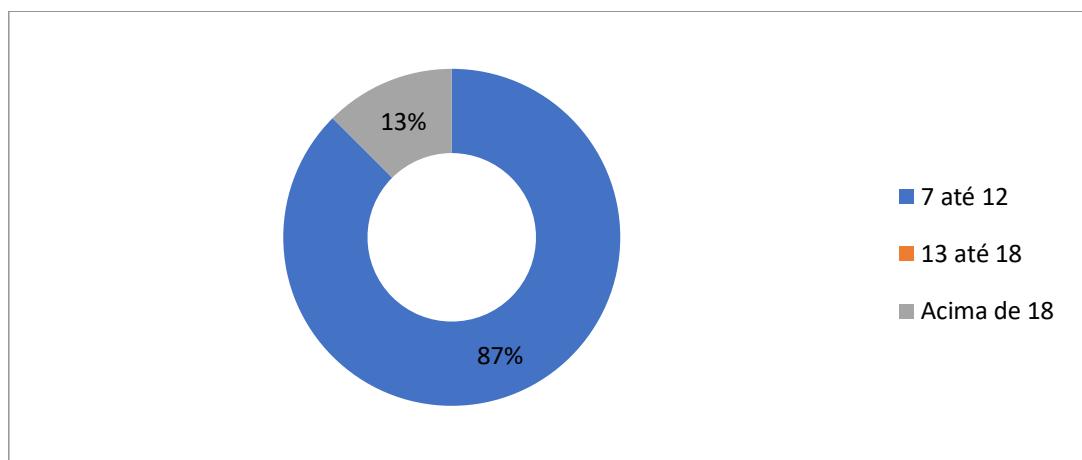


Gráfico 2: Porcentagem de casos positivos do gênero masculino de acordo com a faixa etária de crianças, jovens e adultos da evangelização, ICE em Aracaju/Se, 2016

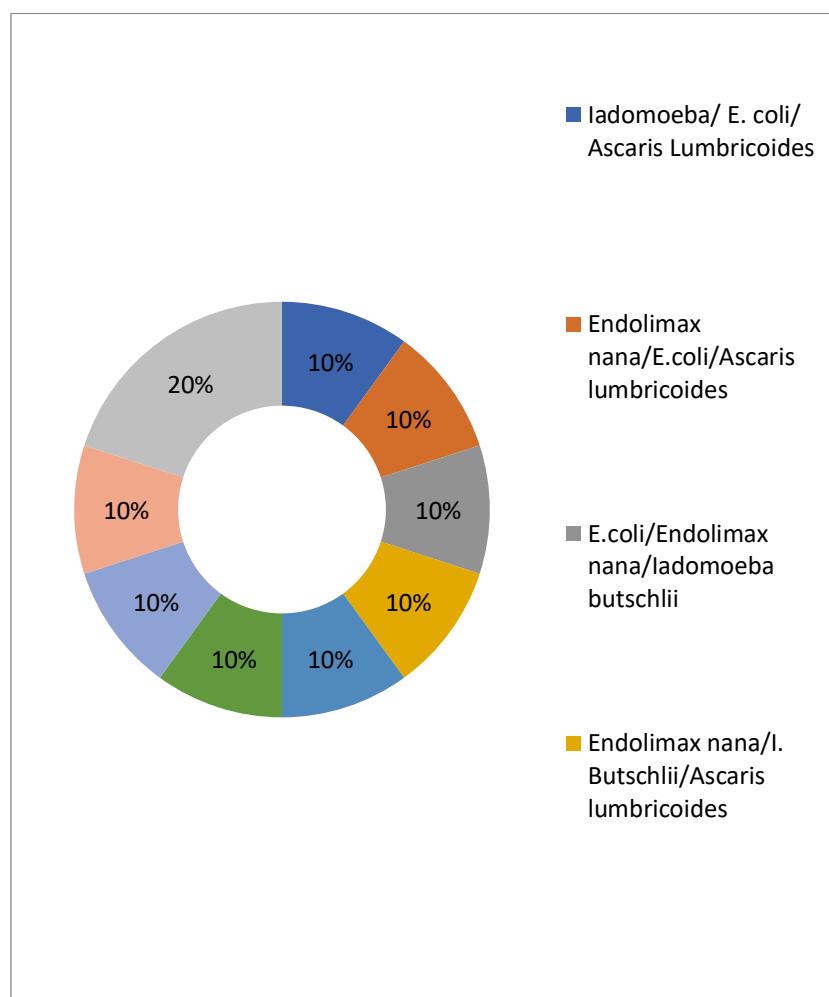


Das 30 amostras analisadas, 22 (76%) apresentaram algum tipo de parasito, ou seja, estavam positivas e 08 (24%) apresentaram resultado negativo (Tabela 1) um dos meios que poderia explicar esse resultado, é que a maioria dos participantes tem como local disponível para as suas brincadeiras as ruas, muitas vezes desprovidas de saneamento básico. Provavelmente, estes ambientes encontram-se contaminados por ovos e larvas de helmintos e protozoários intestinais, devido à disposição inadequada de excretas humana e esgotos sanitários, contribuindo dessa maneira para a disseminação dos parasitas. Gomes et al, (2011), expõe em seu estudo que das 33 amostras analisadas, 20 (61%) mostraram-se negativas e 13 (39%) mostraram-se positivas divergindo do nosso estudo.

Tabela 1: Distribuição da frequência de enteroparasitos encontrados nos exames de fezes de crianças, jovens e adultos da evangelização do ICE.

| Resultado do Exame | Frequência Absoluta | Frequência Relativa |
|--------------------|---------------------|---------------------|
| Positivo | 22 | 76 |
| Negativo | 08 | 24 |
| Total | 30 | 100 |

Gráfico 3: Associação de espécies encontrados em amostras dos participantes poliparasitados, da evangelização, ICE, em Aracaju/Se, 2016.





Como forma de contribuição com a comunidade participante desse estudo, foi realizada uma atividade educativa, na qual foram abordados os seguintes temas: Ascaridíase, Giardíase, Tricuríase, Enterobíase, Amebíse e todos os meios de contaminação e profilaxia. Para o aumento da sensibilização dos participantes e fixação dos conteúdos abordados, foi desenvolvida uma gincana onde, foram feitas perguntas relacionada à ação educativa apresentada, todos os envolvidos foram participativos mediante as perguntas, e no fim da ‘disputa’ já que os dividimos em dois grupos, por uma diferença de apenas 1 ponto, uma equipe saiu como vencedora, sendo que como foi dito pelos próprios participantes, todos ganharam, pois aprenderam ali como cuidar da sua saúde e dos seus familiares.

Vale ressaltar, que para a total eficácia dos resultados através da educação em saúde, todos os envolvidos precisam estar engajados com a causa, embora o ICE possua uma ótima organização, a participação das crianças e dos adultos não foi muito evidente, isso ficou claro quando 25 participantes não entregaram as fezes para serem analisadas, muitas por vergonha e outras por preguiça de levar e mesmo por esquecimento. Já com relação à participação no desenvolvimento das ações educativas (palestras), os envolvidos demonstraram bastante interesse e participação, deixando evidentes as experiências e observações vivenciadas no cotidiano enriquecendo assim, os exemplos de profilaxia

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos no presente trabalho, pode – se concluir, que amostras positivas para helmintos e protozoários, são indicadores de baixas condições de higiene, acredita – se que, a positividade nas amostras para esses enteroparasitas, demonstra a falta de conhecimento, esclarecimento e sensibilização por parte da comunidade.

Desta forma, torna – se primordial o desenvolvimento contínuo de ações educativas já que sabemos que para a maior eficácia dos resultados, é de extrema necessidade que essas ações não sejam um evento isolado e sem continuidade e sim, que se tornem ações continuadas e paralelas podendo assim, aumentar ainda mais a sensibilização e conhecimento da comunidade e de todos os integrantes que a compõem.



A partir da interação dos participantes na ação educativa, pode afirmar que, palestras educativas contribuem para maior disseminação dos conhecimentos. Vale salientar também, que todos os pesquisados que apresentaram resultados positivos em suas amostras, foram auxiliados e encaminhados para uma unidade de saúde básica para submeterem aos possíveis tratamentos

REFERÊNCIAS

- ALVES, K. L; SOARES, R. P; DIAS, L. J. S; PRATAVIEIRA, T. R. S; FERRO, M. M; CORRÊA, C. R. A; LISBOA, H. C. F; GOULART, L. S. Enteroparassitismo e características socioambientais de crianças de uma creche de Mato Grosso. **Rev. Bras. Pesq. Saúde, Vitória**, 2013.
- ANDRADE, E. C; LEITE, I. C.G; RODRIGUES, V. O; CESCA, M. G. Parasitoses intestinais: Uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Rev. APS, Juiz de Fora**, v. 13, n. 2, 2010.
- BARBOSA, L. A; SAMPAIO, A. L. A; MELO, A. L. A; MACEDO, A. P. N; MACHADO, M. F. A. S. Educação em Saúde como instrumento na prevenção de parasitoses. **RBPS, Fortaleza**, 2009.
- BELO, V. S; OLIVEIRA, R. B; FERNANDES, P. C; NASCIMENTO, B. W. L; FERNANDES, F. V; CASTRO, C. L. F; SANTOS, W. B; SILVA, E. S. Fatores associados à ocorrência de parasitos intestinais em uma população de crianças e adolescentes. **Rev. Paul. Pediatr** 2012.
- BESEN, C. B; NETTO, M. S; ROS, M. A; SILVA, F. W; SILVA; C. G, PIRES, M. F. **A Estratégia Saúde da Família como Objeto de Educação em Saúde**. Saúde e Sociedade v.16, 2007.
- BELLOTO, M. V. T; JUNIOR, J. E. S; MACEDO, E. A; PONCE, A; GALISTEU, K. J; CASTRO, E; TAUYR, L.V; ROSSIT, A. R. B; MACHADO, R. L. D. Enteroparasitose numa população de escolares da rede pública de ensino do município de Mirassol, São Paulo, Brasil. **Rev. Pan-Amaz Saúde**, 2011.
- BOEIRA, V. L; GONÇALVES, P. A. R. R; MORAIS, F. G; SCHAEEDLER, V. M. Educação em saúde como instrumento de controle de parasitoses intestinais em crianças. **Revista Varia Scientia v.09, n.15**. 2010.
- BRASIL. Ministério da Educação e do Desporto. Secretaria da Educação Fundamental. **Referenciais Curriculares Nacionais para a Educação Infantil**. Brasília, 1997. **Parâmetros Curriculares Nacionais**. Brasília, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano nacional de vigilância e controle das enteroparasitoses**. Brasília – DF. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2005.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Caderno de Diretrizes, Objetivos, Metas e Indicadores: 2013 – 2015. Departamento de Articulação Interfederativa. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <156 p. <http://portalweb04.saude.gov.br/sispacto/Caderno.pdf>

CANTUÁRIA, F. D; COCCO, J; BENTO, R. R. L; RIBEIRO, F. Avaliação de parasitos intestinais em escolares do ensino fundamental no município de Coração de Jesus em Minas Gerais, 2011. **RBAC**. 2011.

CARDOSO, A. C. A. **Educação em saúde no combate às parasitoses**. Programa Especial de Inclusão em Iniciação Científica – PIIC POSGRAP/PROEST/UFS- 2012.



CAPÍTULO XVII

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA NO CONTEXTO BRASILEIRO

Maria Fernanda Santos Silva ¹
Giovana Nogueira Brito ¹
Dálila Ferrão da Silva ¹
Natalie Bertelis Merlini ²
Paulo Fernandes Marcusso ³

¹ Graduanda do curso de Medicina Veterinária. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

² Professora da Universidade Paranaense - UNIPAR, Campus Umuarama

³ Professor Adjunto do Instituto de Ciências Agrárias. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

RESUMO

A Leishmaniose Visceral Canina (LVC), causada pelo protozoário *Leishmania infantum*, é uma doença zoonótica de elevado índice de morbidade e mortalidade. É transmitida pelo mosquito da espécie *Lutzomyia longipalpis* e os cães são considerados os principais reservatórios urbanos. A doença no Brasil possui caráter endêmico-epidêmico e possui sua expansão relacionada à invasão do homem em ambientes silvestres, expansões agrícolas e fatores individuais imunológicos. A manifestação clínica nos cães é inespecífica estando intimamente ligada à resposta imune do animal. O diagnóstico, portanto, consiste em exames imunológicos, moleculares e parasitológicos. O tratamento ainda é muito discutido por ser oneroso para alguns tutores, tornando o controle do vetor e medidas profiláticas de proteção dos animais essenciais. Sendo assim, ainda se faz necessário investir em novos estudos para definir medidas de controle, vacinas, meios de diagnóstico e tratamento da doença, com maior eficácia. O objetivo desse estudo é elucidar acerca das atualizações da LVC, enfatizando a importância das medidas profiláticas e diagnóstico precoce da doença.

Palavras-chave: *Leishmania infantum*. Flebotomíneos. Cães. Protozoários. Miltefossina.

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral no Brasil, é considerada uma doença reemergente e em transição epidemiológica, possuía caráter eminentemente rural, entretanto, se expandiu para as áreas urbanas de médio e grande porte, tornando-se urbanizada. (SILVA & WINCK, 2018).

É uma zoonose que atualmente ocorre de forma endêmico-epidêmica, com diversos padrões de transmissão, sendo relacionados não somente à invasão do homem em ambientes silvestres, mas frequentemente em áreas de expansão de fronteiras



agrícolas. Devido às dificuldades e entraves do controle a doença é tida como um importante problema de saúde pública (NOGUEIRA & RIBEIRO, 2015).

Além dos processos de modificação do ambiente e crescimento desordenado da urbanização, fatores individuais que acarretam imunossupressão, tais como, a HIV e desnutrição, também foram associados ao aumento da incidência da Leishmaniose Visceral (LV) em humanos (BRASIL, 2016; CRUZ et al., 2006).

De acordo com Organização Pan-Americana da Saúde (2019), a LV é a forma mais severa da doença e quase fatal, se não tratada, sendo endêmica nas Américas em 12 países e no período de 2001-2017 foram registrados 59.769 casos novos, resultando em uma média de 3.516 casos por ano. No Brasil, mais de 70% dos casos ocorrem em cerca de 200 municípios, sendo 50 deles com mais de 100 mil habitantes, incluindo Aracaju (Sergipe), Araguaína (Tocantins), Bauru (São Paulo), Belo Horizonte (Minas Gerais), Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Fortaleza (Ceará), Montes Claros (Minas Gerais), São Luís (Maranhão) e Teresina (Piauí) (WERNECK, 2016).

A doença no país é causada pelo protozoário da espécie *Leishmania infantum*, tendo como vetor de maior importância epidemiológica, o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* e como principal reservatório no ambiente doméstico, os cães (*Canis familiaris*) (ABRANTES et al., 2018; WERNECK, 2016).

Por se tratar de uma doença sistêmica e crônica, as manifestações clínicas nos cães são variáveis e inespecíficas, sendo comuns a outras enfermidades que os acometem, podendo ocorrer infecções secundárias relacionadas à imunossupressão gerada pelo parasita (BRASIL, 2016; SILVA, 2007). Nos humanos é caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatosplenomegalia e anemia, dentre outras. Quando não tratada, pode evoluir para o óbito em mais de 90% dos casos (BRASIL, 2017). Quando comparada a dos cães, a resposta imune dos seres humanos ocorre de forma mais eficaz contra a leishmaniose (BRASIL, 2016).

As medidas de controle do Programa Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PNVCLV) preconiza o diagnóstico e tratamento precoce dos indivíduos infectados, controle vetorial e eutanásia de cães soropositivo, além de uma vigilância contínua e sistemática (BRASIL, 2016). Apesar de tais medidas, muitos são os desafios na sua operacionalização e manutenção, as quais incluem, infraestrutura



inadequada nos municípios, financiamento insuficiente ou inexistente para seu desenvolvimento e, especialmente, as questões éticas envolvidas (COSTA *et al.*, 2020).

Levando em conta todos desafios e obstáculos presentes para manter o controle da doença, é primordial a execução de medidas profiláticas e estudos aplicados na melhor eficácia do diagnóstico e tratamento da doença. Sendo assim, o objetivo desse estudo é elucidar acerca das atualizações da Leishmaniose Visceral Canina (LVC), enfatizando a importância das medidas profiláticas e diagnóstico precoce da doença, bem como as opções e viabilidade de tratamento.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Etiologia da doença

A leishmaniose visceral canina (LVC) é causada por um protozoário pleomórficos do gênero *Leishmania*, pertencentes à família *Trypanosomatidae* (AKHOUNDI *et al.*, 2016). O gênero *Leishmania* é subdividido em dois subgêneros: *Leishmania* e *Viannia*, baseada no local onde ocorre o desenvolvimento do parasito no mosquito vetor. Os protozoários do subgrupo *Leishmania* se desenvolvem no intestino médio do vetor e os do subgrupo *Viannia* começam a infecção no triângulo pilórico e depois passam para o terço final do intestino. A espécie causadora da LV nas Américas é a *Leishmania infantum* é pertencente ao subgrupo *Leishmania* (NOGUEIRA & RIBEIRO, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2019).

O protozoário causador da LV possui um ciclo biológico heteroxênico, necessitando assim de dois hospedeiros um vertebrado e um invertebrado. Os vertebrados incluem animais silvestres como gambás, roedores, tamanduás, tatus, canídeos silvestres, primatas e preguiças e animais domésticos como o cão, o equino e o próprio homem. Enquanto os invertebrados são representados pelo inseto flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* (FERREIRA *et al.*, 2020).

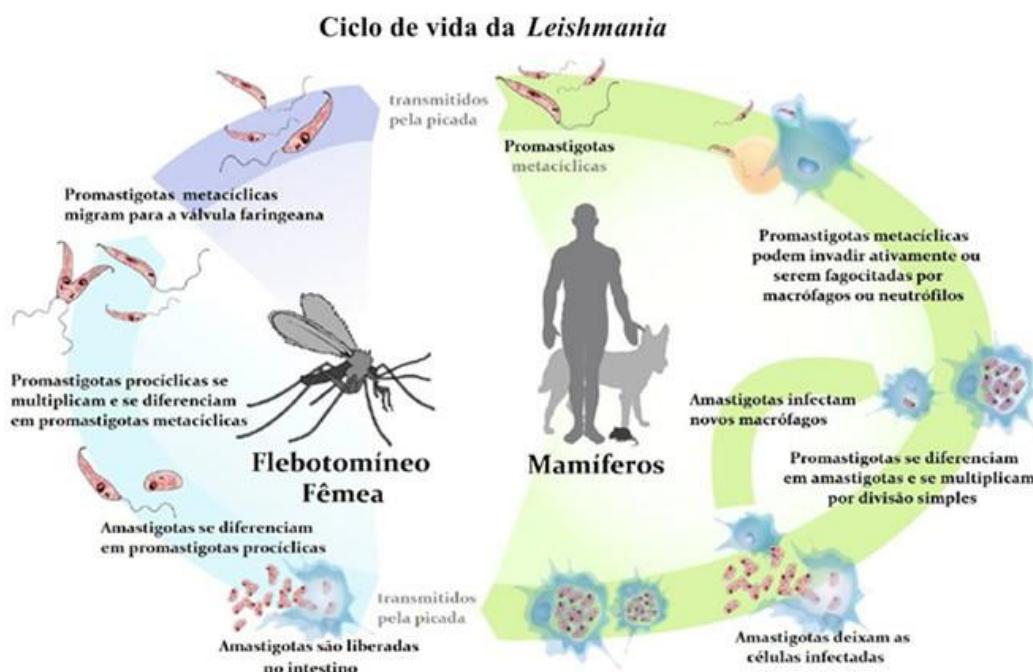
A presença do mosquito é influenciada por diversos fatores, tais como, temperatura, umidade relativa do ar e precipitação. Mudanças ambientais por causa da ocupação humana desordenada e da invasão em áreas florestais também são relevantes por causarem a aproximação dos vetores no peridomicílio e domicílio, aumentando a incidência da doença (ABRANTES *et al.*, 2018).

2.2. Transmissão e ciclo biológico

O cão doméstico é considerado o principal reservatório da doença, desempenhando um importante papel na transmissão zoonótica, devido ao contato próximo com humanos e a presença de grande quantidade de parasitas na pele, servindo como fonte de alimento para o inseto vetor e permitindo a continuidade do ciclo de transmissão (SILVA, 2017).

A transmissão do parasita entre os hospedeiros vertebrados ocorre pela picada de fêmeas da espécie *Lutzomyia longipalpis* que, ao picarem um animal parasitado, esses insetos podem, juntamente com o sangue, sugar formas amastigotas, que no interior de seu tubo digestório, transformam-se em promastigotas e se multiplicam. No trato alimentar do vetor, são encontradas as formas promastigotas e paramastigotas com flagelos longos (NOGUEIRA & RIBEIRO, 2015). Durante o repasto sanguíneo do febotomíneo, é inoculado em outros animais ou nos seres humanos as formas promastigotas metacíclicas, em sequência tem-se uma reação inflamatória que recruta células do sistema mononuclear fagocitário. No interior desses grupos celulares, as promastigotas formam um vacúolo parasitófar, onde se multiplicam e se transformam em amastigotas (Figura 1) (TEIXEIRA, 2019).

Figura 1 – Ciclo biológico da leishmaniose visceral canina.



Fonte: Adaptado de Pinto (2016).



2.3. Patogenia e manifestação clínica

A infecção em cães pela *L. infantum* é clinicamente semelhante à infecção humana, embora no cão, além do acometimento das vísceras, são frequentemente encontradas lesões de pele nos animais infectados e sintomáticos (SILVA, 2007).

Logo após a inoculação das formas promastigotas nos cães, estas são fagocitadas pelas células do sistema fagocítico mononuclear, que são representados principalmente pelos macrófagos. A transformação de promastigotas em amastigotas ocorre através da ação de enzimas líticas do vacúolo fagocítico, quando os macrófagos estão densamente parasitados, se rompem liberando várias amastigotas que são fagocitadas novamente por outros macrófagos (FONSECA JÚNIOR *et al.*, 2021; SILVA & WINCK, 2018).

No momento da inoculação de promastigotas metacíclicas, começam a ocorrer reações-chave que determinarão a susceptibilidade ou a resistência do animal à infecção, a depender da capacidade da resposta imune inata para a presença dos promastigotas metacíclicos na pele. A capacidade de resistir ou de desenvolver a doença depende da capacidade de desenvolver uma resposta imune celular, com predominância de linfócitos Th1. Quando isso não ocorre, o organismo, de uma forma falsamente compensatória, exibe uma grande proliferação de linfócitos B, o que explica a linfoadenomegalia generalizada, esplenomegalia e hiperglobulinemia que têm caracterizado a doença (TEIXEIRA, 2019). No entanto, quando o sistema imune é capaz de desenvolver resposta imune celular efetiva, os parasitas não se multiplicam (SILVA & WINCK, 2018).

A categorização das manifestações clínicas correlacionadas a características imunopatológicas podem ser classificados como: assintomáticos, que não apresentam sinais da doença; oligossintomáticos, que apresentam poucos sinais clínicos e cães sintomáticos, que apresentam alguns ou todos os sinais da doença (GIUNCHETTI *et al.*, 2019). Portanto, de acordo com a capacidade do indivíduo em desenvolver uma resposta imune adequada, a doença poderá se apresentar nestas formas descritas (SILVA & WINCK, 2018).

Dentre os sinais clínicos dos animais sintomáticos incluem: lesões cutâneas, tais como alopecia, inflamação, descamação e úlceras e em estágios mais avançadas da

doença, frequentemente observa-se onicogripose, esplenomegalia, linfoadenopatia, hepatomegalia e hiperqueratose, sendo as lesões renais consideradas a principal causa de óbito da LVC (Figura 2) (NISHIDA & DELMASCHIO, 2017).

Figura 2 – Sinais clínicos de Leishmaniose visceral canina: A) Epistaxe; B) Uveíte bilateral; C) Blefaroconjuntivite e blefarite; D) Alopecia esfoliativa em perna traseira e linfoadenomegalia poplítea; E) Caquexia acentuada e alopecia esfoliativa generalizada.



Fonte: Solano-Gallego *et al.* (2011).

As lesões renais são relatadas associadas a alterações tubulares incialmente, evoluindo para alterações glomerulares com o agravamento da doença, intimamente relacionados aos animais que apresentam síndrome urêmica (WILSON *et al.*, 2017). A alteração glomerular mais frequente é a glomerulonefrite membranoproliferativa, onde ocorre o espessamento da membrana basal dos glomérulos, pela proliferação de células endoteliais e mesangiais. A deposição de imunocomplexos nos glomérulos também é relatada, acarretando em glomerulonefrite, podendo levar a azotemia e falência renal, quando os néfrons em sua maioria se tornam disfuncionais (BRAGA *et al.*, 2015).



2.4. Diagnóstico

O diagnóstico da LVC é imprescindível para o controle da doença e quebra do ciclo transmissão. O diagnóstico laboratorial é baseado em exames imunológicos, pesquisa de anticorpos contra *Leishmania* e parasitológico. Dentre os exames imunológicos preconizados pelo Ministério da Saúde incluem, Imunofluorescência indireta (RIFI), Testes rápidos imunocromatográficos e ensaio imunoenzimático (ELISA). O parasitológico é confirmativo pois identifica as formas amastigotas do parasita, em material biológico obtido preferencialmente da medula óssea (BRASIL, 2016).

Nishida & Delmaschio (2017) relatam que os testes imunológicos DPP®, teste rápido que utiliza do método antígeno – anticorpo, e a técnica de reação em cadeia pela polimerase (PCR) são diagnósticos com efetiva sensibilidade, o DPP® ainda possui a vantagem de dispensar laboratório e equipamentos. O PCR é muito utilizado na detecção do parasito e no monitoramento da melhora do quadro após o tratamento, a técnica detecta o DNA do protozoário a partir do sangue total, medula óssea, linfonodos, pele e raspado conjuntival (SILVA & WINCK, 2018).

Os testes parasitológicos apesar de possuírem 100% de especificidade, a sensibilidade pode ser baixa, pois depende basicamente da coleta e da amostra obtida, do tempo despendido para análise, do profissional e da intensidade do parasitismo (NOGUEIRA & RIBEIRO, 2015). Um teste parasitológico direto que pode ser realizado é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de linfonodos e/ou biópsia de medula óssea com diagnóstico firmado pela presença de formas amastigotas de *Leishmania sp.* (BRAGA *et al.*, 2015).

Embora a maioria dos cães apresentarem-se oligossintomáticos e assintomáticos os dados hematológicos, bioquímicos e de urinálise, não são diagnósticos confirmatórios, todavia, fornecem subsídios para a avaliação do estado clínico do animal e o prognóstico da evolução da enfermidade (NELSON & COUTO, 2015).

2.5. Tratamento

Os antimoniais pentavalentes são considerados tratamento de primeira escolha para o tratamento da LVC, principalmente pelo fato de ser um fármaco de ação leishmanicida. Existem dois antimoniais pentavalentes que são utilizados em cães: Antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) e Estibogliconato de sódio



(Pentostam®), contudo, não são comercializados para o uso em cães no Brasil (REGUERA *et al.*, 2016; NOGUEIRA & RIBEIRO, 2015).

Substituindo os antimoniais, a miltefosina como monoterapia ou combinada com drogas leishmanostáticas vem sendo usada no tratamento da LVC em países do sul da Europa (REGUERA *et al.*, 2016). Essa base farmacológica foi recentemente aprovada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil para tratamento de cães com LVC. A Nota Técnica nº 11/2016, assinada pelo MAPA e MS, foi aprovado o registro do medicamento MILTEFORAN™, como único produto preconizado para o tratamento da LVC no Brasil (BRASIL, 2016).

O protocolo descrito para o tratamento com o miltefosina é 2 mg/kg SID, durante 28 dias, possuindo como efeitos adversos apenas distúrbios digestivos (REGUERA *et al.*, 2016). A cada 30 dias após o início do tratamento recomenda-se monitoração do paciente com exames de hemograma e bioquímico durante 3 meses, e depois repetir a cada 3-4 meses durante o primeiro ano. Havendo remissão dos sinais clínicos a recomendação é cada 6 meses ou um ano. Para avaliar se houve efetividade do tratamento, através da redução da carga parasitária além da melhora do quadro clínico, é recomendado realizar o exame PCR quantitativo 3 meses após o tratamento, pois, a carga parasitária é reduzida após um período de 3-12 meses do início da terapia (ARAÚJO *et al.*, 2018).

Nogueira *et al.* (2019), relata que o tratamento com a miltefosina foi efetivo em seu estudo, com redução de carga parasitária e sem efeitos adversos. Resultados semelhantes foram obtidos por Araújo *et al.* (2018), que utilizando a terapia combinada com miltefosina, obteve melhora clínica do paciente, tendo como efeito adverso apenas o vômito, que foi reversível e autolimitante.

O Alopurinol, administrado para tratamento em humanos, está sendo utilizado também em cães com LV, em combinação com a miltefosina, agindo na inibição da transcrição e tradução de proteínas da Leishmania, exercendo uma ação leishmanostática (REGUERA *et al.*, 2016).

A Domperidona também tem sido utilizada em países Europeus, em estágios iniciais da LVC, atuando como um imunomodulador, capaz de induzir o aumento de citocinas do perfil Th1 como IFN- γ , TNF e IL-12, necessárias para o combate ao parasito,



por ativar macrófagos e células natural killers (SILVA, 2017). Todavia, são fármacos não preconizados para uso em cães no Brasil.

2.6. Profilaxia

A liberação do tratamento com MILTEFORAN™ pelo MAPA e pelo MS não invalida a recomendação de eutanásia do animal, tendo em vista que o tratamento não é financeiramente acessível à toda população, bem como pode ser muito penoso ao animal (TEIXEIRA, 2020). Todavia, o método mais eficaz de diminuir os riscos de transmissão é através do combate aos vetores flebotomíneos (FONSECA JÚNIOR *et al.*, 2021).

Sabendo-se que os cães possuem papel fundamental na transmissão da doença medidas preventivas como manter o cão protegido dentro da residência ou providenciar canil com mosquiteiro para que o mesmo fique protegido no período de maior atividade do vetor, remoção da matéria orgânica através da limpeza do quintal bem como a utilização de coleiras e pour-on com repelentes podem ser algumas das medidas tomadas para redução do risco da doença (NISHIDA & DELMASCHIO, 2017).

O Ministério da Saúde realizou estudo em alguns municípios sobre a efetividade do uso em grande escala da coleira com deltametrina 4%. O resultado demonstrou que o encoleiramento em massa produz efeito protetor efetivo não só dos que usam as coleiras, mas também nos não encoleirados (SILVA & WINCK, 2018).

Atualmente, a vacina LeishTec® têm sua comercialização permitida no Brasil, é uma vacina recombinante feita com o antígeno A2 de Leishmania (FONSECA JÚNIOR, 2021). A eficácia ainda é discutida e mesmo que em teoria a vacinação induziria uma memória imunológica duradoura para controlar a infecção e diminuir a transmissibilidade para o vetor, a vacina canina não afetaria a incidência de casos em outras espécies de hospedeiros. É importante salientar que é necessário distinguir cães vacinados de cães infectados para evitar que cães saudáveis sejam eutanasiados de forma errônea (TEIXEIRA, 2020).

Estudos indicam que a melhor eficácia no controle da doença é pelo uso da coleira, com efeito quando em uso de pelo menos 90% da população canina, pode diminuir a soro prevalência na população a quase zero. O uso da ferramenta seria mais



facilmente aceita pela população e com menos problemas estratégicos de implantação como a vacinação e sem os problemas éticos causados pela eutanásia (TEIXEIRA, 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leishmaniose visceral canina é uma zoonose que permanece sendo um problema de saúde pública com muitas dificuldades de resolução. Devido a esses entraves no tratamento e controle da doença, existe a necessidade de estudos epidemiológicos e maiores esclarecimentos e conscientizações para com a população, para que os planos de controle e tratamento sejam mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- ABRANTES, T. R., WERNECK, G. L., ALMEIDA, A. S. *et al.* Fatores ambientais associados à ocorrência de leishmaniose visceral canina em uma área de recente introdução da doença no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 1-12, 2018.
- AKHOUNDI, M., KUHLS, K., CANNET, A. *et al.* A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **Plos neglected tropical diseases**. v. 10, n. 3, 2016.
- ARAÚJO, C. M. C., COSTA, A. S., RISSO, J. M. R. *et al.* Uso da miltefosina como terapia combinada em leishmaniose visceral canina – Relato de caso. **Centro Científico Conhecer - Goiânia**, v. 15 n. 27, p. 106, 2018.
- BRAGA, E. T., LEITE, J. H. A. C., ROSA, F. A. Hypertension and its correlation with renal lesions in dogs with leishmaniosis. **Braz. J. Vet. Parasitol.**, v. 24, n. 1, p. 45-51, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 773 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual Leishmaniose Visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 20 p.
- COSTA, D. N. C. C., CODEÇO, C. T., BERMUDI, P. M. M. *et al.* Controle da leishmaniose visceral canina por eutanásia: estimativa de efeito baseado em inquérito e modelagem matemática. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 36, n. 2, 2020.
- CRUZ, I., NIETO, J., MORENO, J. *et al.* Leishmania/HIV co-infections in the second decade. **Indian Journal of Medical Research**, v. 123, n. 2, p. 357-388, 2006.



FERREIRA, S. A., FERREIRA, M. G. P. A., HUPPES, R. R. et al. Leishmaniose visceral canina - Revisão da literatura. **Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária.** v. 3, n. 10, p. 1-637, 2014.

FONSECA JÚNIOR, J. D., MAZZINGHY, C. L., FRANÇA, E. C. Leishmaniose visceral canina: Revisão. **PubVet**, v. 15, n. 3, p.1-8, 2021.

GIUNCHETTI, R. C., SILVEIRA, P., RESENDE, L. A. et al. Canine visceral leishmaniasis biomarkers and their employment in vaccines. **Veterinary Parasitology**, v. 271, p. 87-97, 2019.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Infecções Protozoárias Polissistêmicas. In: _____. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap. 52, p. 3967- 4017.

NISHIDA, L. H. G. & DELMASCHIO, I. B. Leishmaniose visceral canina – revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária-UNORP**, v. 1, n. 2, p. 7-15, 2017.

NOGUEIRA, F. S. & RIBEIRO, V. M. Leishmaniose Visceral. In: JERICÓ, M. M., KOGIKA, M. M., ANDRADE NETO, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. Cap. 80. p. 1270-1298.

NOGUEIRA, F. S., AVINO, V. C., GALVIS-OVALLOS, F. et al. Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 12, n. 79, 2019.

Organização Pan-Americana da Saúde: **Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas**: Washington: Organização Pan-Americana da Saúde. n. 7, p 1-8, 2019.

PINTO, N. F. S. **Levantamento Epidemiológico de Leishmaniose Visceral Canina em Municípios do Agreste Paraibano: Dados Preliminares**. 2016. 49 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro De Saúde E Tecnologia Rural, Universidade Federal De Campina Grande, Patos - PB, 2016.

REGUERA, R. M., MORÁN, M., PÉREZ-PERTEJO, Y. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 227, n. 2016, p. 98 - 114, 2016.

SILVA, C. M. H. S. & WINK, C. A. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**. v. 16, n. 1, 2018

SILVA, F.T.S. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. **Revista Trópica – Ciências Agrárias e Biológicas**. v. 1, n. 1, p. 20, 2007.

SILVA, L. A. M. T. **CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE CELULAR EM CÃES FRENTE A NOVOS ANTÍGENOS DE *Leishmania infantum***. 2017. 86 p. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia em Saúde) - Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2017.



SOLANO-GALLEG, L., MIRÓ, G., KOUTINAS, A. *et al.* LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites Vectors**, v. 4, n. 86, 2011.

TEIXEIRA, A. I. P. **Cães e tutores: os desafios do diagnóstico e do controle da leishmaniose visceral canina.** 2019. 180 p. Dissertação (Doutorado em Medicina Tropica) - Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, 2019.

TEIXEIRA, A. I. P., SILVA, D. M., VITAL, T. *et al.* Improving the reference standard for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis: a challenge for current and future tests. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019.

WERNECK, G. L. The control of visceral leishmaniasis in Brazil: end of a cycle? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 6, p. 1-2, 2016.

WILSON, T. M., MAGALHÃES, L. F., SOUZA, R. R. *et al.* RENAL LESIONS IN DOGS NATURALLY INFECTED WITH *Leishmania infantum*. **Biosci. J.**, v. 33, n. 4, p. 990-995, 2017.



CAPÍTULO XVIII

MALÁRIA NO PIAUÍ: ESPACIALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS REGISTRADOS ENTRE O PERÍODO DE 2009 A 2019

Januse Míllia Dantas de Araújo¹

Marília de Barros Cândido²

Alison Pontes da Silva³

Wagner Bernardo da Silva³

Flaviana Maria de Sousa Melo⁴

Francisco Patrício de Andrade Júnior⁵

¹ Graduanda do curso de Nutrição. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

² Graduada em Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

³ Graduandos do curso de Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

⁴ Mestranda em Ciências Naturais e Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

⁵ Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – UFPB

RESUMO

Introdução: A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium* que são transmitidos por meio da picada de fêmeas contaminadas de mosquitos do gênero *Anopheles*. Esta afecção é considerada como um dos maiores problemas de saúde pública em países tropicais. **Objetivo:** Caracterizar o perfil de indivíduos acometidos por malária no estado do Piauí entre os anos de 2009 a 2019. **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo retrospectivo, realizado por meio de dados referentes aos casos de malária registrados no Piauí entre os anos de 2009 a 2019, coletados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram analisadas as variáveis: ano, município de notificação, sexo, faixa etária, etnia, escolaridade, zona de residência e resultados parasitológicos. **Resultados:** No período selecionado, foram notificados 429 casos de malária no estado do Piauí, sendo 2010 o ano que apresentou o maior número de casos (21,7%). Os municípios que registraram a maior ocorrência de casos foram Teresina (48,3%), seguido por Luzilândia (16,1%) e Buriti dos Lopes (4,4%). O perfil de indivíduos foi composto, predominantemente, por indivíduos do sexo masculino (84,8%), de faixa etária economicamente ativa com idades entre 20 a 59 anos (85,1%), baixa escolaridade (58,5%), pardos (77,1%) e residentes na zona urbana (57,8%). A espécie mais diagnosticada foi o *P. vivax* (70,6%). **Conclusão:** Dessa forma, as informações apresentadas neste estudo indicam o avanço das medidas de estratégia do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), por meio de melhorias no controle, diagnóstico e tratamento da doença.

Palavras-chave Malária. Saúde Pública. Epidemiologia.



1. INTRODUÇÃO

A Malária é uma doença infecciosa aguda, potencialmente fatal, causada por protozoários do gênero *Plasmodium* que são inoculados na corrente sanguínea do indivíduo por meio da picada de fêmeas contaminadas de mosquitos do gênero *Anopheles*, sendo comumente conhecidos como “mosquito prego”. Atualmente, no Brasil, três espécies estão ligadas à transmissão de malária para seres humanos: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae* (BRASIL, 2009; SANTOS et al., 2015; SANTOS et al., 2020).

A sintomatologia típica da malária é caracterizada por febre alta, calafrios, sudorese excessiva, dor nas articulações e cefaleia, esses sintomas se manifestam em padrões cíclicos, a depender da espécie do agente etiológico infectante. Outros sinais clínicos podem ser apresentados na fase inicial da doença, como astenia, fadiga, vômitos, náusea e anorexia (BRASIL, 2006).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a malária é apontada como um dos maiores problemas mundiais do sistema de saúde pública. Estimou-se, no ano de 2019, a ocorrência de aproximadamente 229 milhões de casos da doença e 409 mil óbitos em todo o mundo. Por estar associada a altas taxas de mortalidade e morbidade, a malária é considerada uma das infecções provocadas por protozoários em humanos mais relevantes, ocupando o primeiro lugar do em termos de importância e repercussão (WHO, 2020).

Os fatores de risco associados à malária podem ser determinados como: biológicos, ambientais, econômicos, socioculturais e relativos à infraestrutura de serviços de saúde. Mesmo se tratando de uma doença evitável e curável, a epidemiologia e o controle da malária são constantemente agravados pelos baixos níveis socioeconômicos e pela falta de estrutura e recursos nos sistemas de saúde, tendo em vista que essa enfermidade é predominante em regiões subdesenvolvidas, aumentando de forma considerável a sua incidência (BRASIL, 2006; WHO, 2020; NARAIN, 2019).

Os estados da região extra-amazônica que demandam maior atenção quanto às políticas e oportunidades de tratamento da malária são Piauí e São Paulo. O Piauí é conhecido como um território de transmissão da malária desde a década de 1985,



apresentando surtos esporádicos da doença desde o ano 2000 (BRASIL, 2020; CHAGAS et al., 2013).

Dessa forma, considerando a importância da incidência de casos de malária no Piauí e a escassez de estudos que elucidem o perfil epidemiológico dessa doença nessa unidade federativa, este estudo tem como objetivo caracterizar o perfil de indivíduos acometidos por malária no estado do Piauí entre os anos de 2009 a 2019.

2. METODOLOGIA

2.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico, retrospectivo, descritivo, de análise quantitativa de dados. Os dados correspondentes ao período analisado, entre os anos de 2009 a 2019, foram coletados por meio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Foram consideradas as variáveis ano, município de notificação, sexo, faixa etária, etnia, escolaridade, zona de residência e resultados parasitológicos, nas quais analisou-se o número absoluto e relativo. As informações e o mapa de distribuição espacial dos casos foram determinados no *software* de geoprocessamento QGIS versão 3.10.

2.2. Local do Estudo

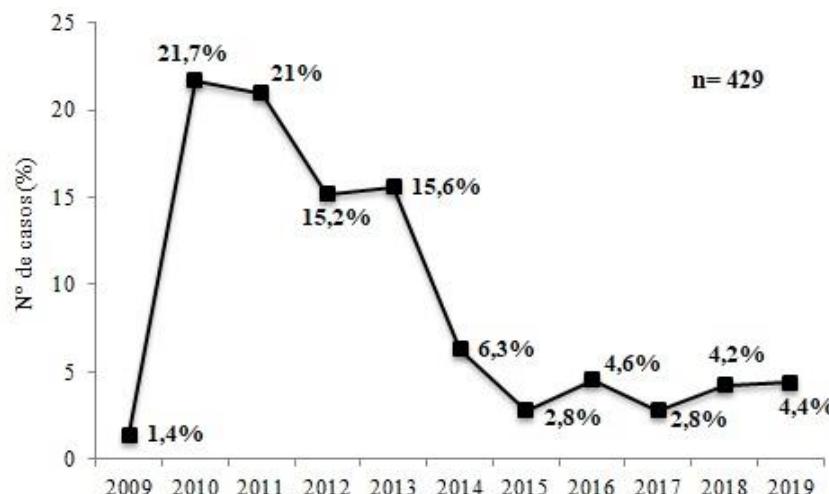
O estado do Piauí está localizado na região Nordeste do Brasil, sendo Teresina a atual capital do estado. A região em que o Piauí está localizado apresenta biomas distintos, mais especificamente a caatinga semiárida a leste, o cerrado ao sol e a floresta tropical pré-amazônica a oeste. Por essa diversidade de biomas, o clima apresenta variações entre tropical e semiárido, com elevadas temperaturas variando de 28 a 39°C. O Piauí possui uma área superior a 251.577km². No ano de 2010 apresentou 3.118.360 habitantes, com estimativa de 3.281.40 habitantes em 2020. Em 2009, o estado possuía 1.784 estabelecimentos de saúde vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) (NASCIMENTO; GUIMARÃES; CARVALHO-COSTA, 2016; IBGE, 2021).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os anos de 2009 a 2019, foram notificados, no estado do Piauí 429 casos de malária (figura 1).

Figura 1. Distribuição temporal, por ano, dos casos de malária no estado do Piauí,

entre os anos de 2009 a 2019



Fonte: Autoria própria, 2021.

Analisando os casos de malária ao passar dos anos, nota-se que o ano de 2010 foi o que teve o maior número de casos (21,7%), seguidos de 2011 (21%), 2013 (15,6%) e 2012 (15,2%), o ano com menor percentual foi o de 2009 (1,4%), assim percebe-se que com o decorrer dos anos houve uma redução das notificações no estado do Piauí.

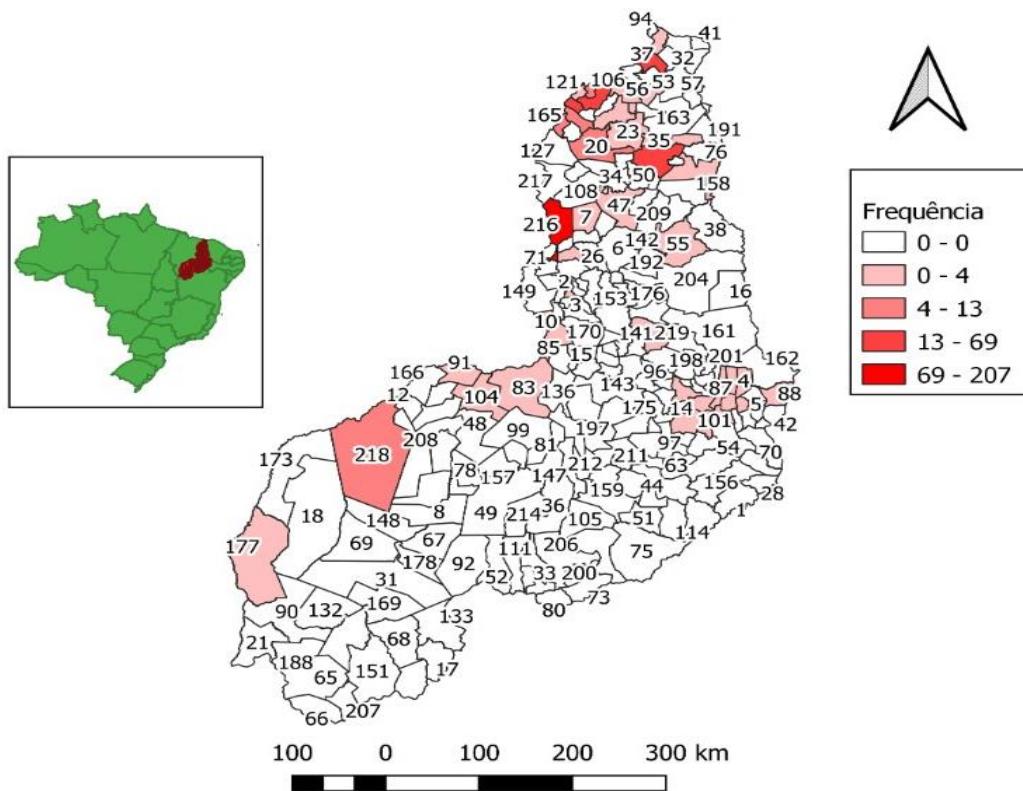
Em 2003 foi criado, pelo Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) que possui como principais objetivos reduzir os índices de morbimortalidade por malária, extinguir a transmissão da doença em áreas urbanas e manter a exiguidade de casos em regiões onde a transmissão já foi suspensa. O programa tem apoiado, de forma sistêmica, a organização dos serviços de saúde para fornecer o diagnóstico e tratamento apropriado aos usuários, além de utilizar estratégias visando o fortalecimento da vigilância epidemiológica e medidas para o controle do vetor transmissor (BRASIL, 2010; LAPOUBLE; SANTELLI; MUNIZ-JUNQUEIRA, 2015).



Assim, o aumento da notificação de casos a partir do ano de 2010 e sua redução ao decorrer dos anos posteriores podem significar a efetividade da implementação do Programa Nacional de Controle da Malária, que, através de suas estratégias, vem proporcionando o diagnóstico apropriado dessa afecção, viabilizando a notificação de casos e impulsionando ações voltadas ao controle do vetor responsável pela transmissão da doença, refletindo diretamente na redução de casos (BRASIL, 2010).

Além disso, ao todo, 87 casos foram registrados como autóctones, representando 20,3% das notificações no período investigado. Esses dados evidenciam que o estado do Piauí possui uma suscetibilidade considerável para o surgimento de novos casos e até mesmo surtos da doença em uma abrangente área geográfica de seu território (SANTOS et al., 2020).

Figura 2. Distribuição espacial, por município, dos casos de malária no estado do Piauí, entre os anos de 2009 a 2019.



*1-Acauã; 2-Agricolândia; 3-Água Branca; 4-Alagoinha do Piauí; 5-Alegrete do Piauí; 6-Alto Longá; 7-Altos; 8-Alvorada do Gurguéia; 9-Amarante; 10-Angical do Piauí; 11-Anísio de Abreu; 12-Antônio Almeida; 13-Aroazes; 14-Aroeiras do Itaim; 15-Arraial; 16-Assunção do Piauí; 17-Avelino Lopes; 18-Baixa Grande do Ribeiro; 19-Barra D'Alcantara; 20-Barras; 21-Barreiras do Piauí; 22-Barro Duro; 23-Batalha; 24-Bela Vista do Piauí; 25-Belém do Piauí; 26-Beneditos; 27-Bertolínia; 28-Betânia do Piauí; 29-Boa Hora; 30-Bocaina; 31-Bom Jesus; 32-Bom Príncipe do Piauí; 33-Bomfim do Piauí; 34-Boqueirão do Piauí; 35-Brasileira; 36-Brejo do Piauí; 37-Buriti dos Lopes; 38-Buriti dos Montes; 39-Cabeceiras do Piauí; 40-Cajazeiras do Piauí; 41-Cajueiro da Praia; 42-Caldeirão Grande do Piauí; 43-Campinas do Piauí; 44-Campo Alegre do Pidalgo; 45-Campo Grande do Piauí; 46-Campo Largo do Piauí; 47-Campo Maior; 48-Canavieira; 49-Canto do Buriti; 50-Capitão de Campos; 51-Capitão Gervásio Oliveira; 52-Caracol; 53-Caraúbas do Piauí; 54-Caridade do Piauí; 55-Castelo do Piauí; 56-Caxingó; 57-Cocal; 58-Cocal de Telha; 59-Cocal dos Alves; 60-Coivaras; 61-Colônia do Gurguéia; 62-Colônia do Piauí; 63-Conceição do Canidé; 64-Coronel José Dias; 65-Corrente; 66-Cristalândia do Piauí; 67-Cristino Castro; 68-Curimatá; 69-Currais; 70-Curral Novo do Piauí; 71-Curralinhos; 72-Demerval Lobão; 73-Dircê Arcoverde; 74-Dom Expedito Lopes; 75-Dom Inocêncio; 76-Domíngos Mourão; 77-Elesbão Veloso; 78-Eliseu Martins; 79-Esperantina; 80-Fartura do Piauí; 81-Flores do Piauí; 82-Floresta do Piauí; 83-Floriano; 84-Francinópolis; 85-Francisco Ayres; 86-Francisco Macedo; 87-Franciscom Santos; 88-Fronteiras; 89-Geminiano; 90-Gilbués; 91-Guadalupe; 92-Guaribas; 93-Hugo Napoleão; 94-Ilha Grande; 95-Inhuma; 96-Ipiranga do Piauí; 97-Isaías Coelho; 98-Itainópolis; 99-Itaueira; 100-Jacobina do Piauí; 101-Jaicós; 102-Jardim do Mulato; 103-Jatobá do Piauí; 104-Jerumenha; 105-João Costa; 106-Joaquim Pires; 107-José Marques; 108-José de Freitas; 109-Juazeiro do Piauí; 110-Júlio Borges; 111-Jurema; 112-Lagoa alegre; 113-Lagoa do São Francisco; 114-Lagoa do Barro do Piauí; 115-Lagoa do Sítio; 116-Lagoinha do Piauí; 117-Landri Sales; 118-Luis Correia; 119-Luiz Correia; 120-Luzilândia; 121-Madeiro; 122-Manoel Emídio; 123-Marcolândia; 124-Marcos Parente; 125-Massapé do Piauí; 126-Matias Olímpio; 127-Miguel Alves; 128-Miguel Leão; 129-Milton Brandão; 130-Monsenhor Gil; 131-Monsenhor Hipólito; 132-Monte Alegre do Piauí; 133-Morro Cabeça no Tempo; 134-Morro do Chapéu do Piauí; 135-Murici dos Portelas; 136-Nazaré do Piauí; 137-Nazaré; 138-Nossa Senhora de Nazaré; 139-Nossa senhora dos Remédios; 140-Nova Santa Rita; 141-Novo Oriente do Piauí; 142-Novo Santo Antônio; 143-Oeiras; 144-Olho D'Água do Piauí; 145-Padre Marcos; 146-Paes Landim; 147-Pajeú do Piauí; 148-Palmeiras do Piauí; 149-Palmeiras; 150-Paquetá; 151-Parnaguá; 152-Parnaíba; 153-Passagem Franca do Piauí; 154-Patos do Piauí; 155-Pau d'Arco do Piauí; 156-Paulistana; 157-Pavussu; 158-Pedro II; 159-Pedro Laurentino; 160-Picos; 161-Pimenteiras; 162-Pio IX; 163-Piracuruca; 164-Piripiri; 165-Porto; 166-Porto Alegre do Piauí; 167-Prata do Piauí; 168-Queimada Nova; 169-Redenção do Gurguéia; 170-Regeneração; 171-Riacho Frio; 172-Ribeira do Piauí; 173-Ribeiro Gonçalves; 174-Rio Grande do Piauí; 175-Santa Cruz do Piauí; 176-Santa Cruz dos Milagres; 177-Santa Filomena; 178-Santa Luz; 179-Santa Rosa do Piauí; 180-Santana do Piauí; 181-Santo Antônio de Lisboa; 182-Santo Antônio dos Milagres; 183-Santo Inácio do Piauí; 184-São Braz do Piauí; 185-São Félix do Piauí; 186-São Francisco de Assis do Piauí; 187-São Francisco do Piauí; 188-São Gonçalo do Gurguéia; 189-São Gonçalo do Piauí; 190-São João do Canabrava; 191-São João da Fronteira; 192-São João da Serra; 193-São João da Varjota; 194-São João do Piauí; 195-São João Divino; 196-São José do Piauí; 197-São José do Peixe; 198-São Julião; 199-São Lourenço do Piauí; 200-São Luís Miguel da Baixa Grande; 201-São Miguel do Fidalgo; 203-São Miguel do Tapuio; 204-São Pedro do Piauí; 205-São Raimundo Nonato; 206-Sebastião Barros; 207-Sebastião Legal; 208-Sigefredo Pacheco; 209-Simões; 211-Simplicio Mendes; 212-Socorro do Piauí; 213-Sussuapara; 214-Tamboril do Piauí; 215-Tanque do Piauí; 216-Teresina; 217-Únião; 218-Uruçuí; 219-Valeça do Piauí; 220-Várzea Branca; 221-Várzea Grande; 222-Vera Mendes; 223-Vila Nova do Piauí; 224-Wall Ferraz.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Quanto à distribuição espacial, os municípios que apresentaram o maior número de casos foram Teresina (48,3%), seguido por Luzilândia (16,1%), Buriti dos Lopes (4,4%), Matias Olímpio e Piripiri (ambos com 3,7%). Esses dados se assemelham à informações



relatadas em outros estudos de espacialização de casos de malária no Piauí (SANTOS; VALLADARES; HASSUM, 2015; SANTOS et al., 2020).

Diante da análise de espacialização dos casos de malária no Piauí, observa-se que a maioria dos casos está concentrada na região noroeste do estado, na fronteira com o Maranhão, estado que também apresenta uma alta transmissão da doença (BRAZ et al., 2020).

A malária é uma parasitose considerada como uma das maiores endemias que afligem a Saúde Pública no Brasil e que é exclusivamente limitada a região Amazônica Legal, por causa do clima tropical e a ocupação desordenada. No entanto, devido à invasão do habitat natural do mosquito pela criação de políticas governamentais de incentivo as construções de estradas, usinas hidrelétricas, projetos agropecuários e regiões garimpeiras, ocorre a disseminação da doença na Amazônia e para as regiões extra-amazônicas, como para o estado do Piauí (MESQUITA et al., 2013).

O estado do Piauí, desde o final dos anos 80, passou a ser um território de vigilância epidemiológica e apresenta um forte potencial de transmissão da doença. Por causa das condições socioeconômicas, homens de vida adulta viajam constantemente para os estados pertencentes à região Amazônica legal do Brasil em busca de melhores condições de vida e trabalho, podendo retornar ao seu estado, infectados pelo *Plasmodium*, contribuindo com o aumento de possibilidade e propagação de infecção dos vetores existentes no estado e, consequentemente, aumento de casos na região (NASCIMENTO, 2015; GOMES, et al, 2020).

A distribuição dos casos de malária registrados no Piauí por sexo e faixa etária pode ser observada abaixo (Tabela 1).

Tabela 1. Casos de malária de acordo com sexo e faixa etária, registrados no estado do Piauí, entre os anos de 2009 a 2019.

| Faixa Etária | Masculino | | Feminino | | Total | |
|--------------|-----------|------|----------|------|-------|------|
| | N | % | N | % | N | % |
| <1 Ano | 10 | 2,7 | 0 | 0 | 10 | 2,3 |
| 01 a 09 | 9 | 2,5 | 5 | 7,7 | 14 | 3,2 |
| 10 a 19 | 20 | 5,5 | 4 | 6,1 | 24 | 5,6 |
| 20 a 39 | 222 | 61 | 28 | 43,1 | 250 | 58,3 |
| 40 a 59 | 87 | 23,9 | 28 | 43,1 | 115 | 26,8 |
| 60 a 69 | 8 | 2,2 | 0 | 0 | 8 | 1,9 |
| ≥70 | 8 | 2,2 | 0 | 0 | 8 | 1,9 |
| Total | 364 | 100 | 65 | 100 | 429 | 100 |

Fonte: Autoria própria, 2021.

Verifica-se uma predominância de indivíduos do sexo masculino (84,8%), dentre os quais a faixa etária predominante foi a de 20 a 39 anos (61%), seguida pela de 40 a 59 anos (23,9%). Essas duas faixas etárias também detiveram os maiores registros entre pessoas do sexo feminino, ambas com 43,1%. Considerando os registros, independente de sexo, nota-se que indivíduos com idade entre 20 a 39 e 40 a 59 anos foram os mais afetados, com 58,3% e 26,8%, respectivamente.

Esses resultados se assemelham a um estudo com dados da região extra-amazônica brasileira, em que, de um total de 3.797 casos no período de 2012 a 2017, houve predominância do sexo masculino (79%) e da faixa etária de 20 a 39 anos (48%) (BRAZ et al., 2020). O perfil aqui descrito também corrobora a estudos realizados em Itaituba-Pará (LOPES et al., 2019) e em todo o Brasil (SANTA ROSA et al., 2020).

O maior acometimento entre homens e adultos jovens está relacionado ao desenvolvimento de atividades laborais, especialmente quando estas se desenvolvem em áreas rurais, favorecendo o contato com o mosquito anofelino (VASCONCELOS et al., 2020; FARIA; LUZ; BETIN, 2019).

Abaixo, na tabela 2, verifica-se o perfil de escolaridade, zona de residência e etnia dos acometidos por malária no Piauí durante o período selecionado.



Tabela 2. Perfil de escolaridade, zona de residência e etnia dos indivíduos acometidos por malária no estado do Piauí, entre os anos de 2009 a 2019.

| Dados pessoais | N | % |
|---------------------------|-----|------|
| Escolaridade | | |
| Baixa escolaridade* | 251 | 58,5 |
| Média escolaridade** | 60 | 14,0 |
| Alta escolaridade*** | 10 | 2,3 |
| Sem escolaridade | 14 | 3,3 |
| Ignorado | 94 | 21,9 |
| Total | 429 | 100 |
| Zona de residência | | |
| Urbana | 248 | 57,8 |
| Rural | 162 | 37,8 |
| Periurbana | 1 | 0,2 |
| Ignorado/Branco | 18 | 4,2 |
| Total | 429 | 100 |
| Etnia | | |
| Amarela | 5 | 1,2 |
| Branca | 38 | 8,9 |
| Negra | 33 | 7,7 |
| Parda | 331 | 77,1 |
| Ignorado | 22 | 5,1 |
| Total | 429 | 100 |

* Ensino fundamental completo e incompleto; ** Ensino médio completo e incompleto; *** Ensino superior completo e incompleto.

Fonte: Autoria própria, 2021.

O nível de escolaridade é uma importante variável de análise para os Determinantes Sociais de Saúde (DSS) e no desenvolvimento de informação da população em práticas para proporcionar a promoção e recuperação de saúde (FONSECA; CORBO, 2007).

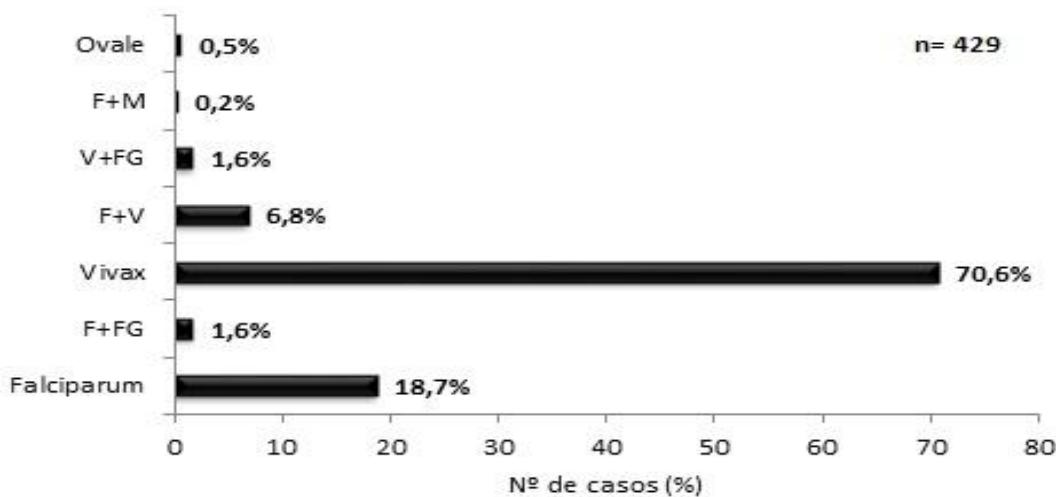
Nesse estudo, verificou-se a predominância de indivíduos com baixa escolaridade (58,5%). Essa informação indica que uma parcela significativa da população, especialmente indivíduos economicamente ativos, busca trabalhos que exijam baixos níveis de qualificação, incluindo trabalhos em campos como o de extrativismo mineral, principalmente o garimpo, e de agricultura que estão bem concentrados na região Norte do país, área endêmica da malária. Nesse contexto, o predomínio de indivíduos com baixa escolaridade caracteriza um importante indicador social na região (GOMES et al., 2020).

Em junho de 2004, ocorreu um surto de malária por *P. vivax*, em Campo Largo, em que 3 casos importados provenientes de indivíduos da região do garimpo no Suriname, originaram 81 casos autóctones. Esse fato evidencia a relevância do perfil socioeconômico, para a problemática de saúde pública frente à malária nessa região (BRASIL, 2005).

Os casos registrados ocorreram predominantemente na zona urbana (57,8%), seguida da zona rural (37,8%). O alto número de casos de malária na zona urbana pode ser justificado pelos processos de expansão urbana da capital do Piauí, Teresina, em direção à região Norte que teve como resultado o processo de desmatamento e, consequentemente, alteração ambiental de algumas áreas, possibilitando a migração de vetores infectados para a zona urbana (SILVA; SILVA; VIEIRA, 2017).

Quanto à variável etnia, observou-se maior acometimento em indivíduos autodeclarados pardos (77,1%). Essa predominância pode ser justificada pela abrangente miscigenação que caracteriza uma porção significativa da população brasileira, que tende a tornar mais complicada a diferenciação étnica. É importante ressaltar também que o Piauí apresenta predominância de indivíduos autodeclarados pardos, na capital do estado, Teresina, foram estimados 485.779 indivíduos dessa etnia (IBGE, 2021).

Figura 3. Resultado parasitológico dos casos de malária registrados no estado do Piauí, entre os anos de 2009 a 2019.



*F+FG: (*P. falciparum*+gametócitos de *P. falciparum*); F+V: (*P. falciparum*+*P. vivax*); V+FG: (*P. vivax*+ gametócitos de *P. falciparum*); FG: (gametócitos de *P. falciparum*); F+M: (*P. falciparum* +*P. malariae*).

Fonte: Autoria própria, 2021.



Em relação aos resultados dos diagnósticos parasitológicos, as espécies responsáveis pelo maior número de casos foram *P. vivax* (70,6%), seguida por *P. falciparum* (18,7%). Esses resultados corroboram informações presentes em estudos realizados em outros municípios e estados do país, que evidenciaram *P. vivax* como a espécie mais frequente em infecções por malária (MESQUITA et al., 2013; SOUSA et al., 2015; ALBARADO et al., 2015; GRANZOTO et al., 2015; FERNANDES; BRASIL; LEITE, 2019).

Existem 5 espécies do *Plasmodium* responsáveis por causar malária em humanos, sendo o *P. vivax* e *P. falciparum* os que representam o maior risco de transmissão. O *P. vivax* é predominante na região das Américas da Organização Mundial da Saúde, sendo responsável por cerca de 80% dos casos. No ano de 2017, o *P. falciparum* foi responsável por aproximadamente 99,7% dos casos na região africana, 62,8% dos casos no Sudeste Asiático, 69% na região do Mediterrâneo Oriental e 71,9% dos casos no Pacífico Ocidental (WHO, 2020).

Outro possível motivo pela predominância de infecções de malária pelo *P. vivax* pode estar associado à dificuldade de inicializar o tratamento de forma precoce, levando em consideração que o tempo de produção dos gametas ocorre após o período de 24 horas do surgimento dos sintomas iniciais. Este fato também justifica o motivo de o *P. falciparum* possuir menor prevalência que o *P. vivax*, visto que a produção dos gametas demora cerca de 7 a 12 dias, nesse contexto as infecções por *P. vivax* ocorrem primeiro que o *P. falciparum* (BRASIL, 2013; FERNANDES; BRASIL; LEITE, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre os anos de 2009 a 2019 foram registrados, ao total, 429 casos de malária no estado do Piauí, sendo o ano de 2010 aquele que apresentou o maior número de notificações. Os municípios que registraram a maior ocorrência de casos foram Teresina, seguido por Luzilândia e Buriti dos Lopes.

O perfil epidemiológico de indivíduos acometidos foi composto, predominantemente, por indivíduos do sexo masculino, de faixa etária economicamente ativa com idades entre 20 a 59 anos, baixa escolaridade, pardos e residentes na zona urbana. A espécie mais diagnosticada nos resultados parasitológicos foi *P. vivax*.



As informações apresentadas neste trabalho podem servir de contribuição para o direcionamento de ações de políticas públicas mais específicas que objetivem o fortalecimento das intervenções já propostas pelo Programa Nacional de Controle da Malária, incluindo ações de rastreamento e diagnóstico rápido de casos, tratamento com medicamentos apropriados e efetivos, distribuição de mosquiteiros e inseticidas para a população de risco e pulverização residual de inseticidas dentro dos domicílios visando o combate e eliminação de vetores da doença. Os dados expostos também demonstram a efetividade do Programa Nacional de Controle da Malária, considerando que, após sua implementação, observou-se o aumento de notificação de casos e redução significativa da doença ao decorrer dos anos.

REFERÊNCIAS

- ALBARADO, K. V. P. et al. Enfoque epidemiológico da malária de 2009 a 2013. **Revista de Enfermagem da Universidade Federal Piauí**, v. 4, n. 2, p. 62-68, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ações de Controle de Malária: Manual para Profissionais de Saúde na Atenção Básica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Editora MS. Brasília – DF, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Malária. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. O SUS de A a Z : garantindo saúde nos municípios / Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 480 p. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sus_az_garantindo_saude_municípios_3ed_p1.pdf>. Acesso em: 21 Fev. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: relatório de situação: Piauí / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília, DF: 2010. 36 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- BRAZ, R. M. et al . Avaliação da completude e da oportunidade das notificações de malária na Amazônia Brasileira, 2003-2012. **Epidemiologia e Serviços da Saúde**, v. 25, n. 1, p. 21-32, 2016 .



- BRAZ, A. R. P. et al. Caracterização dos casos de malária na região extra amazônica brasileira entre 2012 a 2017. **Journal of Management & Primary Health Care**, v. 12, p. 1-15, 2020.
- CHAGAS, F. B. et al.. Aspectos epidemiológicos e entomológicos de malária autóctone no município de Uruçuí - Piauí - Brasil. In: XLIX Congresso Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical, 2013, Campo Grande-MS.
- FARIA, G.; LUZ, G. S.; BETIN, T. A. Aspecto epidemiológico das notificações de malária entre 2012 a 2017 no município Rondolândia-MT. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 17, n. 60, p. 83-90, 2019.
- FERNANDES, R.A.; BRASIL, J. S.; LEITE, D. S. O perfil clínico-epidemiológico da malária em um município da amazônia brasileira. In: LOPES, L. B. M; MELO, T. S. Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3. Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. p. 150-161.
- FONSECA, A. F.; CORBO, A. M. D. (Org.). O território e o processo saúde-doença. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio/Fiocruz, 2007.
- GRANZOTO, A. C. G.; PESSOA, A. M.; SILVA JUNIOR, N. J. Epidemiologia dos casos de malária em Sinop - MT (2003-2012). **Estudos**, v. 42, n. 4, p. 527-538, 2015.
- GOMES, M. S. M. et al . Malaria in the borders between Brazil and French Guiana: social and environmental health determinants and their influence on the permanence of the disease. **Saude e sociedade**, v. 29, n. 2, e181046, 2020.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico. Características gerais da população do estado do Piauí. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pi/panorama>>. Acesso em: 07 Fev. 2021.
- LAPOUBLE, O. M. M.; SANTELLI, A. C. F.S.; MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I. Situação epidemiológica da malária na região amazônica brasileira, 2003 a 2012. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.38, n.4, p.300–306, 2015.
- LOPES, T. M. R. et al. Situação epidemiológica da malária em uma região de Garimpo, na região da Amazônia brasileira, no período de 2011 a 2015. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 25, e.759, 2019.
- MESQUITA, E. M. et al. Levantamento epidemiológico da malária no estado do Maranhão, Brasil nos anos de 2007 a 2012. **Revista de Ciências da Saúde**, v.15, n.1, p. 11-18, 2013.
- NASCIMENTO, J. A. A.; GUIMARÃES, L M.; CARVALHO-COSTA, F. A. Malaria epidemiology in the State of Piauí, Northeastern Brazil: a retrospective study with secondary data. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 1, p. 99-103, 2016.
- NARAIN, J. P. Malaria in the South-East Asia region: myth & the reality. **Indian Journal of Medical Research**, v.128, n.1, p. 1-3, 2008.



SANTA ROSA, I. M. et al. Epidemiologia da Malária no Brasil e resultados parasitológicos, de 2010 a 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 11484-11495, 2020.

SANTOS, A. C. Estudo Geoambiental da ocorrência de malária no Piauí: Estudo Campo Largo do Piauí e Porto, 2002-2013. 2015. 114p. Dissertação (Mestrado em Geografia), Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

SANTOS, A. C. et al. Malária no Piauí: Espacialização dos casos no período de 2008 a 2013. **Archives of Health**, v. 1, n. 5, p. 225-236, 2020.

SANTOS, A. C.; VALLADARES, G. S.; HASSUM, I.C. Distribuição Espaço-Temporal da Malária no Piauí de 2002 a 2013. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 11, n. 21, 2015.

SILVA, E. O.; SILVA, G. R.; VIEIRA, N. R. D. Expansão urbana da cidade de Teresina e suas transformações socioespaciais. In: Encontro da Rede Nacional Observatório das Metrópoles, 2017, Natal-RN, p. 1-16.

SOUSA, J. R. et al. Situação da malária na Região do Baixo Amazonas, Estado do Pará, Brasil, de 2009 a 2013: um enfoque epidemiológico. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 4, p. 39-47, 2015.

VASCONCELOS, B. M. et al. Aspectos epidemiológicos da malária na Amazônia Legal, Brasil, 2000 a 2013. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 5230-5243, 2020.

WHO. World Health Organization. Word malária report. Genebra: World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>>. Acesso em 06 de fev de 2021.



CAPÍTULO XIX

O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS COMO MEDIDA TERAPÉUTICA PARA A ESquistossomose mansônica

Stefany dos Santos ¹

Larissa Teodoro ²

Taís Rondello Bonatti ²

¹ Graduada do Curso de Bacharelado em Farmácia no Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, Campinas, SP.

² Docente do Curso de Bacharelado em Farmácia no Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, Campinas, SP.

RESUMO

A esquistossomose é uma doença parasitária tropical que está relacionada diretamente com as condições de vida inadequadas e baixo nível socioeconômico, é de grande relevância para a saúde pública, considerada como uma enfermidade negligenciada de maior importância pela Organização Mundial da Saúde. Atualmente, o tratamento é realizado através do fármaco praziquantel, que, apesar da baixa toxicidade e baixo custo, não tem sido totalmente eficaz na cura da doença, demonstrando a necessidade da procura de novos tratamentos eficazes, como uma vacina eficiente para a esquistossomose. O objetivo deste estudo foi avaliar a importância da existência de uma vacina, analisando a problemática para a produção e os avanços da ciência no desenvolvimento. Trata-se de uma revisão bibliográfica no qual foram selecionados artigos das bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, e também, da base de dados da biblioteca virtual da Organização Mundial da Saúde, encontrados através dos descritores “Sm14”, “schistosomiasis mansoni” e “vaccines”, cadastrados no MeSH e com as respectivas traduções dos dois últimos no DeCs, utilizando-se o operador booleano AND. Nas últimas décadas, diversos antígenos candidatos foram estudados para a produção de uma vacina eficaz, entretanto, a produção de vacinas é um grande desafio, devido ao complexo ciclo de vida do parasito que possui diversos estágios larvais. Contudo, os avanços da Ciência têm se mostrado promissores, tendo atualmente três vacinas em andamento. A vacina é um método de controle eficaz, pois reduziria o número de infecções, reinfecções e, a longo prazo, levaria a eliminação da transmissão da parasitose.

Palavras-chave: Esquistossomose mansoni. Sm14. Vacinas.

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária tropical relacionada com as condições de vida inadequadas e baixo nível socioeconômico, de grande relevância para



a saúde pública, considerada como uma enfermidade negligenciada de maior importância pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A infecção é causada por helmintos da classe dos trematódeos, sendo as principais espécies: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* e o *Schistosoma haematobium* (DEOL *et al.*, 2019; ROFATTO *et al.*, 2011). A mais prevalente no mundo é o *S. mansoni*, abrangendo uma área endêmica em 54 países, que vai da África, leste do Mediterrâneo e América (BARRETO *et al.*, 2015). No Brasil os primeiros relatos da esquistossomose mansônica (EM) ocorreram em 1908 por Pirajá da Silva, provavelmente trazida pelos escravos africanos (LAMBERTUCCI *et al.*, 2013). Trata-se da única esquistossomose encontrada no país devido ao hospedeiro intermediário, o caramujo de água doce do gênero *Biomphalaria*, necessário para o ciclo da doença (DEOL *et al.*, 2019).

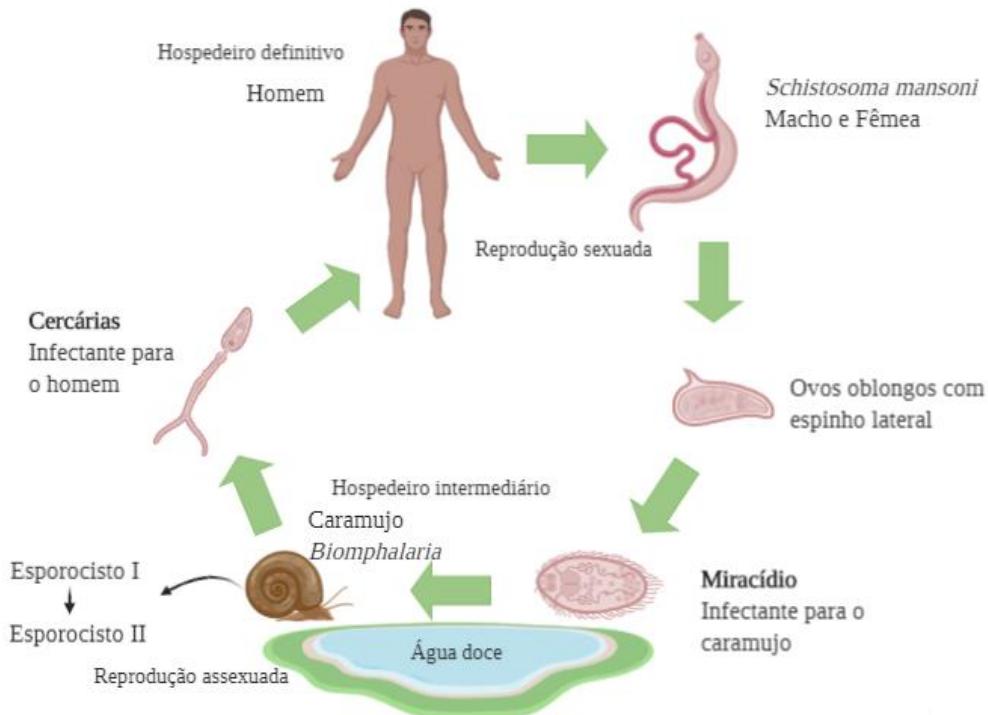
Segundo a OMS, estima-se que no Brasil cerca de 5 a 7 milhões de habitantes estejam infectados em 19 estados, dispendo o litoral do Nordeste, Minas Gerais e o Espírito Santo como as áreas de maiores prevalências (BARRETO *et al.*, 2015; COSTA *et al.*, 2017). Os focos ocorrem principalmente em populações de baixa renda e rurais, locais onde o saneamento básico é precário ou inexistente, sobretudo comunidades agrícolas e pesqueiras, exprimindo um indicativo socioeconômico importante (ARAÚJO *et al.*, 2019; VITORINO *et al.*, 2012).

O ciclo de vida do *S. mansoni* (Figura 1) é heteroxênico com uma fase no hospedeiro intermediário, o caramujo *Biomphalaria* e a outra, no hospedeiro definitivo, o homem; englobando diversos estágios. Os miracídios, um dos estágios larvais, são todos ciliados nas laterais, portanto, ao eclorem do ovo fazem sua locomoção pelas águas até o hospedeiro intermediário, sendo guiados pela luz e por quimiotaxias. Ao infectar o caramujo, transformam-se em esporocistos primários começando a reproduzirem-se demasiadamente de maneira assexuada, até dobrarem de tamanho e, na segunda semana após a penetração nos moluscos, dependendo da temperatura ideal (entre 25°C a 28°C), formam os esporocistos secundários. Estes amadurecem e transformam-se no segundo estágio larval, as cercárias, que possuem alta capacidade de infecção (BARBOSA, 1995).

As cercárias são liberadas nas águas depois do clarear do dia em razão da iluminação, ocorrendo o pico de infecção às 11 horas da manhã. A infecção humana ocorre com a penetração ativa de cercárias através da pele; tais larvas podem penetrar

em qualquer parte do corpo, sendo comum as pernas e pés devido aos caramujos serem de águas rasas. Ao penetrar a pele, as larvas caem na corrente sanguínea e transformam-se em esquistossômulos que são arrastados até os pulmões, lá ocorre a diferenciação de macho e fêmea, formas amadurecidas do parasito, que migram para o fígado, onde ocorrerá a cópula e postura de ovos. Os ovos atravessam a parede dos vasos mesentéricos, caem nos tecidos e são liberados na luz do cólon. Uma parte dos ovos é levada pela corrente sanguínea e atinge outros órgãos do hospedeiro definitivo, causando assim, os sintomas mais graves da doença. Os ovos liberados nas fezes terminam o desenvolvimento e liberam os miracídios, em contato com a água, reiniciando o ciclo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; ROFATTO *et al.*, 2011; VITORINO *et al.*, 2012).

Figura 1 - Ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*



Fonte: Adaptado de ROFATTO *et al.* e criado em BioRender, 2020.

As manifestações clínicas são normalmente causadas pela resposta inflamatória do organismo do indivíduo (ROFATTO *et al.*, 2011). A fase aguda é assintomática para a maioria dos casos e está frequentemente relacionada a pessoas que nunca entraram em contato com o parasito e a fase crônica, aos habitantes das regiões endêmicas



(VITORINO *et al.*, 2012). Com o avanço da infecção, o indivíduo acometido pode desenvolver granulomas hepáticos que bloqueiam o sistema porta-hepático, gerando hipertensão portal, por conta dos ovos alojarem-se nesses órgãos, o que produz a excessiva dilatação do fígado e baço provocando a hepatoesplenomegalia, sintoma característico da doença. Alguns dos sintomas são irreversíveis e, sem o tratamento adequado, podem levar a óbito (ROFATTO *et al.*, 2011).

O tratamento é realizado atualmente com os fármacos praziquantel e oxamniquina, este utilizado apenas para o tratamento de EM (SILVA *et al.*, 2012). Na fase aguda da infecção é possível utilizar anti-histamínicos locais e corticosteroides tópicos e, na fase crônica, empregar o praziquantel e oxamniquina (VITORINO *et al.*, 2012). Esses fármacos possuem fácil administração, por via oral, baixa toxicidade e baixo custo, sendo recomendado pela OMS, desde 2006, a quimioterapia preventiva com o praziquantel entre crianças de 5 a 15 anos que vivem nas áreas endêmicas para diminuir a taxa de prevalência das infecções (DEOL *et al.*, 2019). Contudo, o praziquantel não tem sido totalmente eficaz na cura da doença, ocorrendo relatos de reinfecção e alguns casos de resistência ao medicamento, demonstrando a necessidade da procura de novos tratamentos eficazes, como uma vacina eficiente para a esquistossomose (COSTA *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2012; SILVA-MORAES *et al.*, 2013).

Em suma, o objetivo desta revisão foi analisar os estudos realizados para a produção de uma vacina para a EM, observar a problemática no desenvolvimento e avaliar os avanços da ciência na elaboração, salientando a importância da existência de uma vacina para essa parasitose.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Para esta revisão bibliográfica foram selecionados artigos das bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, e também, da base de dados da biblioteca virtual da OMS, encontrados através dos descritores “Sm14”, “*schistosomiasis mansoni*” e “*vaccines*”, cadastrados no MeSH e com as respectivas traduções dos dois últimos no DeCs, utilizando-se o operador booleano AND. Foram encontrados 50 artigos, analisados 25 e escolhidos 12 que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, publicados nos anos 2015 a 2020, em português e inglês, disponibilizados de forma paga e/ou de forma gratuita,



que fossem relevantes ao tema. Os critérios de exclusão foram: artigos fora da data de publicação determinada, que não tivessem relação com o tema proposto e que fossem artigos de revisão.

A EM é um grande problema da saúde pública (SILVA *et al.*, 2012), de acordo com o Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan), somente entre janeiro de 2019 até abril de 2020, 3.720 habitantes requisitaram a quimioterapia no Brasil. A região Sudeste apresentou o maior número de casos, com 2.625 no ano de 2019 e 191 casos em 2020, sendo que apenas o estado de Minas Gerais registrou 1.746 em 2019 e 149 casos em 2020 (somente até abril), como pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1 – Casos de Esquistossomose Mansônica dos anos 2019 e 2020 que precisaram de quimioterapia no Brasil.

| Região Sul | 2019 | 2020 | Região Sudeste | 2019 | 2020 | Região Centro-Oeste | 2019 | 2020 |
|---|-----------|-----------|--------------------|--------------|------------|------------------------|-----------|-----------|
| | PR | 51 | 02 | ES | 480 | 03 | DF | 17 |
| RS | 01 | 00 | MG | 1746 | 149 | GO | 03 | 04 |
| SC | 08 | 00 | RJ | 47 | 06 | MS | 16 | 00 |
| | | | SP | 352 | 33 | MT | 19 | 02 |
| Total | 60 | 02 | Total | 2625 | 191 | Total | 55 | 14 |
| Região Norte | 2019 | 2020 | Região Nordeste | 2019 | 2020 | | | |
| | AC | 01 | 00 | AL | 85 | 03 | | |
| PA | 23 | 00 | BA | 232 | 25 | | | |
| RO | 19 | 02 | CE | 24 | 04 | | | |
| | | | MA | 12 | 03 | | | |
| | | | PB | 32 | 03 | | | |
| | | | PE | 152 | 13 | | | |
| | | | RN | 28 | 00 | | | |
| | | | SE | 106 | 06 | | | |
| Total | 43 | 02 | Total | 671 | 57 | | | |
| | | | | | | | | |
| | | 2019 | 2020 | Total | | | | |
| Total | | 3454 | 266 | 3720 | | | | |
| Total de casos | | | | | | | | |

Fonte: Adaptado da Notificação de Esquistossomose- Sinan NET, abril 2020.



O estado de São Paulo apresentou 352 em 2019 e 33 casos até abril de 2020 (tabela 1), enquanto, Campinas/SP, notificou 32 casos de 2015 até outubro de 2020, registrando dois casos na cidade e 5 fora da cidade em 2020 (até outubro), áreas consideradas não endêmicas (tabela 2).

Tabela 2 – Casos de Esquistossomose Mansônica em Campinas/SP e região de 2015 a 2020.

| Ano | Infecção em Campinas | Infecção fora de Campinas | Indeterminado | Total |
|--------------|----------------------|---------------------------|---------------|------------|
| 2015 | 11 | 27 | 15 | 53 |
| 2016 | 04 | 23 | 08 | 35 |
| 2017 | 10 | 19 | 11 | 40 |
| 2018 | 03 | 17 | 08 | 28 |
| 2019 | 02 | 06 | 01 | 09 |
| 2020 | 02 | 05 | 01 | 08 |
| Total | 32 | 97 | 44 | 173 |

Fonte: Sinan, 16/10/2020.

Segundo a literatura, a vacinação é um método de controle eficaz, pois reduziria o número de infecções, reinfecções – pela interrupção do ciclo da doença – e, a longo prazo, levaria a eliminação da transmissão da parasitose (KURA *et al.*, 2019; ROFATTO *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2017). As preocupações com as cepas resistentes aos medicamentos utilizados no tratamento levam a crer na procura de uma solução satisfatória para a erradicação da esquistossomose, que possui alta morbidade, com sintomas irreversíveis, e até números de óbitos (RANASINGHE *et al.*, 2018; ROFATTO *et al.*, 2012). Economicamente, a vacinação possui um baixo custo em relação às terapias preventivas e aos gastos em saúde para o tratamento da esquistossomose (ROFATTO *et al.*, 2012). Medidas de saneamento básico, abastecimento de água potável e uma quimioterapia preventiva nas áreas endêmicas, juntamente com a vacina erradicariam a doença (SILVA *et al.*, 2012).

Entretanto, sabe-se que existe alta complexidade na produção de uma vacina, devido ao ciclo de vida heteroxênico e diversos estágios larvais, nos quais há uma expressão de抗ígenos diversificados tornando enigmática a seleção de algum específico que irá desenvolver o processo de imunização (TEBEJE *et al.*, 2016). Além disso, com o passar dos anos, os mecanismos de defesa do parasito e estratégias para



manter-se no organismo do hospedeiro têm evoluído, tornando-se mais específicas e dificultando, ainda mais, a produção da vacina (RANASINGHE *et al.*, 2018).

2.1. Tipos de imunização

Os esquistossomos são capazes de protegerem-se de inúmeras reações imunológicas do hospedeiro, sendo assim, conseguem se manter por um longo período no organismo (RANASINGHE *et al.*, 2018). Segundo Bernandes *et al.* (2019), no primeiro contato com o sistema imunológico do hospedeiro, a pele, o parasito secreta moléculas capazes de regular as respostas inflamatórias (BERNANDES *et al.*, 2019). De acordo com Ranasinghe *et al.* (2018), inicialmente o esquistossomo induz uma resposta imune do tipo Th1 no organismo do hospedeiro, porém, no início da ovoposição, a indução muda para uma resposta do tipo Th2. As respostas Th2 podem modificar células B para IgG1, a principal numa resposta imune, além de contribuir para o recrutamento de células de defesa, os basófilos e eosinófilos; e as respostas Th1, como IFN- γ e TNF- α , provoca a expressão de uma enzima que interrompe a síntese de colágeno, no qual causa a diminuição da área de granuloma, diminuindo a fibrose hepática. O IFN- γ também atua nas células CD8+ aumentando as células de memória e realizando a ativação de macrófagos (ASSIS *et al.*, 2015; MOLEHIN *et al.*, 2017; RANASINGHE *et al.*, 2018).

2.2. Antígenos candidatos

Nas últimas décadas, inúmeros antígenos candidatos em diferentes formulações foram estudados para o desenvolvimento de uma vacina eficaz. Bernandes *et al.* (2019) analisaram a produção de uma vacina com o antígeno Sm16, com dois adjuvantes diferentes: Freund e Alúmen. Contudo, em nenhuma das formulações houve uma redução significativa, nem mesmo na produção de anticorpos consideráveis (BERNANDES *et al.*, 2019). Rahmani *et al.* (2019), realizaram um estudo sobre a análise de imunoinformática de uma vacina químérica com os epítópos dos antígenos Sm14, Sm23, Sm29, Sm21.7 ou SmTAL, Sm-p80, SmCB, e Sm-TSP2, com a subunidade 50s da proteína L7/L12. Estudos indicaram que a utilização de uma mistura de antígenos poderia melhorar a eficácia da vacina (RAHMANI *et al.*, 2019).

Mossallan *et al.* (2015) desenvolveram um estudo com uma vacina combinada, com Sm14 e Sm29, formulada com o adjuvante poli(I:C) e sem adjuvante, o qual teve maior redução na carga de vermes adultos (40,3%), carga de ovos no fígado (68,2%) e



no intestino (57,9%) na vacina FSm14/29 com o adjuvante, apresentando uma proteção significativa (MOSSALLAN *et al.*, 2015). Concomitantemente, Assis *et al.* (2015) realizaram um experimento com três vacinas distintas de DNA: uma com Sm29, uma com Sm-TSP2, uma com o Sm29+Sm-TSP2, e outra quimera. Os autores observaram reduções na carga de vermes das vacinas Sm29 (17-22%), Sm-TSP2 (22%), da quimera (31-32%) e da Sm29+Sm-TSP2 (24-32%). As vacinas de DNA foram capazes de produzir uma resposta imune protetora, com maior produção de Th1, como TNF- α e IFN- γ , e também, de reduzir a área de granuloma (ASSIS *et al.*, 2015).

Outrossim, Melo *et al.* (2019) desenvolveram vacinas com ciclofilinas A (SmCyp) ou Smp17.7, avaliando três vacinas diferentes: uma com peptídeo sintético (SmCyp [107-121]), uma de DNA e outra com SmCyp recombinante (rSmCyp). A SmCyp [107-121] apresentou uma redução na carga de vermes (48-50%), na carga de ovos no fígado (47-51%) e no intestino (48%), porém não apresentou efeito na patologia da doença. Já na vacina de DNA não houve nenhuma redução considerável. Na formulação rSmCyp com o adjuvante Freund, não obteve redução na carga parasitária, apesar da produção de anticorpos anti-SmCyp (MELO *et al.*, 2019). Por outro lado, Ranasinghe *et al.* (2018) realizaram um estudo com uma vacina SmKI-1 onde obteve redução na carga de vermes (23-33%), na carga de ovos no fígado (20-43%), no intestino (28-31%) e nos ovos fecais (33-39%). Além disso, promoveu um aumento na produção de IFN- γ , IL-10 e IL-6, com equilíbrio entre Th1/Th2, importantes para a imunização (RANASINGHE *et al.*, 2018).

2.3. Sm-p80

A calpaína Sm-p80 é um dos principais candidatos a vacina, pois é expressa em todas as fases de vida e atua na renovação e biogênese do tegumento do esquistossomo. Vários estudos para melhorar a eficácia da vacina foram descritos na literatura como o de Zhang *et al.* (2018) que utilizaram uma formulação com o adjuvante sintético GLA-Alum, que reduziu a carga de vermes em camundongos (33,33%-53,13%) e em babuínos (38%), e produziu uma resposta imune IgG1, IgG2 e IgM, além de Th1, Th2 e Th17, como a liberação de IL-2, IL-4, IL-18, IL-21, IL-22 e IFN- γ (ZHANG *et al.*, 2018).

Siddiqui *et al.* (2018) investigaram a vacina Sm-p80+CpG-ODN, em babuíno, que reduziu a carga de ovos no fígado (38%) e no intestino (72,2% no delgado e 49,4% no grosso) e 60% da incubação, diminuindo também a produção e maturação dos ovos



(SIDDIQUI *et al.*, 2018). Em 2020, estava previsto para iniciar os testes humanos Fase I da vacina Sm-p80/GLA-SE (SchistoShield®) (MOLEHIN, 2020).

2.4. Sm14 e estudos clínicos

A Sm14 é uma proteína de ligação de ácido graxo, presente em todos os estágios larvais e de extrema importância para a sobrevivência do parasito, é com esta proteína que o helminto consegue os lipídios do hospedeiro, visto que não são capazes de sintetizar sozinhos. Os lipídios são importantes para o desenvolvimento em várias fases de vida e para a evasão da resposta imune (RAHMANI *et al.*, 2019; TENDLER *et al.*, 2018). Segundo Tendler *et al.* (2018), a vacina Sm14 com o adjuvante GLA-SE (glucopiranósil lipídio A em emulsão óleo/água), é a primeira vacina brasileira anti-helmíntica a ir para estudos clínicos em humanos (TENDLER *et al.*, 2018).

Conforme Santini-Oliveira *et al.* (2015), o estudo de fase Ia ocorreu no Rio de Janeiro/RJ, com 20 voluntários adultos do sexo masculino de um grupo não endêmico. Os resultados foram promissores, no qual demonstrou alta tolerabilidade, eficácia, segurança e imunogenicidade. Os eventos adversos foram categorizados como leves, de Grau 1, não sendo incapacitantes, relatado apenas dor local. Em relação a imunização, obteve uma mistura de Th1/Th2, com aumento de IgG1 e IgG3 no primeiro mês, IgG2 e IgG4 a partir do segundo mês, além de citocinas (IL-2, IL-5, IL-10, IFN e TNF) e ausência de IgE (SANTINI-OLIVEIRA *et al.*, 2015). Prosseguindo na avaliação de segurança e imunogenicidade, o estudo Ib envolveu 10 voluntários adultos do sexo feminino, de área não endêmica, que foi concluído com sucesso em 2012 (TENDLER *et al.*, 2018).

Ampliando os estudos, de acordo com Tendler *et al.* (2018), nos anos de 2015 a 2017, ocorreram a fase IIa com 30 voluntários adultos do sexo masculino, em grupo hiperendêmico para *S. mansoni* e *S. haematobium*, na Bacia do rio Senegal, e ainda, estava em curso a fase IIb, que envolveria 95 crianças, com idade entre 7 a 11 anos, da mesma região. Todos os resultados mostraram que a vacina Sm14 é promissora e possui eficácia significativa (TENDLER *et al.*, 2018).

Outra vacina que também avançou para estudos clínicos em humanos foi a Sm-TSP2/Alhydrogel®, que está em Fase I e II de segurança, imunogenicidade e eficácia em adultos saudáveis da Uganda, previsto para finalização do estudo em 2023 (MOLEHIN, 2020).



3. DISCUSSÃO

A produção de vacinas é um grande desafio, além do cuidado com os抗ígenos alergênicos que poderiam causar uma reação autoimune, deve-se encontrar a composição primordial capaz de induzir uma resposta imune suficiente para ocasionar a proteção (MELO *et al.*, 2019; RANASINGHE *et al.*, 2018). Ao longo dos anos, diversos抗ígenos candidatos foram estudados para a produção de uma vacina eficaz. Segundo a OMS, a formulação deve reduzir superior a 40% da carga de vermes, pois diminuindo os helmintos adultos consegue-se reduzir a carga de ovos no organismo, como a patologia da doença e, consequentemente, ovos no ambiente (MOLEHIN *et al.*, 2017; RANASINGHE *et al.*, 2018; ROFATTO *et al.*, 2011).

Das vacinas candidatas estudadas, a Sm16 não teve efeito na eliminação do parasita e nem na patologia, mesmo com formulações com dois diferentes adjuvantes (BERNARDES *et al.*, 2019). Sabe-se que os adjuvantes são importantes para as vacinas por possuírem a capacidade de promover o aumento do recrutamento das células apresentadoras de抗ígenos para o local da vacinação, ampliando a resposta imune (RAHMANI *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2018). No caso da vacina químérica Sm14/Sm23/Sm29/Sm21.7/Sm-p80/SmCB/Sm-TSP2 foi combinada com a proteína L7/L12 utilizada na formulação para induzir uma resposta imune ativa, como um adjuvante, ampliando a proteção de maneira eficaz (RAHMANI *et al.*, 2019). Vacinas combinadas têm sido bastante defendidas na literatura por ampliar a capacidade de induzir a imunização com diferentes抗ígenos na mesma formulação, além de reduzir os custos da produção em escala farmacêutica, sendo uma grande aposta (ASSIS *et al.*, 2015). O estudo de Mossallan *et al.* (2015) demonstrou que uma vacina combinada consegue reduzir eficientemente a carga de vermes adultos e ovos, e obter uma proteção significativa, que talvez poderia ser melhorada com a utilização de outro adjuvante (MOSSALLAN *et al.*, 2015).

Ademais, as vacinas de DNA também são capazes de gerar respostas imunológicas humoral e celular, além de serem estáveis e de fácil produção, sendo consideradas promissoras. Nas formulações estudadas por Assis *et al.* (2015), as vacinas não obtiveram porcentagens de redução muito elevadas, porém conseguiram reduzir a área de granuloma, provavelmente devido a produção de TNF- α e IFN- γ (ASSIS *et al.*,



2015). Já na SmCyp de DNA não houve nenhuma redução considerável em relação a SmCyp [107-121], que apresentou alta redução na carga de vermes e ovos, provavelmente devido a parte do peptídeo selecionada (MELO *et al.*, 2019). A vacina SmKI-1, produziu IL-6 que reduz a patologia da doença protegendo contra a hipertensão pulmonar, além de ocasionar a diferenciação de Th2, compensando o equilíbrio entre Th1/Th2, entretanto manteve a redução na carga de vermes e ovos abaixo dos 40% preconizados pela OMS (RANASINGHE *et al.*, 2018).

A Sm-p80 foi capaz de promover uma redução significativa na carga de vermes e ovos, e produzir uma forte resposta imunológica, capaz de reduzir a patologia, sendo assim, foi formulada com diferentes adjuvantes para melhorar a eficácia, porém o adjuvante GLA+Alum não ampliou a imunogenicidade nem a eficácia da vacina, apenas ofereceu uma média proteção (ZHANG *et al.*, 2018). Estudos para avaliarem a eficácia em outras espécies do esquistosso também foram analisados, entretanto, são necessárias mais pesquisas (MOLEHIN *et al.*, 2017). Recentemente, a vacina Sm-p80/GLA-SE estava prevista para iniciar testes em humanos, em vista dos ótimos resultados na redução em babuínos, que apresentam uma patologia e imunidade parecida com os humanos, e a utilização do adjuvante GLA, que promove uma resposta Th1, além de ser aprovado para uso em humanos (MOLEHIN *et al.*, 2017; TENDLER *et al.*, 2018).

Outra vacina em testes humano com o mesmo adjuvante é a Sm14, que apresentou ótimos resultados em relação a redução da carga de vermes e ovos, acima de 40%, e uma imunização significativa com uma resposta entre Th1/Th2 equilibrada; todos as fases em humanos foram promissoras, conseguindo a imunogenicidade e não causando nenhum evento adverso, nem mesmo a produção de IgE, que apesar de parecer vantajosa estimular no combate de helmintos, no caso da vacina a produção poderia causar uma reação alérgica. Além disso, a Sm14 possui a mesma estrutura que a Fh15, produzindo também uma proteção contra a *Fasciola hepatica*, um parasito que afeta ovelhas e gado bovino. Este fato deu visibilidade para a vacina humana, que foi projetada para ser eficaz e de baixo custo, prevista para dar continuidade nos testes em 2021 (MOLEHIN, 2020; TENDLER *et al.*, 2018).

Com os avanços da ciência, a possibilidade de identificar um antígeno através da imunolocalização, de melhorar a proteção com as vacinas quimeras, dos estudos de



bioinformática, nos quais é possível analisar proteínas alvos e investigar epítópos que teriam possíveis afinidades de ligação, como também, da vacinologia reversa, que demonstra na teoria a capacidade de uma vacina em induzir imunidade e as possíveis reações de compatibilidade com o hospedeiro, auxiliaram nas pesquisas para o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura, diminuindo gastos e tempo com antígenos irrelevantes e avançando em resultados mais promissores (ASSIS *et al.*, 2015; RAHMANI *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a esquistossomose infecta milhões de pessoas, ocasionando sintomatologia severa, podendo levar até a óbito. Visto que apenas o tratamento com o praziquantel não tem sido eficaz, faz-se necessário uma vacina eficiente, que concomitante com as outras medidas de controle, poderia a longo prazo erradicar a doença. Todavia, o desenvolvimento tem-se mostrado um desafio devido ao complexo ciclo de vida do parasito que possui diversos estágios larvais, sendo difícil separar um constituinte específico para a imunização. Nas últimas décadas, várias pesquisas foram realizadas para a produção de uma vacina segura e imunogênica, e com a evolução da ciência conseguiu-se avançar para os estudos clínicos em humanos, tendo atualmente uma vacina iniciando a fase I e duas vacinas progredindo em fase III, com a Sm14 apresentando resultados promissores.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, H. D. A. *et al.* Potassium usnate, a water-soluble usnic acid salt, shows enhanced activity against *Schistosoma mansoni* in vitro. **Experimental Parasitology**. 2019; Oct: 107779.
- ASSIS, N. R. G. *et al.* DNA Vaccine Encoding the Chimeric Form of *Schistosoma mansoni* Sm-TSP2 and SM29 Confers Partial Protection against Challenge Infection. **PLOS ONE**. 2015;10(5): e0125075.
- BARBOSA, F. S. org. **Tópicos em malacologia médica** [online]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1995. 314. P. ISBN 978-85-7541-401-9. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>> [acesso 12 maio 2020].



BARRETO, A. V. M. S. *et al.* Análise da positividade da esquistossomose *mansoni* em Regionais de Saúde endêmicas em Pernambuco, 2005 a 2010. **Epidemiol. Serv, Saúde.** Brasília. 2015; 24(1):87-96.

BERNANDES, W. P. O. S. *et al.* Sm16, A *Schistosoma mansoni* Immunomodulatory Protein, Fails to Elicit a Protective Immune Response and Does Not Have a Essential Role in Parasite Survival in the Definitive Host. **Journal of Immunology Research.** 2019.

COSTA, C. S. *et al.* Programa de Controle da Esquistossomose: avaliação da implantação em três municípios da Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. **Saúde debate.** Rio de Janeiro, 2017; V. 41, N. Especial, p. 229-241

DEOL, A. K. *et al.* Schistosomiasis – Assessing Progress toward the 2020 and 2025 Global Goals. **N Engl Med.** 2019; 381:2519-28.

KURA, K. *et al.* Modelling the impact of a *Schistosoma mansoni* vaccine and mass drug administration to achieve morbidity and transmission elimination. **PLoS Negl. Trop. Dis.** 2019; 13(6): e0007349.

LAMBERTUCCI, J.R. *et al.* An Outbreak of Acute *Schistosoma mansoni*. Schistosomiasis in a Nonendemic Area of Brazil: A Report on 50 Cases, Including 5 with Severe Clinical Manifestations. **Clinical Infectious Diseases.** 2013; 57(1):e1-6.

MELO, T. T. *et al.* The *Schistosoma mansoni* cyclophilin A epitope 107-121 induces a protective immune response against schistosomiasis. **Molecular Immunology.** 2019; 172-181.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância da Esquistossomose Mansônica: Diretrizes Técnicas.** 4. Ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2014.

MOLEHIN, A. J. Schistosomiasis vaccine development: update on human clinical trials. **J Biomed Sci.** 2020; Jan: 27:28.

MOLEHIN, A. J. *et al.* Cross-species prophylactic efficacy of Sm-p80-based vaccine and intracellular localization of Sm-p80/Sm-p80 ortholog proteins during development in *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, and *Schistosoma haematobium*. **Parasitol Res.** 2017; 116:3175-3188.

MOSSALLAM, S. F. *et al.* Fusion protein comprised of the two schistosomal antigens, Sm14 and Sm29, provides significant protection against *Schistosoma mansoni* in murine infection model. **BMC Infectious Diseases.** 2015; 15:147.

RAHMANI, A. *et al.* Development of a conserved chimeric vaccine based on helper T-cell and CTL epitopes for induction of strong immune response against *Schistosoma mansoni* using immunoinformatics approaches. **International Journal of Biological Macromolecules.** 2019; Aug: 125-136.



- RANASINGHE, S.L. *et al.* Kunitz-type protease inhibitor as a vaccine candidate against schistosomiasis mansoni. **International Journal of Infectious Diseases.** 2018; Oct:26-32.
- ROFATTO, H. K. *et al.* Antígenos vacinais contra esquistossomose mansônica: passado e presente. **Revista da biologia.** 2011; 6b: 54-59.
- SANTINI-OLIVEIRA, M. *et al.* Schistosomiasis vaccine candidate Sm14/GLA-SE: Phase 1 safety and immunogenicity clinical trial in healthy, male adults. **Vaccine.** 2015.
- SANTOS, L. L. *et al.* O uso de quimeras lipo-peptídicas na produção de vacinas contra a esquistossomose. **Revista de saúde pública do SUS.** Minas Gerais, 2017; Volume 1, n°1.
- SIDDQUI, A. J. *et al.* Sm-p80-based vaccine trial in baboons: efficacy when mimicking natural conditions of chronic disease, praziquantel therapy, immunization, and *Schistosoma mansoni* re-encounter. **Annals of the New York Academy of Sciences.** 2018; 1-19.
- SILVA, K. E. R. *et al.* Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** 2012;33(1):9-16.
- SILVA-MORAES, V. *et al.* Antischistosomal activity of a calcium channel antagonist on schistosomula and adult *Schistosoma mansoni* worms. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, 2013; Vol. 108(5): 600-604.
- TEBEJE, B. M. *et al.* Schistosomiasis vaccines: where do we stand? **Parasites & Vectors.** 2016; 9:528.
- TENDLER, M. *et al.* Current Status of the Sm14/GLA-SE Schistosomiasis Vaccine: Overcoming Barriers and Paradigms towards the First Anti-Parasitic Human(itarian) Vaccine. **Trop Med Infect Dis.** 2018; Nov: 3,121.
- VITORINO, R. R. *et al.* Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. **Rev Bras Clin Med.** São Paulo, 2012; 10 (1):39-45.
- ZHANG, W. *et al.* *Schistosoma mansoni* antigen Sm-p80: prophylactic efficacy using TLR4 agonist vaccine adjuvante glucopyranosyl lipid A-Alum in murine and non-human primate models. **Investig Med** 2018;0:1-9.



CAPÍTULO XX

O IMPACTO DA GIARDÍASE NO COMPROMETIMENTO DA NUTRIÇÃO E DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL NO CONTEXTO BRASILEIRO

Paulo Victor Teixeira Firmino ¹
Antonio Vinícius Barros de Araújo ¹
Gabriel Melo de Sousa ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A giardíase, enteroparasitose causada pelo protozoário *Giardia duodenalis*, está presente em todas as regiões brasileiras, sendo mais prevalente na região sudeste. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca dos prejuízos que a giardíase pode ocasionar na absorção de nutrientes e, consequentemente, no desenvolvimento infantil. Trata-se, portanto, de uma pesquisa bibliográfica qualitativa, realizada a partir de buscas nas bases de dados LILACS e MEDLINE. A inflamação cronicada resultante da infecção pelo protozoário pode determinar quadros assintomáticos ou formas com sintomatologias clínicas, principalmente em crianças, cursando com diarreia, dor abdominal, fadiga, anorexia, flatulências e distensão abdominal. O prolongamento das disfunções fisiológicas relacionadas à absorção no trato gastrintestinal, agravadas pela inflamação entérica, destrói a borda em escova através da ruptura do complexo juncional epitelial intestinal e da indução de apoptose dos enterócitos, comprometendo, de forma significativa, a absorção de nutrientes necessários ao desenvolvimento do hospedeiro. Além disso, há uma redução importante do muco natural protetor do epitélio gastrintestinal, disbiose, com desregulação da microbiota intestinal e degradação de fatores imunológicos do próprio hospedeiro que seriam importantes para debelar a giardíase. A profilaxia da giardíase depende da comunhão de esforços da sociedade civil organizada, dos investimentos públicos e privados em infraestrutura de saneamento básico e tratamento de água e esgoto, além de educação de qualidade para que a sociedade adote as melhores práticas de higiene pessoal e alimentar necessárias para evitar a infecção por *G. duodenalis*, além de muitos outros enteroparasitas e, com isso, garantir o adequado desenvolvimento infantil.

Palavras-chave: Giardíase, Desnutrição, Desenvolvimento Infantil, Revisão de Literatura.



1. INTRODUÇÃO

A giardíase é uma infecção causada pelo protozoário *Giardia duodenalis* tendo como uma de suas manifestações clínicas a diarreia, sendo comum tanto em humanos quanto em animais (LUÍS, 2008). A transmissão desta parasitose se dá pela via fecal-oral e pela ingestão de água e/ou alimentos contaminados com cistos infectantes do parasita (ROSE et al., 2002).

No Brasil, a insuficiência de saneamento básico e de tratamento eficaz de esgoto para grande parte da população aumentam a proliferação desse protozoário e de muitos outros microrganismos patogênicos. Em Londrina, no Paraná, por exemplo, foi evidenciada a presença do DNA da *Giardia duodenalis* em todas as amostras de esgoto bruto e em 76% das amostras de esgoto tratado, coletadas entre dezembro de 2014 e novembro de 2015 (MARTINS et al., 2019).

A prevalência dessa protozoose intestinal, no Brasil, pode variar entre 4 a 30%, ocorrendo principalmente nas crianças, de acordo com o nível de acesso das famílias às condições básicas de higiene e da disponibilidade de água potável e de alimentos bem higienizados (NEVES, 2013). Já nos países desenvolvidos, esse enteropatogênico acomete cerca de 2% dos adultos e apenas 8% das crianças (FEKETE et al., 2021 apud DUNN e JUERGENS, 2020).

Em 2004, essa doença foi inserida no rol de doenças negligenciadas estritamente associadas à camada mais pobre dos países em desenvolvimento (NEVES, 2013). Nesse sentido, considerando que a maioria das famílias brasileiras não têm acesso ao saneamento básico e ao tratamento de esgoto adequado, principalmente nas regiões norte e nordeste, percebe-se que o risco de infecção pela exposição e pela ingestão de água contaminada pode chegar a níveis sem precedentes, tanto nas populações ribeirinhas da zona rural como nas áreas urbanas abandonadas pelo poder público.

Nesse contexto epidemiológico, o presente estudo se propõe realizar uma revisão de literatura com o intuito de analisar os prejuízos que a giardíase pode ocasionar na absorção de nutrientes e, consequentemente, no desenvolvimento infantil, caso o tratamento não seja instituído de forma rápida e as medidas profiláticas de amplo impacto social não sejam tomadas para salvaguardar a saúde das crianças.



2. METODOLOGIA

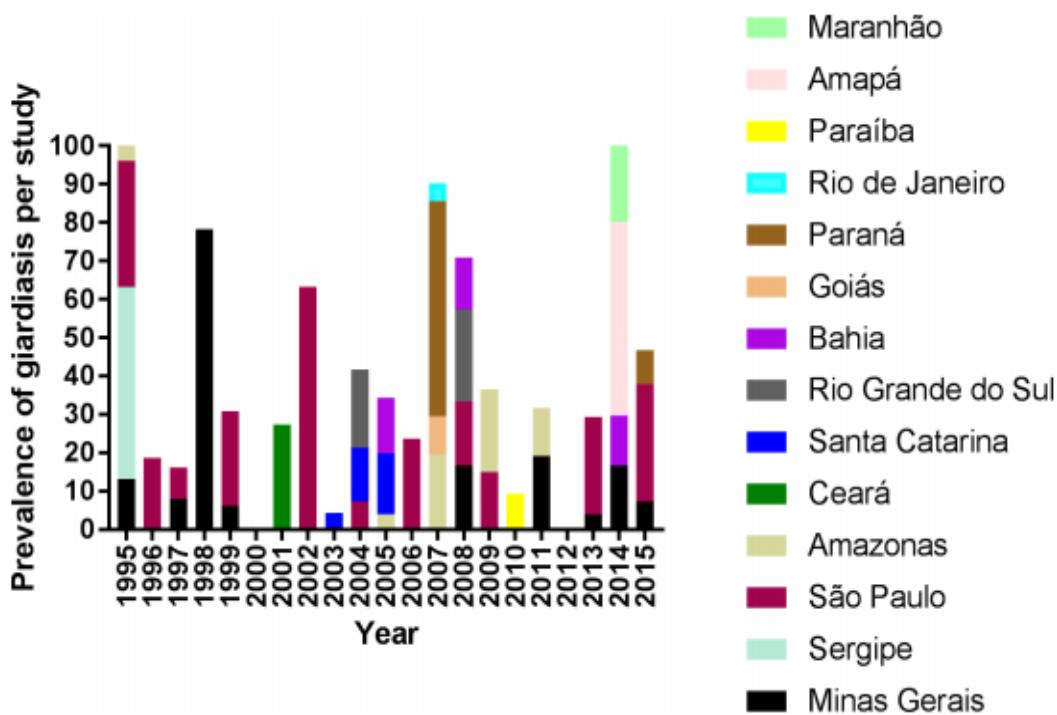
Esse capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica, de caráter qualitativo, realizada por meio da busca de artigos científicos que englobassem a relação entre a giardíase, a nutrição e o desenvolvimento infantil. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), por meio do Portal BVS; e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), via Portal PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores ou palavras-chave: giardíase, desnutrição e “desenvolvimento infantil”, bem como seus correspondentes na língua inglesa. Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, publicados entre os anos de 2009 e 2021, dentro da temática do estudo.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Epidemiologia da giardíase no Brasil

A giardíase está presente em todas as regiões brasileiras, sendo mais prevalente na região sudeste. Apesar dos poucos estudos atuais, em 1998 as maiores prevalências do país ocorreram nos estados de Minas Gerais (78,3%) e de São Paulo (69,6%). Ademais, os estados do Maranhão, Amapá, Sergipe e Paraná tiveram prevalências maiores que 30% (COELHO et al., 2017). A Figura 1 apresenta a prevalência de giardíase nos estados brasileiros de acordo com estudos realizados entre 1995 e 2015.

Figura 1 - Prevalência de giardíase nos estados brasileiros entre os anos de 1995 e 2015.



Fonte: Coelho et al., 2017.

Alguns estudos analisaram a presença de cistos da *G. duodenalis* em águas tratadas, de rios ou de chuvas. No estado de São Paulo, foram detectados cistos em águas tratadas de um sistema de tratamento de água convencional da região (COELHO et al., 2017 *apud* RAZZOLINI et al., 2011). Além disso, outro estudo mediu, em Pernambuco, a prevalência de cistos de giárdia em amostras do rio Beberibe, encontrando uma taxa de 50% (COELHO et al., 2017 *apud* FREITAS et al., 2015). Na região semiárida de São Paulo, pesquisou-se a presença de cistos de *G. duodenalis* em águas pluviais armazenadas em tanques e em recipientes de barro, sendo encontrados cistos em 10% das amostras (COELHO et al., 2017 *apud* XAVIER et al., 2011).

Em relação às populações indígenas que, no último censo brasileiro, era composta por 896.917, sendo que 572.083 ainda viviam em aldeias, alguns estudos se propuseram a analisar a circulação da *G. duodenalis* entre essas pessoas e nos locais onde habitam. Devido às condições em que vivem, os indígenas brasileiros estão constantemente expostos a esse protozoário. De acordo com Coelho e colaboradores (2017 *apud* ASSIS et al., 2013), a giardíase foi a segunda doença mais prevalente na etnia de *Maxakali*. Em outro estudo, foi analisada a prevalência de tuberculose e outras parasitoses entre a população indígena da Amazônia brasileira por meio de 313



amostras de 54 casas; 26 amostras positivaram para *G. duodenalis* (COELHO et al., 2017 *apud* BOIA et al., 2009). Além disso, outro estudo encontrou uma prevalência de giardíase que variava entre 44,8 a 52,9% em populações indígenas no Brasil, sendo a maior prevalência em adolescentes (COELHO et al., 2017 *apud* MIRANDA et al., 1998).

3.2. Fisiopatologia da infecção por *Giardia duodenalis*

A infecção por *G. duodenalis* ocorre após a ingestão de cistos do protozoário presentes em água e alimentos contaminados. No intestino, os cistos liberam de dois a quatro trofozoítos que, por sua vez, aderem à membrana das células epiteliais por meio de um disco presente na sua superfície ventral. Essa interação entre o protozoário e as células propicia a liberação local de substâncias que estão relacionadas à etiologia da diarreia que é característica do quadro clínico (HALLIEZ, 2013).

Além disso, a colonização da parede do intestino delgado pela *G. duodenalis* pode resultar na intensificação da apoptose dos enterócitos, na ativação de linfócitos residentes, na disfunção da barreira intestinal, no encurtamento da borda em escova, na má absorção no intestino delgado, na deficiência das dissacaridases, dentre outros (HALLIEZ, 2013). Foi observado, também, que as bactérias que compõem a microbiota intestinal podem estimular os efeitos patogênicos da giárdia (HALLIEZ, 2013 *apud* TORRES et al., 2000).

O aumento da permeabilidade intestinal que também pode ocorrer nesses casos resulta da disfunção de importantes proteínas apicais de ligação, incluindo o rompimento da *F-actin*, da *zonula-occludens-1*, da *claudin-1* e da *alpha-actinin*, as quais compõem um anel de actomiosina que regula o fluxo paracelular (HALLIEZ, 2013).

O encurtamento das microvilosidades do epitélio ocasionado pela infecção por *G. duodenalis* está diretamente relacionado à doença diarreica por má digestão ou absorção dos alimentos (HALLIEZ, 2013 *apud* SCOTT et al., 2004; BURET, et al., 1991; ERLANDSEN et al., 1974).

Apesar do intenso quadro clínico em alguns pacientes, as infecções por *G. duodenalis* têm tendência a serem autolimitadas em indivíduos imunologicamente competentes. Nesse sentido, um estudo realizado com crianças brasileiras sugeriu que os sintomas seriam menos intensos durante uma reinfecção (HALLIEZ, 2013 *apud* KHOLI et al., 2008).



3.3. A giardíase como mediador de inflamação crônica

A presença da *Giardia duodenalis* pode ser cronificada, promovendo disbiose e danos epiteliais imunomedidos por respostas pró-inflamatórias, como foi observado em crianças brasileiras. Isso ocorre pela resposta imune do tipo Th17 e pelos elevados níveis de interleucina IL-17 nos enterócitos do trato gastrintestinal (FEKETE et al., 2021 *apud* Dreesen et al., 2014 ; Dann et al., 2015 ; Cascais- Figueiredo et al., 2019 ; Singer et al., 2019). Essa resposta inflamatória destruidora de enterócitos pode ser evidenciada pela presença de níveis citoplasmáticos aumentados de marcadores de I-FABP, ou seja, Proteína Ligadora de Ácidos Graxos Intestinais (CASCAIS-FIGUEIREDO, 2019).

Além disso, a giardíase pode prejudicar a ativação das células dendríticas por receptores do tipo Toll-2, a captura e a apresentação antigênica aos linfócitos CD4+, os quais são essenciais à resposta imune celular necessária para combater o parasita, já que estimulam a formação de células de defesa específicas do tipo CD8+ (OBENDORF et al., 2013). Assim, a giárdia pode modular a resposta imune do hospedeiro, apesar de os mastócitos e os macrófagos da mucosa agirem em conjunto com o óxido nítrico e os peptídeos antimicrobianos produzidos pelos enterócitos, para eliminar, ou pelo menos atenuar, o crescimento dos trofozoítos de Giárdia (FEKETE et al., 2021 *apud* BELOSEVIC; DANIELS, 1992 ; ALEY et al., 1994 ; Li et al., 2004 ; STADELMANN et al., 2013 ; FINK et al., 2019).

Diante da inflamação cronificada, é possível que ocorram quadros assintomático ou até diversas formas de sintomatologias clínicas, principalmente em crianças, cursando com diarreia, dor abdominal, fadiga, anorexia, flatulências e distensão abdominal (BRASIL, 2010).

Nesse prisma, o prolongamento das disfunções fisiológicas relacionadas à absorção no trato gastrintestinal, agravadas pela inflamação entérica, destrói a borda em escova através da ruptura do complexo juncional epitelial intestinal e da indução de apoptose dos enterócitos, comprometendo, de forma significativa, a absorção de nutrientes necessários ao desenvolvimento do hospedeiro (ALLAIN et al., 2019). Além disso, há uma redução importante do muco natural protetor do epitélio gastrintestinal, disbiose, com desregulação da microbiota intestinal; e degradação de fatores



imunológicos do próprio hospedeiro que seriam importantes para debelar a giardíase (ALLAIN et al., 2019).

3.4. A ingestão de probióticos como alternativa complementar à farmacoterapia tradicional no tratamento da giardíase

O microbioma intestinal possui uma multiplicidade de seres vivos que se relaciona de forma mutualística com o ser humano, contribuindo com a produção de substâncias necessárias à homeostase e à saúde corporal. Qualquer alteração dessa população harmônica de vírus, de protozoários, de fungos e, principalmente, de bactérias pode desencadear distúrbios tanto de natureza intestinal quanto extraintestinal (FEKETE et al., 2021 *apud* Carding et al., 2015; Shreiner et al., 2015; Nagao- Kitamoto et al., 2016; Buret et al., 2019). No caso dos distúrbios intestinais, mediados por protozoários, já existem evidências de alterações do microbioma na comparação de crianças colombianas não infectadas com as infectadas pela *Giardia duodenalis* (FEKETE et al. *apud* TORO-LONDONO et al., 2019).

É possível administrar fármacos com atividade giardicida para eliminar os parasitas, porém não são raras as reações adversas ou mesmo resistência ao longo dos anos a essas drogas, representadas pelos nitroimidazóis, nitrotiazóis, como a nitazoxanida; ou mesmo benzimidazóis, representados pelo albendazol. Diante dessa perspectiva, já existem pesquisas que têm demonstrado melhorias significativas do prognóstico da perda de peso e do depauperamento físico-mental, com possibilidade de negativação da eliminação de cistos, pela simples ingestão oral de bebidas lácteas com probióticos, como os *Lactobacillus casei Shirota* na dosagem de 100g por dia, contendo 6 a 7 log UFC/g, com o intuito de minimizar ao máximo a possibilidade de lesões entéricas causadas pela *G. duodenalis* (COELHO et al., 2016).

3.5. A relação entre a infecção por *G. duodenalis*, o estado nutricional e o desenvolvimento infantil

Em países em desenvolvimento, as infecções parasitárias e a ausência de alimentos são responsáveis pelo alto número de casos de crianças menores de cinco anos com retardo no crescimento, doenças crônicas debilitantes e baixo peso (HALLIEZ, 2013 *apud* SIMSEK et al., 2004).



Em um estudo realizado com crianças brasileiras e peruanas, percebeu-se que a ocorrência de diarreia em crianças menores de 2 anos estava diretamente relacionada ao desenvolvimento de deficiências cognitivas, alterações da fluência verbal e da aptidão física, bem como acarretava falhas no crescimento ao longo dos anos (HALLIEZ, 2013 *apud* BERKMAN et al., 2002; GUERRANT et al., 1999). Como nos países em desenvolvimento a incidência de giardíase pode ser até 4 vezes maior que em países desenvolvidos, afetando sobretudo crianças entre 6 meses e 5 anos de idade, percebe-se que essa doença pode ter uma grande relevância na alta prevalência de deficiências relacionada ao desenvolvimento infantil nesses locais (HALLIEZ, 2013 *apud* THOMPSON et al., 1994; LENGERICH et al., 1994).

Além disso, em combinação com a diarreia, a giardíase ainda pode causar deficiência de ferro, micronutrientes e proteínas, principalmente por conta das disfunções absorтивas que ela causa (HALLIEZ, 2013 *apud* SIMSEK et al., 2004). Pode, ainda, reduzir a ingestão de alimentos por parte do indivíduo, produzir esteatorreia e prejudicar a absorção de carboidratos e vitaminas (HALLIEZ, 2013). Todos esses fatores podem contribuir diretamente para a dificuldade de se ganhar peso, uma característica muito comum nas crianças infectadas com *G. duodenalis*. A deficiência de ferro e de micronutrientes pode atrasar, também, o desenvolvimento ativo da cognição (HALLIEZ, 2013 *apud* AJJAMPUR et al., 2011).

Nesse contexto, a chance relativa de ocorrer baixa estatura para a idade e o sexo em crianças que tiveram giardíase pode ser até 7,7 vezes maior que em crianças que não tiveram essa protozoose. Além disso, foi visto que em vários países em desenvolvimento que a diarreia causada pela giárdia é um grande preditor de nanismo (HALLIEZ, 2013 *apud* SIMSEK et al., 2004; BOTERO-GARCÉS et al., 2006). Esses achados explicam o motivo de a giardíase ser considerada uma das parasitoses mais nocivas ao desenvolvimento físico das crianças (CORONATO-NUNES et al., 2017).

3.6. Profilaxia da giardíase

Segundo Biscegli et al. (2009), a profilaxia da infecção por *G. duodenalis* é realizada por meio da higienização básica, como o consumo de água tratada ou que tenha sido fervida ou filtrada; outras medidas são a lavagem correta de alimentos e higiene adequada para o consumo. Nesse enfoque, outra medida utilizada consiste na



existência de uma rede de esgotos sanitária adequada para que se tenha a destinação de dejetos, sendo esses fatores essenciais para a profilaxia da giardíase.

Para tanto, a implementação da infraestrutura de saneamento básico e tratamento da água, essencial a profilaxia da giardíase e de muitas outras parasitoses, depende da efetiva materialização das diretrizes e dos mandamentos legais elencados na LEI 14.026, DE 15 DE JULHO DE 2020, que atualiza os dispositivos legais acerca do saneamento básico e do tratamento da água no Brasil. Em razão da notória crise econômico-financeira, agravada pela pandemia de COVID-19, que tem comprometido a arrecadação e o equilíbrio das contas públicas do Governo federal, dos Estados Federados e dos Municípios brasileiros, não se sabe ao certo quando os investimentos em saneamento básico e em tratamento de água e esgoto serão iniciados, em nível nacional.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há décadas a ciência tem buscado, por meio de incessantes pesquisas, formas de promover a manutenção e o restabelecimento do microbioma intestinal através da ingestão de bebidas lácteas fermentadas derivadas, especialmente, da classe dos lactobacilos. As evidências supracitadas são animadoras e podem, sem dúvida, ajudar o sistema imune de forma a fortalecê-lo para que seja um mediador profilático da giardíase como alternativa prévia ou concomitante a administração farmacoterápica.

O controle efetivo da giardíase dependerá da comunhão de esforços da sociedade civil organizada, dos investimentos públicos e privados em infraestrutura de saneamento básico e tratamento de água e esgoto, além de educação de qualidade para que a sociedade adote as melhores práticas de higiene pessoal e alimentar necessárias para evitar a infecção *por Giardia duodenalis*, além de muitos outros enteroparasitos e, com isso, garantir o adequado desenvolvimento infantil.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o incentivo e a motivação oferecidos pela Profa. Dra Tatiana Bachur para a consecução do presente trabalho. Sem dúvida, não teríamos conseguido



sem a docura e sem o rigor técnico de seus preciosos ensinamentos em nosso cotidiano universitário.

REFERÊNCIAS

- ALLAIN, Thibault; FEKETE, Elena; BURET, Andre G. Giardia cysteine proteases: The teeth behind the smile. **Trends in parasitology**, v. 35, n. 8, p. 636-648, 2019.
- BISCEGLI, Terezinha Soares et al. Estado nutricional e prevalência de enteroparasitoses em crianças matriculadas em creche. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, n. 3, p. 289-295, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. DOENÇAS INFECIOSAS E PARASITÁRIAS: Guia de Bolso. 8 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_bolso_4ed.pdf Acesso em: 01 de março de 2021.
- BRASIL. Lei Federal Nº 14.026, de 15 de julho de 2020. Atualiza o marco legal do saneamento básico e altera a Lei nº 9.984, de 17 de julho de 2000, para atribuir à Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico (ANA) competência para editar normas de referência sobre o serviço de saneamento. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/l14026.htm. Acesso em: 06 de março de 2020.
- CASCAIS-FIGUEIREDO, Tiara et al. Giardiasis Alters Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) and Plasma Cytokines Levels in Children in Brazil. **Pathogens**, 2020, v. 9, n. 1, p. 7.
- COELHO, Camila Henriques et al. Giardíase como doença negligenciada no Brasil: Revisão sistemática de 20 anos de publicações. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 10, p. e0006005, 2017.
- COÊLHO, Matheus Diniz Gonçalves et al. Avaliação do consumo de *Lactobacillus casei* shirota para o controle de giardíase em crianças. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 45, n. 2, p. 169-178, 2016.
- CORONATO-NUNES, Beatriz et al. Giardia intestinalis infection associated with malnutrition in children living in northeastern Brazil. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, [S.L.], v. 11, n. 07, p. 563-570, 31 jul. 2017.
- FEKETE, Elena et al. Giardia spp. e a microbiota intestinal: ligações perigosas. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 2020.



HALLIEZ, Marie C. M.; BURET, André G. Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 47, p. 8974, 2013.

Luís, R. Parasitologia, 4^a edição. [São Paulo]: **Grupo GEN**, 2008. 978-85-277-2027-4. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2027-4/>. Acesso em: 01 de março de 2021

MARTINS, Felipe Danyel Cardoso et al. Surveillance of Giardia and Cryptosporidium in sewage from an urban area in Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 28, n. 2, p. 291-297, 2019.

Neves DP. Parasitologia Humana. 13º edição. São Paulo: **Atheneu**, p. 133 a 140, 2013.
OBENDORF, Janine et al. Expressão aumentada de CD25, CD83 e CD86 e secreção de IL-12, IL-23 e IL-10 por células dendríticas humanas incubadas na presença de ligantes do receptor 2 Toll-like e Giardia duodenalis. **Parasitas e vetores**, v. 6, n. 1, pág. 1-5, 2013.

ROSE, J.B.; HUFFMAN, D. E.; Gennaccaro A. Risk and control of waterborne cryptosporidiosis. **FEMS Microbiol Rev.** 2002 Jun;26(2):113-23. doi: 10.1111/j.1574-6976.2002.tb00604.x. PMID: 12069877.



CAPÍTULO XXI

PERFIL DE ACOMETIDOS POR ESQUISTOSSOMOSE EM NATAL-RN ENTRE OS ANOS DE 2010 A 2017: UM ESTUDO DOCUMENTAL

Flaviana Maria de Sousa Melo ¹
Wagner Bernardo da Silva ²
Alison Pontes da Silva ²
Tainná Weida Martins da Silva ³
Januse Míllia Dantas de Araújo ⁴
Anna Paula de Castro Teixeira ⁵

¹ Mestranda em Ciências Naturais e Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia. Farmacêutica – UFCG, Centro de Educação e Saúde – CES

² Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, Centro de Educação e Saúde – CES

³ Graduanda do curso de Enfermagem. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, CES

⁴ Graduanda do curso de Nutrição. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, CES

⁵ Orientadora: Mestre em Ciências Naturais e Biotecnologia. Bacharela em Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, CES

RESUMO

A esquistossomose é uma zoonose causada por helmintos da espécie *Schistosoma mansoni*, considerada um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Possui alta prevalência no Brasil, com um número expressivo de formas graves e óbitos, sendo o Nordeste uma área endêmica, pois possui baixas condições de saneamento básico e um alto índice de pobreza, esses fatores contribuem para disseminação de formas parasitárias. Nesse sentido, o presente trabalho objetivou-se avaliar a prevalência de acometidos por esquistossomose em Natal-RN, bem como relacioná-la com alguns parâmetros epidemiológicos. O estudo foi do tipo epidemiológico, retrospectivo e documental em que foi analisado o banco de dados a partir do SINAN. Foram utilizadas as seguintes variáveis: ano, faixa etária, sexo, área de residência (urbana ou rural), escolaridade e evolução dos desfechos clínicos. Entre os anos de 2010 a 2017, 106 indivíduos foram acometidos por esquistossomose em Natal-RN, sendo 2016 o ano com maior número de casos (19,8%). Pacientes do sexo masculino foram os mais acometidos por esquistossomose correspondendo a 56,6% dos casos, a faixa etária correspondeu a adultos entre 20 a 39 anos (52,8%), de escolaridade baixa (36,8%) e residentes na zona urbana (99,1%). Dessa forma, é necessário estratégias de orientações voltadas para a população sobre medidas de prevenção e controle, desde melhorias no saneamento básico, tratamento fontes de água adequados, acompanhamento e tratamento dos casos confirmados e, capacitações para profissionais de saúde, visando a diminuição do contato com o parasita e melhor controle da doença.

Palavras-chave: *Schistosoma mansoni*. Parasitose. Epidemiologia. Saúde pública.



1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose (EM) é uma doença infectocontagiosa causada pelo trematódeo da espécie *Schistosoma mansoni*, tendo como hospedeiros intermediários os caramujos de água doce do gênero *Biomphalaria*, enquanto o homem é seu hospedeiro definitivo (PEREIRA FILHO et al., 2020^a). Este patógeno pode ser transmitido pelo contato com água doce contaminada contendo formas infectantes do helminto, uma vez dentro do organismo, vivem nos vasos mesentéricos e fígado do indivíduo (NERES et al., 2011; BRASIL, 2014).

A esquistossomose possui alta prevalência em países subdesenvolvidos, afetando 77 países de regiões tropicais e subtropicais (TEFERA et al., 2020), podendo acometer cerca de 240 milhões de pessoas em todo o mundo e mais de 700 milhões de pessoas vivem em áreas de risco (WHO, 2018; GOMES et al., 2016^a).

No Brasil, a infecção por *S. mansoni* é de aproximadamente 2 milhões de indivíduos, com maior prevalência na região Nordeste correspondendo a 80% de infectados, de modo que a doença pode ser encontrada em 19 estados (DUBEUX et al., 2019). No entanto, as áreas endêmicas são a Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Maranhão e Rio Grande do Norte (BRASIL, 2019).

Entre os anos de 2010 e 2012 no mesmo país, ocorreram 941 internações por 100 mil habitantes e 1.464 óbitos por esquistossomose (ROCHA et al., 2016). Portanto, fatores de risco como clima, coleções hídricas, aspectos socioculturais, econômicos e a falta de saneamento básico influenciam na epidemiologia da esquistossomose, sendo determinante para a endemicidade dessa doença (ALENCAR, 2016; GOMES et al., 2016^a).

A esquistossomose se manifesta por uma síndrome infecciosa com um quadro agudo ou crônico, geralmente apresenta-se de forma assintomática. O indivíduo pode desenvolver formas mais graves como hepatoesplenomegalia, complicações como a hipertensão portal, hemorragia digestiva alta, edemas, ascite, insuficiência hepática severa e até mesmo ser letal (HOLANDA et al., 2020).

O diagnóstico da infecção ativa envolve a anamnese e principalmente o exame parasitológico de fezes, no qual investiga os ovos liberados de *S. mansoni* nas fezes. O método padrão ouro recomendado pela Organização Mundial de Saúde e Ministério da



Saúde é o Kato-Katz. Contudo, essa técnica possui limitações como detectar o parasita em áreas de baixa endemicidade e infecções de baixa intensidade (ROCHA et al., 2016; SILVA-MORAES et al., 2019).

No entanto, métodos imunológicos e técnicas moleculares vem sendo aplicados como ferramenta complementar para detecção de indivíduos de baixa carga parasitária e na avaliação da cura após o tratamento (ROCHA et al., 2016; SILVA-MORAES et al., 2019).

O tratamento da doença objetiva a cura e a redução da carga parasitária dos indivíduos infectados, impedindo assim a evolução do agravamento. Nesse cenário, a terapia medicamentosa utilizada é administração dos fármacos Praziquantel ou Oxamniquina associados a anti-histamínicos locais e corticosteroides tópicos. O acompanhamento dos indivíduos é mensal ou bimestralmente, no qual são realizados seis exames laboratoriais para verificar a presença do parasita e o método cirúrgico é feito em casos que o tratamento farmacológico não são satisfatórios (PEREIRA FILHO et al., 2020^a; SANTOS et al., 2020).

Então, fatores de risco associados com a infecção variam de acordo com a região e estão relacionados com a falta de saneamento básico, possibilitando a contaminação fecal de mananciais, devido o homem infectado excretar os ovos do parasito pelas fezes e a presença do caramujo vetor, além do nível socioeconômico, cultural, ocupacional, lazer e escolaridade (BRASIL, 2014). Outro fator importante são as condições climáticas que influenciam no ciclo de transmissão, uma vez que chuvas intensas facilitam a disseminação da doença (GOMES et al., 2016^a).

É uma doença tropical negligenciada, que prevalece em condições de vulnerabilidade social, frequente em países em desenvolvimento, afetando regiões cujo o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) são menores, como o Norte e o Nordeste do Brasil (SOUZA, GRALA, VILLELA, 2021). Diante do cenário epidemiológico da esquistossomose e, mediante sua relevância em estados do Nordeste do Brasil, o estudo teve como finalidade analisar o perfil epidemiológico da esquistossomose mansoni em Natal-RN, no período de 2010 a 2017.

2. METODOLOGIA

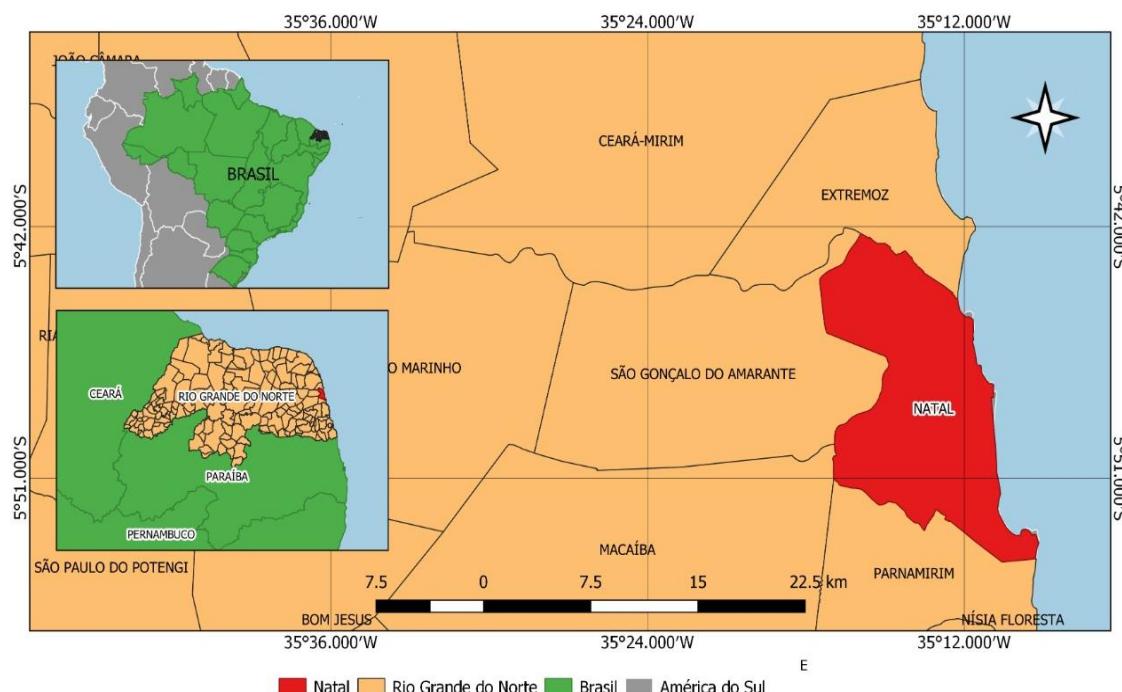
2.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico delineado, retrospectivo e documental, em que analisou quantitativamente os dados coletados a partir da base de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), estatísticas essas disponibilizadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), referentes às notificações por esquistossomose ocorridas na cidade de Natal (Rio Grande do Norte), no período de 2010 a 2017.

2.2. Local de estudo

A cidade de Natal (figura 1) é a capital do Rio Grande do Norte, localizada na região Nordeste brasileiro. A população estimada para o ano de 2020, foi de 890.480 de habitantes, resultando em uma densidade demográfica de 4.805,24 hab/km² (IBGE, 2020). Encontra-se na Mesorregião Leste Potiguar e Microrregião de Natal, apresentando o clima tropical úmido (IBGE, 2020).

Figura 1. Localização geográfica do município de Natal-RN.



Fonte: Autoria Própria, (2021).



Com relação à saúde, em 2009, 149 estabelecimentos foram vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e 61,8% dos domicílios possuem esgotamento sanitário adequado. Em 2018, apesar do salário médio dos municípios está na faixa de 3,1 salários mínimos, 35,7% da população encontrava-se no grupo que vive em domicílios com rendimentos mensais de até meio salário-mínimo per capita, demonstrando assim a desigualdade salarial entre a população. Apresenta IDH igual a 0,763, representando uma medida resumida do progresso em longo prazo em três dimensões básicas do desenvolvimento humano: renda, educação e saúde (PNUD, 2017; IBGE, 2020).

2.3. Variáveis analisadas

Foram considerados os dados notificados disponíveis de sete anos (entre 2010 e 2017), devido ao processo de atualização dos sistemas, os dados disponíveis constam até o ano de 2017, e as variáveis analisadas foram: ano, sexo, faixa etária, procedência (rural ou urbana) e evolução referentes as notificações por esquistossomose ocorridas em Natal-RN.

2.4. Princípios éticos

Esse estudo dispensa autorização do Comitê de Ética que estabelece a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) por se tratar de informações secundárias provenientes de um banco de dados de domínio público, ou seja, não foi necessário submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa.

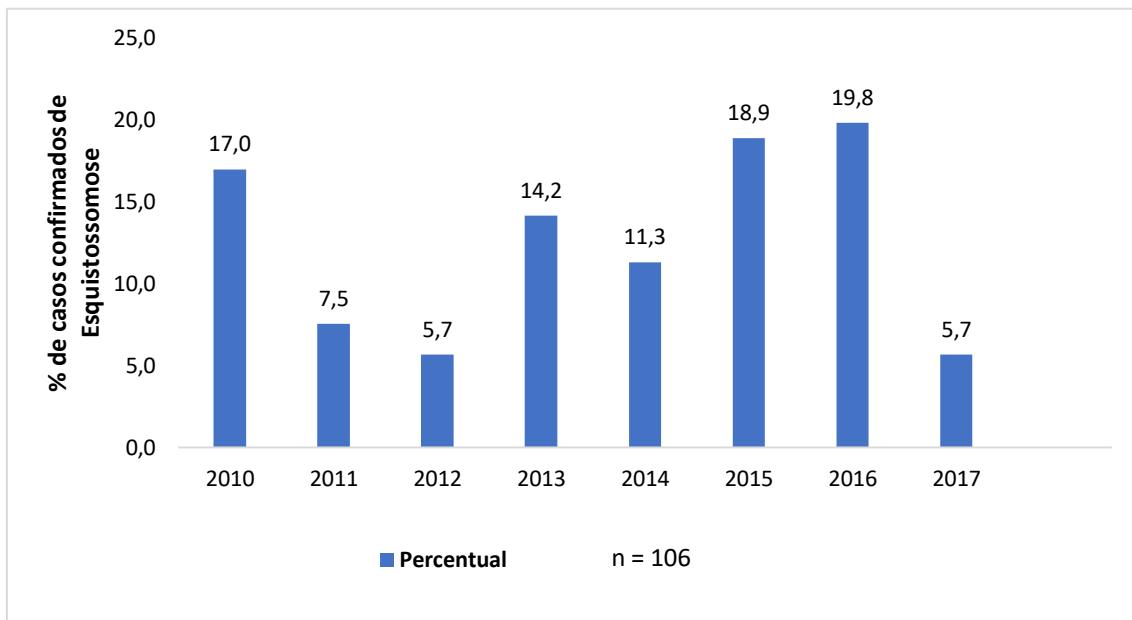
2.5. Análise estatística

Os dados da pesquisa foram tratados e analisados no programa estatístico SPSS *Statistic*® v. 13.0 for *Windows*. Os gráficos e tabelas foram montados no *Microsoft Office Excel*® 2016. Foram calculados percentuais simples para obter as frequências absoluta e relativa das variáveis.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 2010 a 2017, 106 notificações corresponderam aos pacientes acometidos por esquistossomose no município de Natal-RN, conforme apresentada na figura 2.

Figura 2: Percentual de casos confirmados de esquistossomose em Natal-RN, entre os anos de 2010 a 2017.



Fonte: Autoria Própria, (2021).

De acordo com a figura 2, é possível observar que o ano de 2016 apresentou o maior número de casos de pacientes com infecção por *Schistosoma mansoni*, correspondendo a 19,8% (n = 21), seguido dos anos de 2015 e 2010, com 18,9% (n= 20) e 17% (n = 18), respectivamente. Os anos de 2012 e 2017 apresentaram menores ocorrências de casos confirmados, correspondendo a 5,7% (n = 6).

A indisponibilidade de dados entre os anos de 2018 a 2020 pode estar associada a ações realizadas por programas de controle da doença (NASCIMENTO; MEIRELES, 2020). Essa ausência de dados também pode estar associada a omissão das notificações de casos e não realização de diagnóstico, visto que a notificação desse agravo não é compulsória nas áreas endêmicas, de acordo com a Portaria nº 1.271 de 06 de junho de 2014, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SANTOS; CARDOSO, 2020).

A esquistossomose é uma doença de caráter endêmico no Brasil, sendo considerada um problema de saúde pública (MACEDO JUNIOR; COSTA, 2020). Atingindo principalmente as regiões nordeste e sudeste do país, estando a transmissão diretamente ligada ao seu vetor (caramujos de *Biomphalaria*), altas temperaturas, condições precárias de vida, falta de saneamento básico e poucas campanhas de

educação em saúde (BRASIL, 2018; MACEDO JUNIOR; COSTA, 2020). Dessa forma, é imprescindível que cada região conheça sua epidemiologia para promover programas educativos com medidas de prevenção primária contra a infecção por este parasito, além de adotar melhorias no saneamento básico, aspectos socioeconômicos, culturais e higiênicosanitários da população (MACEDO JUNIOR; COSTA, 2020; PEREIRA FILHO et al., 2020^b).

De acordo com os dados analisados a maior prevalência de casos confirmados por esquistossomose ocorreu na zona urbana, correspondendo a 99,1%, enquanto que uma pequena parcela (0,9%) não registrou a informação na ficha de notificação, sendo uma limitação para o estudo (Tabela 1).

Tabela 1. Percentual de Casos confirmados por esquistossomose, de acordo com a zona de residência, no período de 2010 a 2017, em Natal-RN.

| Zona | N | % |
|--------------|------------|------------|
| Urbana | 105 | 99,1 |
| Ignorado | 1 | 0,9 |
| Total | 106 | 100 |

Fonte: Autoria Própria, (2021).

Quanto à zona de procedência, embora a esquistossomose ainda seja considerada endêmica em regiões rurais, devido à grande demanda de rios, lagos e açudes, a pesquisa mostrou que a maioria dos acometidos por esquistossomose residiam na zona urbana. O mesmo foi encontrado em uma pesquisa na região nordeste, no qual evidenciaram que 3.926 (61%) pessoas infectadas por *S. mansoni*, moravam na zona urbana (SOBRINHO et al., 2020).

Estudos demonstram que os padrões demográficos e epidemiológicos da esquistossomose vêm sofrendo mudanças, visto que o processo de urbanização acelerado, a migração de indivíduos infectados por *S. mansoni* para áreas não afetadas e alterações do meio ambiente, sendo encontrados casos de transmissão em periferias de grandes centros urbanos e zonas litorâneas (BARBOSA et al., 2015; BLANTON et al., 2015; GOMES et al., 2016^a; PEREIRA FILHO et al., 2020^b). Por Natal ser a capital do Rio Grande do Norte há um grande fluxo de migrantes vindo de outros municípios e, consequentemente, podem se tornar residentes estando infectados ou visitar familiares



no seu local de origem e se contaminar (CAMARGO; BOAVENTURA, 2014; GOMES et al., 2016^a). Então, a falta de infraestrutura de saneamento básico, esgoto a céu aberto, ausência de tratamento de água e baixas condições econômicas possibilitam a manutenção da transmissão da parasitose (GOMES et al., 2016^a; PEREIRA FILHO et al., 2020^b).

Resultado diferente foi relatado em um estudo realizado no município de Bom Jardim-PE, o qual mostrou que de um total de 197 casos confirmados entre 2013 a 2014, 96,4% (n = 190) ocorreram em áreas rurais e, tal cenário pode estar relacionado ao fato de que houve um grande número de trabalhadores rurais e mulheres domésticas no presente estudo, que moram na zona rural tendo contato direto com a água, muitas vezes contaminada, sem nenhum tipo de proteção quando realizam atividades laborais (SILVA et al., 2019).

A escolaridade do indivíduo também é um fator que pode estar relacionado com a disseminação da esquistossomose. Na tabela 2, é possível observar os casos confirmados por esquistossomose de acordo o nível de escolaridade.

Tabela 2. Percentual de casos confirmados por esquistossomose, de acordo com a escolaridade, no período de 2010 a 2017, em Natal-RN.

| Escolaridade | N | % |
|-----------------------|------------|------------|
| Alta escolaridade* | 8 | 7,5 |
| Média escolaridade** | 26 | 24,5 |
| Baixa escolaridade*** | 39 | 36,8 |
| Sem escolaridade | 5 | 4,7 |
| Não se aplica | 2 | 1,9 |
| Ignorado | 26 | 24,5 |
| Total | 106 | 100 |

* Ensino superior completo e incompleto; ** Ensino médio completo e incompleto; *** Ensino fundamental completo e incompleto.

Fonte: Autoria Própria, (2021).

Analizando a tabela 2, percebe-se que os indivíduos de baixa escolaridade são os mais acometidos com 36,8%, seguidos dos sem escolaridade (4,7%) e média escolaridade (24,5%). Os com alta escolaridade obtiveram o menor percentual com 7,5%

dos casos. Os resultados encontrados se assemelham há um estudo realizado no estado da Paraíba, entre os anos de 2013 a 2017, na qual dos 27.802 acometidos 35,4 % detinham baixa escolaridade (ALVES; ANDRADE JÚNIOR; BARBOSA, 2018).

Estes dados concordam com a literatura, na qual a falta de conhecimento sobre o parasita e a doença se relaciona com a carência de educação ambiental nos indivíduos com baixa ou sem escolaridade. Dessa forma, quanto menor for escolaridade, menor informação sobre a esquistossomose, tornando-se mais suscetível a contaminação pelo *S. mansoni* (PEREIRA; OLIVEIRA; OLIVEIRA FILHO, 2018).

A distribuição dos casos de esquistossomose por sexo e faixa etária foi descrita na tabela 3.

Tabela 3. Associação entre faixa etária e o sexo dos acometidos por Esquistossomose, entre os anos de 2010 a 2017, em Natal-RN.

| Faixa etária | Masculino | | Feminino | | Total | |
|-----------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|
| | N | % | N | % | N | % |
| 1 – 4 anos | - | 0,0 | 1 | 2,2 | 1 | 0,9 |
| 5 – 9 anos | 1 | 1,7 | 2 | 4,3 | 3 | 2,8 |
| 10 – 19 anos | 4 | 6,6 | 2 | 4,3 | 6 | 5,7 |
| 20 – 39 anos | 31 | 51,7 | 25 | 54,3 | 56 | 52,8 |
| 40 – 59 anos | 18 | 30,0 | 12 | 26,1 | 30 | 28,3 |
| 60 anos ou mais | 6 | 10,0 | 4 | 8,7 | 10 | 9,4 |
| Total | 60 | 100 | 46 | 100 | 106 | 100 |

Fonte: Autoria Própria, (2021).

De modo geral, o sexo masculino foi o mais acometido (56,6%), além de que indivíduos com idade entre 20 e 39 anos foram os mais afetados (52,8%), vindo em seguida a faixa etária de 40 a 59 anos (28,3%). Quando se associa o sexo com a faixa etária, nota-se que, tanto no sexo masculino quanto no feminino, houve um predomínio da faixa etária de 20 a 39 anos, correspondendo a 51,7% e 54,3%, seguido pela faixa etária de 40 a 59 anos com 30,0% e 26,1%, respectivamente.

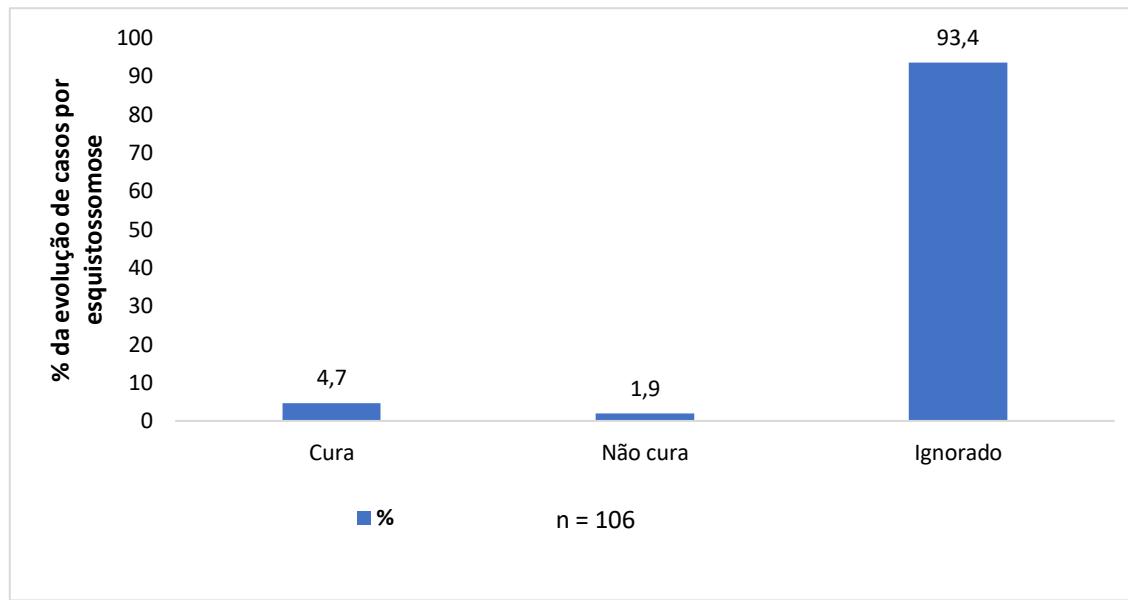
Estes resultados se assemelham com um estudo em Alagoas, em que, de um total de 59.287 casos entre 2010 e 2014, houve um maior acometimento de indivíduos do sexo masculino (57,05%) e com idade entre 15 e 49 anos (58,63%) (ROCHA et al., 2016). Outro estudo, que analisou dados do município de Simão Dias-Sergipe no ano de 2011, relatou que de um total de 148 casos positivos, houve um predomínio do sexo masculino (71%) e das faixas etárias 20 a 39 (39,9%) e 10 a 19 anos (30,4%) (SANTOS et al., 2016).

Outros estudos com dados do estado do Maranhão (HOLANDA et al., 2020) e de Jaboatão dos Guararapes-Pernambuco (GOMES et al., 2016^b) ratificam o fato de homens e adultos jovens serem mais afetados. A predominância de pessoas do sexo masculino e adultos jovens pode ser justificada devido esses indivíduos realizarem atividades laborais (pesca, agricultura, irrigação, lavagem de roupa, entre outros) e/ou de lazer em locais que facilitam a contaminação pelo agente etiológico, tais como fontes de água contaminadas (GOMES et al., 2016^b; SANTOS et al., 2016; ROCHA et al., 2016).

No caso dos homens, há ainda o fator comportamental, tendo em vista que geralmente há uma resistência por parte dos mesmos em frequentar estabelecimentos de saúde, seja por questão de conflito de horário com o seu trabalho ou devido à crença histórica de que homem “é forte, não adoce” (GOMES et al., 2016^b).

Quando analisada os desfechos da evolução dos casos de esquistossomose, foi observado que 4,7% seguiram o tratamento de forma correta e obtiveram a cura da doença, enquanto que 1,9% não foram curados. Além disso, nota-se que 93,4% dos casos apresentaram evolução ignorada/branco, o que se tornou uma limitação para o estudo (Figura 3).

Figura 3. Percentual da evolução dos casos de esquistossomose em Natal-RN, entre os anos 2010 a 2017.



Fonte: Autoria Própria, (2021).

O número de curados se deve ao tratamento preconizado com praziquantel, que possui altos índices de cura (60% a 90%) e para o monitoramento do paciente são



realizados seis exames parasitológicos de fezes (um por mês ou dois a cada dois meses) aliado ou não a uma biópsia retal no sexto mês após o tratamento, que deve ser preferencialmente realizado (VITORINO et al., 2012).

A baixa quantidade de pacientes não curados, pode ser devido a algumas pessoas que não aderiram a farmacoterapia ou por recusa ou ausência ao agente de combate às endemias para o recebimento do medicamento. Além disso, apesar de ser um baixo percentual, pode ser observado como um possível contribuinte para a persistência da esquistossomose no município (BORGES et al., 2014). O alto percentual de ignorados pode evidenciar falhas na notificação de casos impedindo o esclarecimento da situação da doença no município, visto que se os dados ignorados forem de não curados podem contribuir para agravamento da infecção por *S. mansoni* no município.

Pesquisas devem ser realizadas e ainda mais incentivadas pelos órgãos públicos, com a formação de recursos humanos, bem como ampliação de estratégias para o controle da esquistossomose e demais doenças que são problemas de saúde pública, visto que esses estudos são fundamentais para solucionar esses problemas e nortear as regiões que necessitam de um melhor saneamento básico, melhor acesso a água potável, melhor conhecimento de medidas profiláticas como lavar as mãos constantemente e principalmente antes das refeições, lavar bem frutas e vegetais e fortalecer o sistema imunológico com uma boa alimentação (LIMA et al., 2020). Por isso, esse estudo pode ser útil para o desenvolvimento de estudos posteriores acerca da epidemiologia da esquistossomose em Natal-RN.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre o período de 2010 e 2017, o ano de 2016 foi aquele em que houve o maior número de casos de esquistossomose em Natal-RN. O perfil de acometidos por esquistossomose foram predominantemente em indivíduos do sexo masculino, com 20 a 39 anos de idade, seguido da faixa etária de 40 a 59 anos, de baixa escolaridade e que residiam na zona urbana. Dos 106 casos notificados por EM, 4,7% obtiveram a cura da doença, enquanto 93,4% não tiveram os seus respectivos desfechos clínicos esclarecidos durante a notificação dos casos. A ausência de informações clínicas dos usuários da ficha de notificação limitou o estudo mais detalhado dos aspectos epidemiológicos dos acometidos por esquistossomose.



Diante disso, são necessárias estratégias de promoção e educação em saúde para evitar a infecção por *S. mansoni*, incluindo medidas adequadas como rede de saneamento básico, tratamento adequado da água, terapia quimioterápica adequada para os indivíduos infectados pelo parasita, levando em consideração os determinantes sociodemográficos e comportamentais de cada região. Para posteriormente, nortear políticas públicas mais específicas que visem permitir maior promoção e proteção da saúde à população, frente a esquistossomose, principalmente nas áreas de maior vulnerabilidade social, onde a prevalência foi mais alta.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, M.B. et al. Esquistossomose mansônica: uma análise de indicadores epidemiológicos no estado de Alagoas entre os anos de 2013 e 2015, 2016. **Revista Diversitas Journal**, v.1, n.3, p.266-274, 2016.
- ALVES, T. W. B.; ANDRADE JÚNIOR, F. P.; BARBOSA, V. S. Perfil de acometidos por esquistossomose no estado da paraíba entre os anos de 2013 a 2017: um estudo documental. Anais CONADIS. Campina Grande: Realize Editora, 2018.
- BARBOSA, C. S. et al. Epidemiologia da Esquistossomose no litoral de Pernambuco. **Revista de Patologia Tropical**, v.43, n.4, p.436-445, 2015.
- BLANTON, R.E. et al. The Relative Contribution of Immigration or Local Increase for Persistence of Urban Schistosomiasis in Salvador, Bahia, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v., n.3, p.1-14, 2015.
- BORGES, L. S. et al. Perfil epidemiológico da esquistossomose em comunidade periférica do município de Jequié-BA. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 12, n. 2, p. 812-820, 2014.
- BRASIL. Vigilância da esquistossomose mansoni – Diretrizes técnicas [Recurso eletrônico]. **Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 4 ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Educação em Saúde para o controle da esquistossomose [Recurso eletrônico]. **Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 1 ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Esquistossomose: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção [Recurso eletrônico]. **Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/esquistossomose>. Acessado em 10/01/2021.

CAMARGO, E. A. F.; BOAVENTURA, J. C. S. Características epidemiológicas da esquistossomose em Mogi Guaçu, São Paulo. **Interciência & Sociedade**, v. 3, n. 2, p. 27-32, 2014.

DUBEUX, L. S. et al. Avaliação do Programa de Combate às Doenças Negligenciadas no controle da esquistossomose mansoni em três municípios hiperendêmicos, Pernambuco, Brasil, 2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, n. 2, e2018085, 2019.

GOMES, A. C. L. et al. Prevalência e carga parasitária da esquistossomose mansônica antes e depois do tratamento coletivo em Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 243-250, 2016^b.

GOMES, E. C. de S. et al. Urban transmission of schistosomiasis: new epidemiological situation in the forest area of Pernambuco. **Revista Brasileira de epidemiologia**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 822-834, 2016^a.

HOLANDA, E. C. et al. Caracterização epidemiológica e prevalência de esquistossomose no Estado do Maranhão, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e735986622-e735986622, 2020.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades: Santa Cruz – Rio Grande do Norte, 2020. Disponível em <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rn/santa-cruz>> Acesso em: 10 de mar. de 2020.

LIMA, C. D. et al. Schistosoma mansoni no Maranhão entre 1997 e 2019: uma prospecção tecnológica e científica. **Cadernos de Prospecção**, v. 14, n. 1, p. 169, 2021.

MACEDO JUNIOR, A. M.; COSTA, A. B. S. Abordagem sobre a *Schistosoma Mansoni* e seu perfil epidemiológico nos municípios do Rio Grande do Norte/RN. **Medicus**, v.2, n.1, p.7-13, 2020.

NASCIMENTO, I. M. E; MEIRELLES, L. M. A. Análise do perfil epidemiológico da esquistossomose no Nordeste do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e58591110022-e58591110022, 2020.

NERES, R. C. B.; ARAÚJO, E. M.; ROCHA, W. J. F. S.; LACERDA, R. S. Caracterização epidemiológica dos casos de esquistossomose no município de Feira de Santana, Bahia–2003-2006. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 35, p. 28-28, 2011.

PEREIRA FILHO, J. L. et al. Esquistossomose mansônica: uma análise de indicadores epidemiológicos no Município de Bacuri, Maranhão, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e236997091-e236997091, 2020^a.

PEREIRA FILHO, J. L. et al. Esquistossomose mansônica: uma análise de indicadores epidemiológicos no Município de São Luís, Maranhão, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e107997095-e107997095, 2020^b.



- PEREIRA, G. S.; OLIVEIRA, H. M. B. F.; OLIVEIRA FILHO, A. A. Educação Ambiental em Saúde: Análise dos casos de Esquistossomose notificados na Paraíba no período de 2015 a 2017. **Educação Ambiental em Ação**, v. 17, n. 64, 2018.
- PNUD. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Desenvolvimento Humano e IDH, 2017. Disponível em: <<http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0.html>>. Acesso em: 01 de mar. de 2021.
- ROCHA, T. J. M. et al. Aspectos epidemiológicos e distribuição dos casos de infecção pelo *Schistosoma mansoni* em municípios do Estado de Alagoas, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 2, p. 27-32, 2016.
- SANTOS, A. D. et al. Análise espacial e características epidemiológicas dos casos de Esquistossomose mansônica no município de Simão Dias, Nordeste do Brasil. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 99-114, 2016.
- SANTOS, J. A. et al. Caracterização epidemiológica dos casos de infecção por *Schistosoma mansoni* no estado de Sergipe, Brasil, 2008-2017. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e1899108303-e1899108303, 2020.
- SANTOS, L. S. T. A.; CARDOSO, A. C. C. Internações por esquistossomose mansônica no estado da Bahia entre 2012 e 2016. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 9, n. 2, p. 231-237, 2020.
- SILVA, M. B. A. et al. Perfil clínico-epidemiológico de indivíduos portadores de esquistossomose em um município prioritário de Pernambuco. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 8, n. 1, p. 76-87, 2019.
- SILVA-MORAES, V. et al. Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections: what are the choices in Brazilian low-endemic areas?. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, e180478, 2019.
- SOBRINHO, F. S. L. et al. Incidência de Esquistossomose Mansônica no Nordeste brasileiro, no período de 2013 a 2017. **Diversitas Journal**, v. 5, n. 4, p. 2881-2889, 2020.
- SOUZA, C. B.; GRALA, A. P.; VILLELA, M. M. Óbitos por moléstias parasitárias negligenciadas no Brasil: doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose e dengue. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 7718-7733, 2021.
- TEFERA, A.; BELAY, T.; BAIIRO, M. Epidemiology of *Schistosoma mansoni* infection and associated risk factors among school children attending primary schools nearby rivers in Jimma town, an urban setting, Southwest Ethiopia. **PloS one**, v. 15, n. 2, e0228007, 2020.



VITORINO, R. R. et al. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 1, p. 39-45, 2012.

WHO. World Health Organization. *Schistosomiasis (Bilharzia)*, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>. Acessado em 10/01/2021.



CAPÍTULO XXII

POR QUE O *PLASMODIUM FALCIPARUM* É RESPONSÁVEL PELA FORMA MAIS GRAVE DA MALÁRIA?

Amanda Colaço Morais Teixeira ¹

Jorge Luiz de Brito de Souza ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A malária é uma doença endêmica no Brasil, cuja transmissão ao homem se dá por meio da fêmea de mosquitos do gênero *Anopheles*, existindo uma série de obstáculos para sua eliminação. Trata-se de uma doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium* que, no ser humano, apresentam uma fase hepática e uma fase eritrocitária, acarretando diferentes situações clínicas a depender da espécie de plasmódio envolvida. O *Plasmodium falciparum* é a espécie responsável pelas formas mais graves da doença, podendo levar a óbito. O objetivo da presente pesquisa bibliográfica foi buscar na literatura científica as razões pelas quais a malária *falciparum* tende a agravar-se no ser humano. Para tal, foram conduzidas buscas por artigos científicos que atendessem a esta temática na base de dados MEDLINE. Dentre as explicações para a forma grave de malária causada por *P. falciparum*, tem-se a expressão de proteínas da família PfEMP1 nas hemácias infectadas, as quais possibilitam a adesão a leitos capilares profundos, gerando obstrução vascular, inflamação e coagulação exacerbadas, além de lesão tissular. As manifestações graves da doença podem ocorrer por meio de diversas formas como malária cerebral, malária na gravidez, anemia severa e estresse respiratório. Dada a gravidade das manifestações, existe um esforço científico para o desenvolvimento de um tratamento eficaz para a infecção por esta espécie de plasmódio, que apresenta resistência a diversos fármacos.

Palavras-chave: *Plasmodium falciparum*. Malária grave. PfEMP1.

1. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença febril aguda que acomete o ser humano e considerada endêmica em 21 países das Américas, sendo o Brasil responsável por 42% do total de casos da região da América Latina e Caribe. É uma infecção causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo transmitida por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*,



sendo aqueles pertencentes à espécie *Anopheles darlingi* considerados os vetores primários da enfermidade no país (FERREIRA; CASTRO, 2016; BAIA-DA-SILVA, 2019).

Uma série de programas de controle malárico já foi implementada no Brasil, tendo sido pioneira a iniciativa tomada pelo médico Carlos Chagas durante a construção do Porto de Santos, no Estado de São Paulo, em 1905. Chagas promoveu a fumigação com enxofre, a instalação de telas e a coleta de mosquitos dentro de casas localizadas na região da obra, o que ocasionou uma queda dramática do número de casos identificados naquelas localidades. Entre 1950 e 1970, a incidência e a distribuição da doença no país sofreram uma considerável redução, com a persistência, porém, na região amazônica, que até hoje abriga 99,5% dos casos relatados. Essa persistência se deveu, principalmente, ao programa de integração implantado com a instalação da ditadura militar no Brasil, a partir da qual a migração à região foi estimulada. Assim, atividades de mineração, pecuária, agricultura e extração de madeira foram implementadas, gerando um aumento populacional tremendo no Norte do país, crescimento que não foi acompanhado por infraestrutura de qualidade, como acesso a suporte de saúde. Somado a isso, as mudanças ambientais geradas com o desflorestamento promovido pelas novas atividades contribuíram para o aumento da incidência de malária na região (FERREIRA; CASTRO, 2016).

Apesar disso, entre 2000 e 2014, diante de esforços de controle, o Brasil registrou uma redução de 76,8% na incidência da doença no país. Nesse contexto, em 2015, foi lançado o Plano de Eliminação da Malária no Brasil, projeto componente das Metas de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas que visa à redução global em 90% do número de casos da enfermidade até 2030 e à sua eliminação em 35 países. Porém, existem uma série de obstáculos a serem avaliados para a concretização desse Plano no Brasil, como: infecções assintomáticas/leves ou submicroscópicas não diagnosticadas, que têm uma contribuição na continuidade de transmissão; resistência medicamentosa do *Plasmodium falciparum* a vários medicamentos, como quinino, cloroquina, combinação de sulfadoxina e pirimetamina, mefloquina e artemisinina (resistência a esse último encontrada em parasitos circulando em países que fazem fronteira com o Brasil, como Suriname, Guiana e Guiana Francesa); resistência do *Plasmodium vivax* à cloroquina; dificuldade de controle total sobre o vetor; e mudança climática em vigência



no mundo como uma potencializadora de mudanças ambientais com possíveis impactos sobre a malária (FERREIRA; CASTRO, 2016).

Existem centenas de espécies de plasmódios já descritas infectando uma grande diversidade de animais. Cinco espécies chamam especial atenção por causarem infecção humana: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium knowlesi*, as quatro primeiras tendo homem como único hospedeiro vertebrado (NEVES et al., 2016). O *P. vivax* é a espécie de protozoário responsável por mais de 84% das infecções no Brasil. Porém, o *P. falciparum*, é responsável pelas formas mais graves de manifestação, de maneira que os óbitos relacionados à malária seguem o padrão de contribuição dessa espécie de protozoário para a ocorrência da enfermidade (FERREIRA; CASTRO, 2016).

O porquê de o *P. falciparum* ser o agente etiológico causador das formas mais severas da doença será o enfoque deste capítulo, que abordará o ciclo de vida desse protozoário, a sua patogenia e os desafios para o desenvolvimento de estratégias de tratamento eficientes para os indivíduos infectados, os quais ainda são vítimas de elevada mortalidade.

2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica, realizada por meio de consultas na base de dados MEDLINE, via portal PubMed. As buscas foram realizadas através do uso dos descritores “Malaria, Falciparum”, “Brazil” e “erythrocyte membrane protein 1, *Plasmodium falciparum*”, sendo selecionados oito artigos científicos versando sobre malária grave para compor esta produção. Ademais, as imagens apresentadas no presente capítulo foram confeccionadas pelos autores por intermédio da plataforma BioRender.com.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. O ciclo de vida do *Plasmodium falciparum*

A infecção no ser humano inicia-se a partir da inoculação de esporozoítos durante a hematofagia da fêmea de mosquitos do gênero *Anopheles*. Os esporozoítos levam cerca de 2-3 horas para saírem da derme e entrarem na circulação, o que é feito



com o auxílio da proteína parasitária conhecida como *Trap-like protein* (TLP) (COWMAN et al., 2016).

Os esporozoítos chegam, então, ao fígado, onde atravessam o endotélio e as células de Kuppfer dos sinusoides hepáticos em um processo chamado de “travessia”, por meio das seguintes moléculas: *sporozoite microneme protein essential for traversal* (SPECT), *perforin-like protein 1* (PLP1 ou SPECT2), *cell traversal protein for oocinete and sporozoites* (CeTOS), *phospholipase* (PL) e *gamete egress and sporozoite traversal protein* (GEST) (COWMAN et al., 2016).

A entrada nos hepatócitos se dá por meio da ligação entre as moléculas *circumsporozoite protein* (CSP) e *higher sulfated forms of heparin sulfate proteoglycans* (HSPGs) do parasito e da célula hepática, respectivamente, além da atuação de outras proteínas, como *thrombospondin-related anonymous protein* (TRAP), e da formação de um vacúolo parasitóforo. No interior dos hepatócitos, a reprodução assexuada do parasito do tipo esquizogonia resulta na formação de cerca de 40.000 merozoítos por célula hepática, que são liberados na circulação sanguínea a partir do brotamento da vesícula chamada de merossomo. Os merozoítos liberados, darão início ao ciclo eritrocítico do protozoário, no qual ocorrerá a invasão de hemácias (COWMAN et al., 2016).

A fase eritrocitária compreende três etapas: pré-invasão, invasão e equinocitose. A primeira etapa se dá por intermédio das interações entre proteínas de superfície do parasito, chamadas *erythrocyte binding-like proteins* (EBLs), *P. falciparum reticulocyte-binding protein homologs* (PfRhs) e EBA-175 (pertencente à família das EBL), e da hemácia, conhecidas como glicoforinas A, B e C e receptor 1 do complemento (CR1). A fase de invasão consiste no impulsionamento do parasito para dentro da célula do hospedeiro, por meio da força exercida pela actomiosina do merozoíto, e na formação do vacúolo parasitóforo, a partir do conteúdo lipídico liberado da organela protozoária chamada de roptria. A etapa de equinocitose consiste no encolhimento e na formação de saliências na membrana do eritrócito, provavelmente pela entrada do íon cálcio (COWMAN et al., 2016).

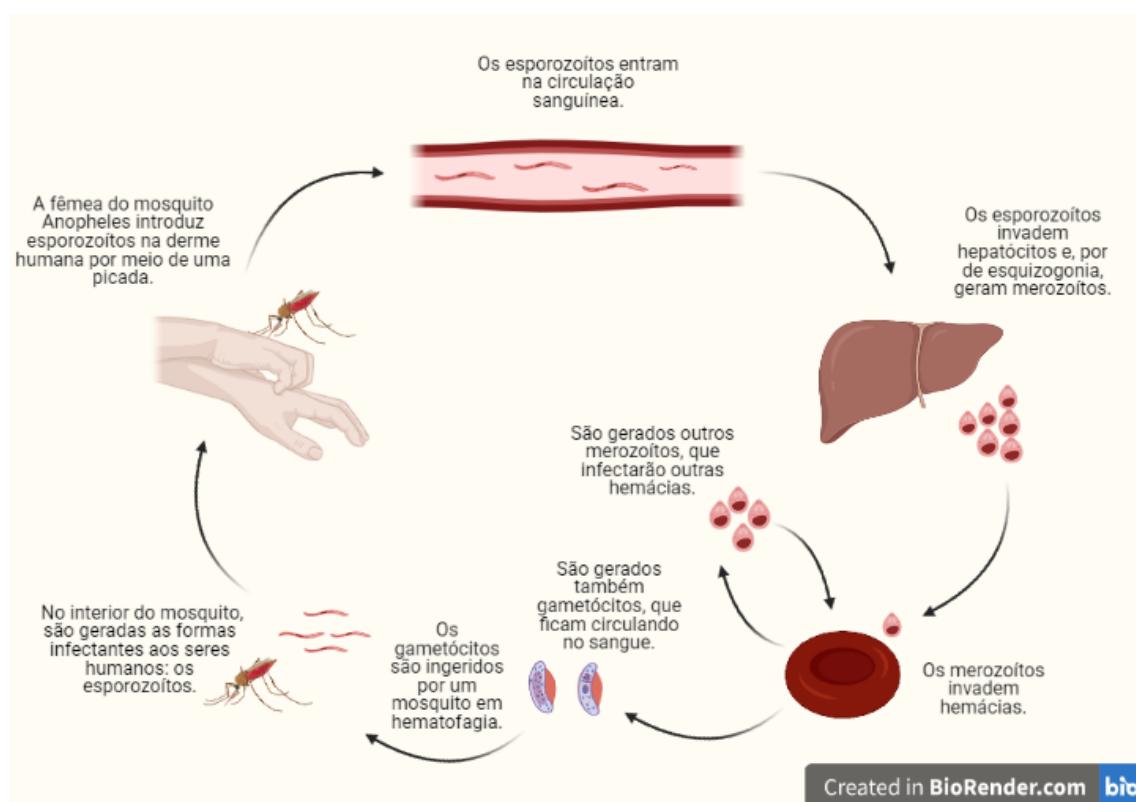
Uma vez dentro da célula, os merozoítos dão origem, dentro de 48 horas, a cerca de 16-32 merozoítos pelo processo assexuado de esquizogonia, resultando na

destruição do eritrócito e na liberação dessas formas parasitárias, as quais irão invadir outras hemácias (COWMAN et al., 2016).

Vale ressaltar que uma fração dos parasitos gerados nesses ciclos passa a fazer parte de outro processo de desenvolvimento que não a esquizogonia, o que dará origem às formas de gametócitos masculinos e femininos do protozoário. No *P. falciparum*, a maturação gametofítica leva mais tempo em relação a outras espécies do *Plasmodium*, durando cerca de 11 dias. Os gametócitos presentes na circulação podem ser ingeridos por fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*, dando início ao ciclo sexuado no interior do parasito que culminará na formação dos esporozoítos, as formas infectantes para os seres humanos (COWMAN et al., 2016).

As etapas do ciclo evolutivo do *Plasmodium falciparum* estão representadas na Figura 1.

Figura 1 – O ciclo de vida do *P. falciparum*.



Fonte: Autoria própria, por meio do site BioRender.com.

3.2. O papel da proteína PfEMP1 na patogenia da malária grave

O *P. falciparum* é responsável pela maior parte das mortes por malária, pelo fato de ocasionar a aderência de hemácias a receptores vasculares do hospedeiro, o que



culmina não só em inflamação, como também em distúrbios de coagulação, obstrução vascular e lesão tissular (JENSEN; ADAMS; HVIID, 2020).

Essa adesividade de hemácias advém do tráfego de proteínas parasitárias para regiões de membrana específicas do eritrócito, chamadas de *knobs*. A proteína parasitária que é mais characteristicamente transportada para a superfície do eritrócito é a *P. falciparum erythrocyte membrane protein 1* (PfEMP1), pertencente a uma família de proteínas transmembrana de alto peso molecular, codificada por cerca de 60 genes de 2 exons, chamados de “var genes”. A porção extracelular dessa proteína é formada por uma região interdomínio rica em cisteína (CIDR) e por dois a dez domínios chamados de *Duffy-binding-like* (DBL) e sua função consiste em mediar a aderência das hemácias infectadas aos receptores vasculares do hospedeiro em leitos capilares profundos, o que possibilita o escape do *clearance* esplênico. Esses receptores podem ser CD36, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), receptor endotelial de proteína C (EPCR), sulfato de condroitina oncofetal (CSA) e antígenos do grupo ABO. A adesividade final da hemácia infectada será dada pelo tipo de PfEMP1 expresso, pela quantidade e por sua topografia na célula. Proteínas PfEMP1 com os chamados *domain cassettes* 8 e 13 são associadas a maior virulência, como revelado por estudos que analisaram sequências de codificação gênica dos domínios CIDR e DBL (COWMAN et al., 2016; BREJT; GOLIGHTLY, 2019; JENSEN; ADAMS; HVIID, 2020).

Uma determinada hemácia infectada expressa uma única variante de PfEMP1, mas essa expressão pode mudar entre um ciclo e outro, o que é chamado de variação clonal antigênica e que ajuda o parasito a evadir da resposta imune do hospedeiro (COWMAN et al., 2016; JENSEN; ADAMS; HVIID, 2020).

Existe uma relação entre a intensidade de transmissão em uma região e a severidade de manifestação da malária. Em áreas de elevada transmissão, há o desenvolvimento de uma imunidade protetora ao longo do tempo, de forma que as mortes estão mais restritas ao período da infância (COWMAN et al., 2016). Crianças costumam ter, no curso da malária severa, anemia grave e malária cerebral, enquanto adultos, em locais de transmissão leve a moderada, onde não se desenvolve imunidade adquirida, tendem a manifestar disfunção de múltiplos órgãos (BREJT; GOLIGHTLY, 2019).



Vale destacar que o repertório diverso da proteína em questão é o responsável pela possibilidade de manutenção de infecções crônicas e que as diferentes isoformas proteicas contêm uma seletividade distinta para capilares de diferentes órgãos, de forma que o tipo específico em expressão irá influenciar a variante e a severidade da doença (COWMAN et al., 2016).

3.3. Formas graves da malária

3.3.1. Malária cerebral

A malária cerebral (MC), segundo a OMS, consiste em coma profundo o qual persiste, independentemente do uso de medicamentos anticonvulsivantes, por mais de uma hora após convulsão em paciente com parasitemia periférica de *P. falciparum* que não tenha qualquer outra causa de encefalopatia. 75% dos óbitos por MC ocorrem dentro de 24 horas após a admissão hospitalar (JENSEN; ADAMS; HVID, 2020).

Vale ressaltar que a manifestação da doença em idades e regiões diferentes, com níveis de endemicidade dissemelhantes, se dá de maneira distinta, porém a maior parte das informações obtidas acerca da enfermidade foram extraídas de estudos feitos em locais de alta transmissão, onde a população é mais afetada, como na África. Retinopatia (hemorragia, papiledema, branqueamento), edema cerebral e acúmulo de células inflamatórias nos vasos do cérebro são algumas manifestações dessa doença. Acresça-se ainda que retinopatia e edema cerebral, o qual pode gerar hérnia do tronco encefálico e incapacidade de respirar por comprometimento do centro respiratório no bulbo, estão ligados a casos com maior propensão à mortalidade (JENSEN; ADAMS; HVID, 2020).

O fenótipo adesivo comumente associado à malária cerebral se deve à expressão de proteínas PfEMP1 que conseguem se ligar tanto a EPCR quanto a ICAM-1. A patologia da doença não é completamente compreendida, mas se acredita que ocorra da seguinte maneira: hemácias infectadas aderem ao EPCR, o que impossibilita a ação de uma molécula chamada de proteína C, a qual é ativada pela ligação de trombina a trombomodulina. A proteína C age reduzindo inflamação e ativação endotelial, inibindo a coagulação e estimulando o receptor ativado por protease 1 (PAR-1), o qual exerce um efeito anti-apoptótico protetivo para a barreira hematoencefálica. Dessa forma, a inibição da proteína C promove inflamação, ativação endotelial e coagulação excessivas



e propicia o comprometimento da mencionada barreira. Vale ressaltar que as células endoteliais ativadas apresentam maior produção e liberação de corpos de exocitose *Weibel-Palade* e de microvesículas. Os corpos de exocitose *Weibel-Palade* contêm P-selectina, que aumenta o recrutamento de leucócitos, fator de *von Willebrand*, que promove a adesão plaquetária, e angiopoetina-2, a qual facilita a ativação e a elevação da permeabilidade endotelial por oposição à ação da angiopoetina-1. Esta, por sua vez, inibiria a apoptose, promoveria a produção de óxido nítrico e a expressão de junções intercelulares e reduziria a expressão de ICAM-1, VCAM-1 (vascular cell adhesion protein 1) e E-selectina. Já as microvesículas elevam a expressão de moléculas necessárias para a ativação de células T, como CD40, ICOSL e MHC-2. Tudo isso contribui, assim, para a maior frequência de ligação de hemácias infectadas a ICAM-1 e para a ocorrência de eventos coagulatórios, aumentando a possibilidade de oclusão vascular, e para a exacerbação da inflamação (JENSEN; ADAMS; HVID, 2020).

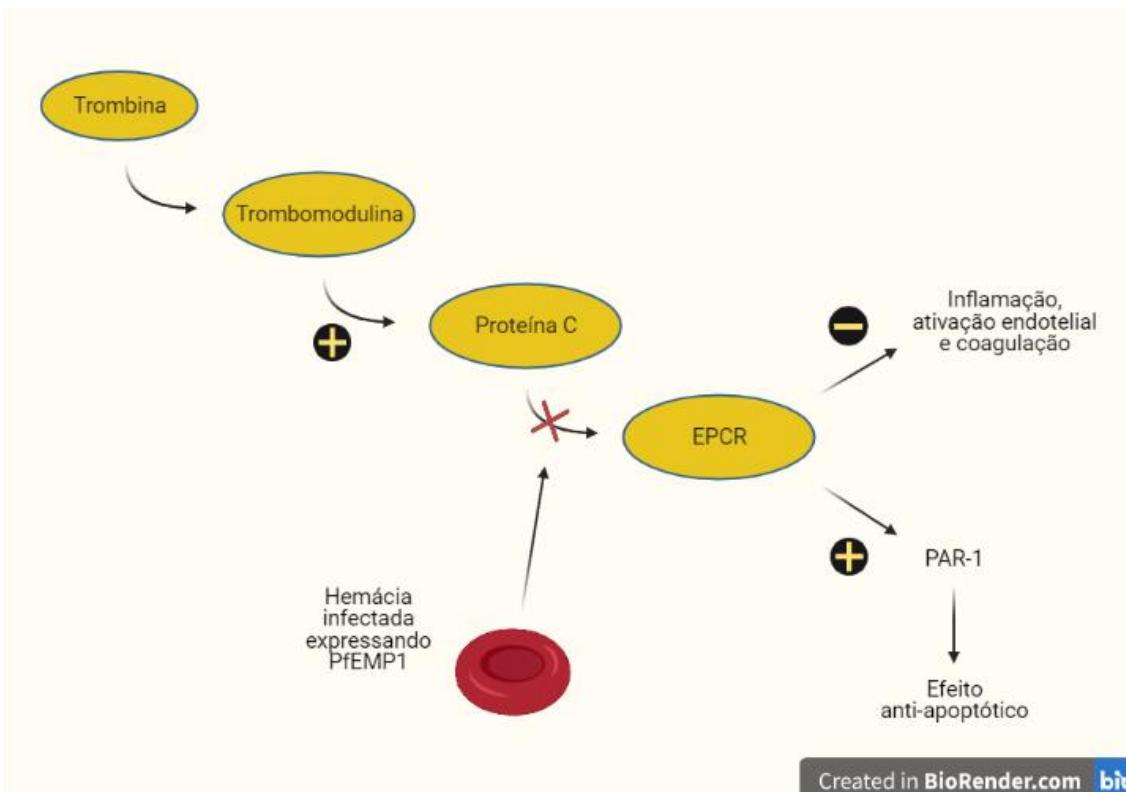
A integridade da barreira hematoencefálica, que é formada por células endoteliais firmemente unidas, membrana basal, pericitos e astrócitos e que controla o transporte bidirecional de moléculas entre o plasma e o parênquima cerebral, também é comprometida por fatores liberados pelo parasita e pelo hospedeiro durante a infecção. Por exemplo, metaloproteinases de matriz induzidas por hemozoína, pigmento malárico liberado no sangue a partir do rompimento das hemácias infectadas, promovem a destruição de proteínas de adesão intercelular, aumentando o transporte paracelular e, portanto, a permeabilidade da barreira. Esse comprometimento permite e intensifica, então, a passagem de leucócitos, citocinas, quimiocinas e produtos parasitários para o sistema nervoso central, promovendo exacerbação da inflamação, ativação da micrógglia, danos neuronais e coma (NEVES et al., 2016; JENSEN; ADAMS; HVID, 2020).

O sequestro de hemácias na microvasculatura cerebral já é propiciado pela deformação gerada a partir da presença do parasita no citoplasma da célula, mas também é influenciado pelo fluxo sanguíneo, diâmetro do vaso e viscosidade do plasma, fatores que podem aumentar ou diminuir o estresse de cisalhamento, a ativação endotelial e a regulação positiva de receptores, como ICAM-1 e VCAM-1, e de interleucinas. Além da adesão de eritrócitos infectados a receptores vasculares, elas também podem aderir a glóbulos vermelhos não infectados, formando as chamadas

rosetas, e a outras hemácias infectadas por meio de trombócitos, no processo chamado *clumping*, o que aumenta a possibilidade de oclusão vascular. Alguns fatores solúveis do plasma parecem contribuir para a formação de rosetas, como a forma pentamérica do IgM, que liga vários PfEMP1 entre si, por meio da porção FC e, portanto, sem necessidade de especificidade antigenica (JENSEN; ADAMS; HVID, 2020).

A patogenia da malária cerebral está sumarizada na Figura 2.

Figura 2 – Resumo esquemático da patogenia do *Plasmodium falciparum* na malária cerebral.



Fonte: Autoria própria, por meio do site BioRender.com.

3.3.2. Anemia severa

A anemia severa, vista principalmente em crianças e gestantes infectadas, decorre da destruição exacerbada de hemácias não infectadas por macrófagos e da eritropoiese ineficaz promovidas pelo parasita. O primeiro evento ocorre por causa da redução na expressão de moléculas que fazem a regulação da fagocitose, como proteínas regulatórias do complemento e CD47, em hemácias não infectadas, que passam a ser destruídas de forma excessiva, e sua elevação em células vermelhas infectadas, as quais, por meio da proliferação intracelular do *P. falciparum*, serão, de qualquer forma, rompidas. Já o segundo evento decorre da interferência negativa do



parasito nos mecanismos responsáveis pela expressão do gene da globina, levando a uma eritropoiese defeituosa (BREJT; GOLIGHTLY, 2019).

3.3.3. *Estresse respiratório*

O estresse respiratório que pode se manifestar na doença grave ocorre, da mesma maneira que na malária cerebral, pela adesão dual de variantes específicas de PfEMP1 no endotélio pulmonar, onde o acúmulo de hemárias infectadas e linfócitos gera lesão e apoptose de pneumócitos (BREJT; GOLIGHTLY, 2019).

3.3.4. *Malária na gravidez*

A proteína VAR2CSA pertence à família de variantes de PfEMP1 que se liga ao sulfato de condroitina A (CSA) presente na superfície do sinciciotrofoblasto e no espaço interviloso da placenta, sendo responsável pelo desenvolvimento de malária com complicações para a gravidez (FRIED; DUFFY, 2015). Essa forma da doença traz prejuízos tanto à mãe quanto ao feto, podendo gerar retardo do crescimento intrauterino, prematuridade, aborto, aumento da mortalidade materna e neonatal e função neurocognitiva reduzida na infância. 6000 a 9000 casos são registrados anualmente no Brasil, o que representa de 4 a 6% dos casos de malária no país, apesar de que se acredita que esse número seja subestimado (FERREIRA; CASTRO, 2016).

Perante infecções sequenciais de malária durante a gestação, são gerados anticorpos contra VAR2CSA, os quais bloqueiam a citoaderência à placenta, conhecimento que tem servido de base para estudos que visam ao desenvolvimento de uma vacina para a enfermidade (WASSMER & GRAU, 2017).

3.4. Desafios no tratamento da infecção por *P. falciparum*

A mortalidade causada pelas formas severas de malária é alta, mesmo entre os indivíduos tratados com artemisinina, a terapia de primeira linha estabelecida para a infecção. Isso decorre da resistência desenvolvida por determinadas cepas de *P. falciparum* a esse medicamento e a outros antimaláricos e da falta de tratamentos dotados de maior especificidade (WASSMER; GRAU, 2017).

Diante disso, tem sido implementado um crescente esforço no estudo detalhado de etapas moleculares envolvidas no crescimento e na manutenção do parasito no interior dos eritrócitos, com o fito de desenvolver novas farmacoterapias de maior especificidade e sucesso e terapias adjuntas que auxiliem nesse processo. Entre os



possíveis alvos de farmacoterapias inovadoras em investigação, estão helicases envolvidas na dinâmica dos “var genes”; proteínas envolvidas na expressão de genes do parasito, como *Plasmodium falciparum*-specific *brodomain protein 1* (PfBDP1); estruturas envolvidas na transferência e na expressão de moléculas produzidas pelo parasito, importantes para o desenvolvimento da patologia nas hemárias infectadas, como certas chaperonas e o complexo chamado de PTEX; e PfAP2-G, um fator de transcrição essencial para conduzir a gametogênese e garantir a transmissão da doença (WASSMER; GRAU, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, comprehende-se os motivos pelos quais *Plasmodium falciparum* seja a espécie responsável pelas formas mais severas da malária e pela maioria dos óbitos decorrentes da doença, ocorrendo, principalmente, por meio da expressão da proteína PfEMP1 na superfície de glóbulos vermelhos infectados, a adesão de hemárias em leitos capilares profundos e a formação de aglomerados celulares, propiciando inflamação e coagulação exacerbadas, oclusão vascular e lesão tissular.

Portanto, levando-se em conta a mortalidade promovida pela infecção por essa espécie de protozoário e a resistência desenvolvida por ele a múltiplos fármacos, fica evidente a necessidade de se dar continuidade a estudos intensos que esclareçam definitivamente os mecanismos moleculares envolvidos na doença e permitam o desenvolvimento de tratamentos eficazes aos indivíduos acometidos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, à professora orientadora Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur, um exemplo de educadora, que está sempre aberta, com sorriso no rosto e amor por sua profissão, a ajudar seus alunos. Agradeço também ao meu inteligentíssimo amigo Jorge Luiz de Brito de Souza, coautor deste capítulo, por ser um excelente parceiro de trabalhos e conhecimentos. Por fim, gostaria de agradecer a pessoas que não participaram do trabalho, mas que trazem contribuições de outras formas especiais: meu namorado Manoel, por acreditar em mim e estar sempre me motivando com muito amor; e meu pai Wellington (meu eterno conselheiro), minha



mãe Rejane e minha irmã Dani: minha querida família que sempre me apoiou com muito amor e fé.

REFERÊNCIAS

- BAIA-DA-SILVA, Djane Clarys et al. Current vector control challenges in the fight against malaria in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019.
- BREJT, Josef A.; GOLIGHTLY, Linnie M. Severe malaria: update on pathophysiology and treatment. **Current opinion in infectious diseases**, v. 32, n. 5, p. 413-418, 2019.
- COWMAN, Alan F. et al. Malaria: biology and disease. **Cell**, v. 167, n. 3, p. 610-624, 2016.
- FERREIRA, Marcelo U.; CASTRO, Marcia C. Challenges for malaria elimination in Brazil. **Malaria journal**, v. 15, n. 1, p. 1-18, 2016.
- FERREIRA, Marcelo U.; CASTRO, Marcia C. Challenges for malaria elimination in Brazil. **Malaria journal**, v. 15, n. 1, p. 1-18, 2016.
- FRIED, Michal; DUFFY, Patrick E. Designing a VAR2CSA-based vaccine to prevent placental malaria. **Vaccine**, v. 33, n. 52, p. 7483-7488, 2015.
- JENSEN, Anja Ramstedt; ADAMS, Yvonne; HVID, Lars. Cerebral Plasmodium falciparum malaria: The role of PfEMP1 in its pathogenesis and immunity, and PfEMP1-based vaccines to prevent it. **Immunological reviews**, v. 293, n. 1, p. 230-252, 2020.
- NEVES, David Pereira et al. Parasitologia humana. In: **Parasitologia humana**. 2016. p. 159-160.
- WASSMER, Samuel Crocodile; GRAU, Georges Emile Raymond. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front?. **International journal for parasitology**, v. 47, n. 2-3, p. 145-152, 2017.



CAPÍTULO XXIII

QUAL A RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* E O DESENVOLVIMENTO DO LINFOMA DE BURKITT EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR?

Ana El Ingre Verçosa de Lima¹
Affonso Henrique Sobreira Xavier¹
Antônio Vinícius Barros de Araújo¹
Thalys Heriqui Andrade da Silva¹
Thiciano Sacramento Aragão¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do Curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

No Brasil, a malária acomete um número considerável de pessoas todos os anos. Essa infecção pode ser causada pelo *Plasmodium falciparum* e possui como principais sintomas picos febris e calafrios severos. O desenvolvimento de Linfoma de Burkitt (LB) parece ser mais comum em pacientes soropositivos para o Vírus Epstein-Barr ativo (EVB+) após episódios de infecção por *P. falciparum*. O objetivo desta pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento na literatura acerca desta relação, procurando elucidar a associação entre as duas infecções na gênese do LB. Para tal, foi conduzido um levantamento na literatura científica disponibilizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS e no Google Acadêmico, através da utilização dos seguintes descritores e suas combinações: “Malária”, “*Plasmodium falciparum*”, “Vírus Epstein-Barr” e “Linfoma de Burkitt”, e os equivalentes na língua inglesa. A relação entre essas doenças possui justificativas relacionadas ao sistema imune, especificamente aos linfócitos B, bem como alterações genéticas, como a translocação no gene *c-MYC*. Além disso, estudos sugerem que o excesso de vitamina A, ao facilitar a infecção malárica, pode favorecer o desenvolvimento de Linfoma de Burkitt. Através da literatura vigente, observou-se que indivíduos que desenvolvem (LB) são, geralmente, soropositivos para infecção ativa por Vírus Epstein-Barr (EVB+) após um histórico indicativo de infecções por *Plasmodium falciparum*. Essa associação entre as doenças precisa ser mais investigada; porém, os dados explorados e expostos ao longo da presente produção revelam uma íntima relação entre as infecções em foco.

Palavras-chave: Malária. *Plasmodium falciparum*. Vírus Epstein-Barr. Linfoma de Burkitt.



1. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença parasitária transmitida por mosquitos fêmea do gênero *Anopheles* contaminadas por diferentes espécies do protozoário *Plasmodium* sp., destacando-se, no Brasil, a espécie *P. falciparum*, por causar as formas mais graves da malária, e a espécie *P. vivax*, a mais prevalente no território nacional (GOMES *et al.*, 2011; WHO, 2016). Globalmente, a transmissão da malária é registrada na Região Amazônica Brasileira, no sul da África Saariana e no Sudeste Asiático (GOMES *et al.*, 2011).

No Brasil, a malária, também conhecida como paludismo, febre terçã e febre quartã, é uma doença endêmica de notificação obrigatória acometendo, aproximadamente, 300 mil pessoas por ano. Essa infecção tem como principais manifestações clínicas: dor de cabeça, calafrios, vômito e picos febris (GOMES *et al.*, 2011).

Estudos recentes demonstram que a malária causada por *P. falciparum* pode reativar o Vírus Epstein-Barr (EVB) que esteja em latência no hospedeiro por meio dos quadros clínicos agudos. O EVB acomete linfócitos B, sendo controlado por linfócitos T CD4+ e CD8+ que impedem taxas virais elevadas. O vírus expressa LMP-1 (*Latency Membrane Protein - 1*), tornando o linfócito B resistente a apoptose devido à interação com a DNA metiltransferase, e pode ser transmitido através da via oral e por transfusão de sangue, sendo comum nos adultos, mas acometendo crianças com idades tenras em países subdesenvolvidos (ROCHA, 2014).

O Linfoma de Burkitt (LB) consiste em um tipo de câncer que ocorre no sistema linfático e prejudica os linfócitos B produtores de anticorpos (MAWSON E MAJUNDAR, 2017). Esta neoplasia apresenta três variantes, sendo elas: endêmica, esporádica e associada à imunodeficiência, que podem ser caracterizadas pelos diferentes estágios de maturação do linfócito B no momento que o EVB sofre reativação pelo *P. falciparum* (ROCHA, 2014).

O objetivo desta pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento na literatura para investigar o desenvolvimento do Linfoma de Burkitt em pacientes infectados pelo Vírus Epstein-Barr acometidos por malária, procurando elucidar a associação entre as duas infecções na gênese do LB.



2. METODOLOGIA

Esta pesquisa bibliográfica resultou em uma revisão narrativa de literatura, construída a partir textos científicos relativos ao tema de investigação. Esta categoria de estudo possui como meta explanar, discutir e construir um debate sobre determinada temática, tomando como base os escritos divulgados em revistas, jornais, periódico e outros meio de divulgação, sendo todos esses frutos de pesquisas científicas (MARTINS; PINTO, 2001). Assim, através dessa técnica de estudo, o pesquisador é exposto de forma direta a estudos que foram realizados anteriormente na temática de interesse (MARTINS; LAKATOS, 2007).

Foram conduzidas buscas nas bases de dados MEDLINE e LILACS, bem como no Google Acadêmico através do uso dos descritores ou palavras-chave: “Malária”, “*Plasmodium falciparum*”, “Vírus Epstein-Barr” e “Linfoma de Burkitt” e os termos equivalentes na língua inglesa. Foram incluídos artigos originais e revisões de literatura publicados em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra e com abordagem referente ao assunto. Além disso, foram utilizados trabalhos acadêmicos disponíveis em bibliotecas virtuais de universidades nacionais, além de informações obtidas no site do Ministério da Saúde do Brasil e Organização Mundial da Saúde.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. *Plasmodium falciparum* e a malária

A malária é uma doença parasitária com ocorrência em cerca de 90 países, predominando em regiões tropicais e subtropicais. O protozoário *Plasmodium*, agente etiológico da doença, é transmitido pela fêmea de mosquitos do gênero *Anopheles*, existindo cerca de 120 espécies do parasito capazes de infectar mamíferos, aves e répteis (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018). Seis dessas espécies causam malária em seres humanos, a saber: *P. ovale curtisi*, *P. ovale walikeri*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. knowlesi* e *P. falciparum*, sendo este último o responsável pelas formas mais graves da doença e pela maioria das mortes por malária. Em 2016, foram registrados mundialmente cerca de 216 milhões de casos, com 445 mil óbitos, sendo a maioria crianças menores de 5 anos (DINKO *et al.*, 2018).



O ciclo de vida dos plasmódios, incluindo *P. falciparum*, começa quando formas esporozoítas são inoculadas no ser humano através da picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* infectada. O parasito se aloja no fígado por cerca de duas semanas, iniciando depois o ciclo sanguíneo com a invasão de eritrócitos e produção exponencial de novos parasitos, mantendo a infecção no hospedeiro vertebrado. As formas maduras do *P. falciparum* se acumulam em vasos de pequeno e médio calibre, causando lesão endotelial e obstrução microvascular, fenômeno denominado de citoaderência, mediado pela proteína 1 da membrana do eritrócito, que é exportada para a superfície do eritrócito infectado pelo protozoário. Os diversos subtipos desta proteína se ligam a diferentes receptores endoteliais. Os eritrócitos infectados também se ligam a células não infectadas, que se tornam menos deformáveis, o que exacerba a obstrução microvascular. O cérebro é um órgão especialmente afetado pelo fenômeno de citoaderência e consequente obstrução microvascular (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018).

Após um período de incubação de 14 dias, ocorrerão os primeiros sintomas coincidindo com parasitemia elevada, podendo ocorrer desde um quadro clínico não complicado, com febre com calafrios, dores difusas, cefaleia, tosse e diarreia, até quadro severo, com prostração, confusão mental, insuficiência respiratória, injúria renal aguda e até coma. Anemia severa é mais comum na faixa etária pediátrica, achado descrito frequentemente em crianças africanas, nas quais há a maior taxa de mortes por malária (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018).

Fatores como genética, imunidade e ambiente contribuem para a variabilidade de sintomas e apresentações clínicas da doença, desde quadros leves até a malária severa (DIENG *et al.*, 2020). Assim, a anemia severa é a apresentação clínica mais comum da malária grave, enquanto a apresentação cerebral é a mais mortal (JOHN *et al.*, 2010).

O diagnóstico da malária é realizado através da avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial, neste último sendo comumente empregados testes rápidos específicos para *P.falciparum*, ou mesmo exame direto para a demonstração e identificação do parasito no sanguineo periférico do paciente (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018). A terapêutica da malária, particularmente para o *P. falciparum*, foi revolucionada pelo uso dos derivados de artemisina na década de 1990, um grupo de compostos semisintéticos produzidos a partir da planta *Artemisia annua*, sendo eficazes, seguros e bem tolerados.



Dada a disseminação global de *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina, os tratamentos combinados à base de artemisina (ACTs) são recomendados para o tratamento da malária *falciparum*. Os ACTs consistem em uma combinação de um derivado da artemisinina que rapidamente reduz a parasitemia e remove parasitas residuais por um período mais longo (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018).

Terapias alternativas têm sido avaliadas, porém sem sucesso, na melhora do quadro da malária grave por *P. falciparum*, incluindo o uso de esteroides, agentes anti-TNF, manitol, N-acetilcisteína, hemotransfusão, levamisol, entre outros (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018).

A descoberta dos mecanismos subjacentes de resistência natural e suscetibilidade na malária e a base da variação inter-individual na resposta imune à infecção por *P. falciparum* é uma prioridade para desenvolver vacinas, tratamentos e intervenções de saúde pública mais eficazes (WHO, 2017). Vale aqui destacar a importância dessas pesquisas, tendo em vista as graves complicações que podem ocorrer decorrentes da malária, dentre elas o seu papel no desenvolvimento do Linfoma de Burkitt, principalmente em regiões endêmicas para o *P. falciparum* (AKA *et al.*, 2013).

3.2. Vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EVB), também conhecido como herpesvírus humano tipo 4 (HHV-4) é um agente infeccioso comum constituinte da família viral *Herpesviridae*. Esse agente é composto por um genoma de DNA de cadeia dupla linear com revestimento de um capsídeo envolto pelo tegumento e adicionalmente por um envelope de membrana de uma célula hospedeira aglomerado com glicoproteínas (BOLIS *et al.*, 2016). O EVB é o mais potente vírus indutor de transformação e crescimento celular conhecido atualmente, tendo a capacidade de imortalizar linfócitos B humanos, apresentando sucesso em modificar morfologicamente linfócitos B, linfócitos T, miócitos e células epiteliais na nasofaringe e na orofaringe, também prevenindo o processo de apoptose controlado pela proteína p53 (MOREIRA *et al.*, 2011).

A primeira infecção e transmissão do EVB ocorre, frequentemente, durante a infância, sendo, em geral, assintomática. Entretanto, ocorrendo durante a fase da adolescência, pode levar à síndrome clínica da mononucleose infecciosa (MI) em 30-70% dos casos, sendo até 20% dos linfócitos B do indivíduo infectados com o vírus. A



transmissão mais comum do EVB dá-se por via oral, ocorrendo comumente via transferência de saliva durante o ato do beijo, embora também possa ocorrer via transfusão sanguínea. Estimativas apontam que mundialmente mais de 90% dos adultos são soropositivos para este vírus (BOLIS *et al.*, 2016).

Embora a infecção primária pelo vírus Epstein-Barr manifeste-se sob a forma da MI, infecções secundárias no mesmo indivíduo podem estar associadas com o desenvolvimento de Linfoma de Burkitt, certos tumores de células B em pacientes imunocomprometidos e carcinoma nasofaríngeo (DIAS *et al.*, 2009). Uma vez controlada a infecção viral, após a fase lítica, o EVB, da mesma forma que os demais herpesvírus, não é eliminado do hospedeiro, mantendo-se latente após a remissão da doença. Mudanças ambientais, debilidade imunológica e estresse podem reativá-lo e, dessa maneira, alterar a latência para o ciclo lítico, resultando em reativação do EVB (MOREIRA *et al.* 2011).

O diagnóstico baseia-se no exame clínico que abrange a tríade febre alta, faringite exsudativa ou amidalite e linfadenopatia, em conjunto com investigações laboratoriais, observando-se testes para a presença de anticorpos contra o EVB (DIAS *et al.*, 2009).

Uma vez constituindo-se de uma infecção autolimitada, o tratamento consiste em repouso, ingestão de líquidos e uso de medicamentos que combatam os sintomas manifestados, comumente antitérmicos, analgésicos e corticoides (BOLIS *et al.*, 2016).

3.3. Linfoma de Burkitt

O Linfoma de Burkitt (LB) é um tipo de câncer agressivo oriundo de células B maduras, germinativas ou do centro pós-germinativo (CASULO *et al.*, 2018). Do ponto de vista fisiopatológico, o LB apresenta rearranjos bastante característicos do oncogene *c-MYC*, causando rápida divisão celular e, consequentemente, proliferação de linfócitos B (CASULO *et al.*, 2015). Está intimamente relacionado à malária, à infecção pelo Epstein-Barr Vírus (EVB) e à imunodeficiência causada pelo HIV (MOLYNEUX *et al.*, 2012). Classificado como um linfoma Não-Hodgkin, o LB tem um crescimento extremamente rápido, sendo considerado o câncer que tem o menor tempo de duplicação de suas células, o qual pode variar entre 24 e 48 horas (MOLYNEUX *et al.*, 2012 *apud* MANOLOV *et al.*, 1972).



O Linfoma de Burkitt corresponde a aproximadamente 1% a 5% de todos os casos de linfoma Não-Hodgkin no mundo, sendo mais frequente em homens que em mulheres, assim como a maioria dos linfomas, podendo ser classificado em endêmico, esporádico ou relacionado à imunodeficiência três grupos, de acordo com a relação entre o seu desenvolvimento e as condições preexistentes dos indivíduos (JAFFE, 2009; HABERL *et al.*, 2016; DOZZO *et al.*, 2016;).

As formas endêmicas de LB ocorrem em locais onde a malária também é endêmica, como no Brasil, em Papua-Nova Guiné e na África Equatorial, acometendo predominantemente crianças com idade entre 4 e 7 anos. Nesses casos, a maioria dos indivíduos apresentam, concomitantemente, infecção pelo EBV (MOLYNEUX *et al.*, 2012; CASULO *et al.*, 2018). A incidência do LB endêmico em crianças menores de 18 anos varia entre 3 a 6 casos por 100.000 pessoas anualmente; a média de idade destes pacientes no momento do diagnóstico é de 6 anos (GRAHAM *et al.*, 2020). Os pacientes acometidos por LB endêmicos comumente apresentam inchaço mandibular e da região periorbital, podendo ocorrer também acometimento abdominal (MOLYNEUX *et al.*, 2012 *apud* HESSELING *et al.*, 2009).

A forma esporádica de LB, por sua vez, ocorre de forma variada nos outros locais, principalmente nos Estados Unidos e nos países do continente europeu, não estando associada a variações climáticas e geográficas (MOLYNEUX *et al.*, 2012). A incidência anual desta forma é de 4 casos por 1 milhão de crianças menores de 16 anos e 2,5 por 1 milhão de adultos (GRAHAM *et al.*, 2020). Clinicamente, o LB esporádico se manifesta mais comumente na região abdominal, de modo que os pacientes podem relatar dor, distensão abdominal, náuseas, vômitos e sangramentos gastrointestinais (MOLYNEUX *et al.*, 2012 *apud* MBULAITEYER *et al.*, 2009; Patte *et al.*, 1991; e Patte *et al.*, 2001). As outras regiões que frequentemente podem manifestar o LB são a cabeça e o pescoço, ocorrendo linfadenopatia, envolvimento nasal ou orofaríngeo, acometimento das amígdalas ou dos seios da face (MOLYNEUX *et al.*, 2012).

Os LB relacionados à imunodeficiência são relativamente comuns em indivíduos com HIV, ocorrendo sobretudo quando a contagem de linfócitos T CD4 é cerca de 200 cel/ μ L de sangue, ou seja, no início da progressão da infecção por HIV (MOLYNEUX *et al.*, 2012). Nos Estados Unidos, a incidência do LB associado à imunodeficiência é de 22 por 100.000 indivíduos (GRAHAM *et al.*, 2020).



O diagnóstico do LB pode ser realizado por meio de microscopia e análise imunocitológica. Para isso, é necessário coletar amostras teciduais das áreas possivelmente acometidas, como linfonodos superficiais. A coleta deve ser realizada por excisão do tecido, devendo-se evitar a aspiração por agulha fina, já que este método nem sempre fornece uma amostra adequada para a realização dos testes. Após a realização do diagnóstico, é necessário realizar coleta de amostras da medula óssea bilateralmente e do líquido cefalorraquidiano para verificar a possível contaminação desses ambientes (MOLYNEUX *et al.*, 2012; GRAHAM *et al.*, 2020).

Outros exames são recomendados, como hemograma, mensuração dos níveis de ureia e eletrólitos, a realização de testes que avaliam a função hepática e a coagulação sanguínea, radiografia de tórax, entre outros (MOLYNEUX *et al.*, 2012; GRAHAM *et al.*, 2020).

3.4. Relação com o Uírus Epstein-Barr e a malária

Em regiões endêmicas, desde os primeiros anos de vida até os cinco anos de idade, é comum a ocorrência da malária pelo *P. falciparum*. Em locais de forte presença da malária, este parasita apresenta relação com a ocorrência de Linfoma de Burkitt, com risco aumentado para o desenvolvimento dessa patologia oncológica principalmente em crianças (OREM *et al.*, 2007).

O contato contínuo com o *P. falciparum* levará ao um quadro de estresse ao sistema imune desse indivíduo, com repetidas cargas antigênicas sendo apresentadas (MOORMANN *et al.*, 2007). Esta situação, associada a cronicidade da doença, pode gerar variações nos padrões homeostáticos das células B de memória, desenvolvendo linfócitos B de memória não responsivos, com características atípicas (WEISS *et al.*, 2009). Portanto, a malária tem um papel importante na imunoestimulação das células B por imunossuprimir as respostas dos linfócitos T (TORGBOR *et al.*, 2014).

O *Plasmodium* desencadeia a ativação dos linfócitos B, culminando em hipergamaglobulinemia, sugerindo uma relação infecciosa entre a malária, o desenvolvimento de Linfoma de Burkitt (LB) na presença do EBV (MAWSON E MAJUNDAR, 2017). A infecção pelo protozoário estimula o centro germinativo dos linfócitos B a produzirem citidina desaminase induzida por ativação (AID) que é responsável pela recombinação de imunoglobulinas, bem como pela maturação de



anticorpos. Em altos níveis, a AID é associada com o surgimento de linfomas e leucemias com translocação do gene *c-MYC* (ROCHFORD, 2015; MAWSON; MAJUNDAR, 2017).

Na infecção por EBV, ocorre a latência do vírus em células B, que estão sob o controle das células T (CD8+ e CD4+). Nos casos de LB endêmicos o vírus é encontrado nessas células em praticamente 100% dos indivíduos (IARC, 2012). Estudos revelam o potencial oncogênico das proteínas do EBV, exibindo um padrão de mutação maligna nas células B, tendo um caráter monoclonal (BRADY *et al.*, 2008). Assim, o vírus permite maior sobrevivência das células mutadas e, também, promove instabilidade genética (LACOSTE *et al.*, 2010).

O EBV é capaz de causar alterações genéticas, sendo a mais importante uma translocação que ocorre no gene *c-MYC*, agente que impulsiona o desenvolvimento de linfomas (THORLEY-LAWSON *et al.*, 2013). Outro mecanismo está relacionado à diminuição da proteína BIM da família BCL-2, durante o período de latência, permitindo que as células infectadas não sejam alvo do sistema imune. As oncoproteínas EBNA3A e EBNA2C, expressas pelo EVB, tem íntima relação com a redução na expressão de BIM, pois agem na metilação da região promotora de BIM e na desacetilação das histonas H3 e H4, ocorrendo supressão da transcrição genética por promover a compactação da cromatina (ANDERTON *et al.*, 2008).

A malária tende a reativar o EBV latente no organismo; assim, quando há eventos agudos da malária, também ocorrerá um aumento no número de células B infectadas (NJIE *et al.*, 2009). Infecções repetidas por *P. falciparum* induzem, então, a reativação do EVB, com carga viral crescente nos tecidos, seguido de um *pool* de linfócitos B resistente a estímulos apoptóticos, além da imunossupressão da resposta dos linfócitos T, sendo estes, portanto, importantes mecanismos que potencializam o desenvolvimento do LB (ROCHA, 2014).

O *P. falciparum* possui tropismo por eritrócitos, que tendem a serem eliminados no baço, um importante órgão que armazena linfócitos B; logo, neste órgão, o encontro entre os eritrócitos infectados e a célula B com o EVB latente (EVB+) é facilitado. O antígeno CIDR-1 α (*Cysteine-Rich Interdomain Region- α 1*) presente nas hemárias parasitadas por esse protozoário, liga-se a células B EVB+ reativando o vírus, promovendo também a liberação de dos vírions, acarretando a infecção de outras células B (DONATTI *et al.*, 2004).



Em contrapartida, o *P. falciparum* expressa em sua superfície um ligante de TRL-9 (*Toll-like receptor 9*), capaz de se ligar ao receptor presente em células B; esse, por sua vez, atua como agente promotor da mitose dos linfócitos B. Assim, essa via de sinalização estimula diretamente a proliferação celular além de promover a ativação da enzima AID nessas células (PENG, 2005; PONE *et al.*, 2012).

Outrossim, todos esses mecanismos são responsáveis pelo aumento na carga viral, uma vez que estimularão a proliferação de células B EVB +. Uma vez elevada a quantidade desse patógeno haverá maior chance de alterações epigenéticas e um regulação negativa do gene pró-apoptótico BIM, por expressar em sua superfície a proteína LMP-1 (*Latency Membrane Protein-1*), tornando esses linfócitos insensíveis a estímulos apoptóticos (ROWE *et al.*, 2009). A proteína LMP-1 sintetizada pelo EVB funciona como um ligante de CD40 ativo, capaz de fornecer sinais pró-sobrevivência para as células infectadas no centro germinativo (CADER *et al.*, 2013).

O *Plasmodium falciparum* absorve seletivamente a vitamina A (retinoide) do hospedeiro e depende dela para suas atividades biológicas. Ao mesmo tempo, alterações no metabolismo da vitamina A têm sido implicadas em muitas formas de câncer, incluindo LB. Segundo Mawson e Majundar (2017), as formas merozoítas do *P. falciparum*, emergindo do fígado, usam a vitamina A absorvida como um desestabilizador de membrana para invadir as hemárias. Repetidos episódios de malária seriam, portanto, esperados quando da exposição dos indivíduos com malária a doses elevadas de vitamina A. Tais episódios poderão então reativar infecção latente por EBV, que por sua vez ativa genes responsivos aos retinoides. A expressão desses genes aumenta a replicação viral e induz a expansão das células B do centro germinativo, induzida por ativação expressão de citidina desaminase (AID) e translocação do gene *c-MYC* que, por sua vez, predispõe a LB. Assim, o excesso de vitamina A, ao facilitar a infecção malárica, pode favorecer o desenvolvimento de Linfoma de Burkitt (MAWSON; MAJUNDAR, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após um histórico de infecções pelo *Plasmodium falciparum*, indivíduos soropositivos para infecção ativa por Vírus Epstein-Barr (EVB+) são propensos ao desenvolvimento de Linfoma de Burkitt. Essa interação entre as doenças precisa ser



mais investigada, mas os dados explorados e expostos ao longo da presente produção revelam uma íntima relação entre as patologias em foco.

Com base nessas informações, é possível observar que as alterações de proteínas de membranas e genes do sistema imune, especificamente a imunidade de memória protetora, são fatores decisivos para compreender melhor como as três doenças citadas se relacionam.

Desse modo, o Linfócito B é a principal célula envolvida no processo patológico, pois tanto o *Plasmodium* como o EVB atuam na sua imunoestimulação e instabilidade genética, respectivamente. Com isso, o linfócito infectado pelo vírus ativo amplia seu potencial de proliferação, além de promover a ativação da enzima AID que é indicada como um potencializador do desenvolvimento de linfomas.

Outrossim, existem hipóteses alternativas acerca da relação abordada ao longo do texto, como a importância dos carotenoides, no caso a vitamina A, para a disseminação do *Plasmodium falciparum* e reativação do EVB que culmina no aumento do risco de o indivíduo desenvolver o câncer abordado.

À luz dessas considerações, os autores desta pesquisa depararam-se com a dificuldade de localizar dados nacionais relacionados com a temática em questão. Desse modo, essa produção científica desperta para a necessidade da realização de estudos futuros, especialmente em centros de tratamento oncológico localizados nas regiões de maior incidência da malária no Brasil.

REFERÊNCIAS

- AKA, Peter *et al.* Endemic Burkitt lymphoma is associated with strength and diversity of *Plasmodium falciparum* malaria stage-specific antigen antibody response. **Blood**, [s. l.], v. 122, n. 5, p. 629-35, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-475665>.
- ANDERTON, E. *et al.* Two Epstein-Barr virus (EBV) oncoproteins cooperate to repress expression of the proapoptotic tumour-suppressor Bim: clues to the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. **Oncogene** 17, v. 27, n. 4, p. 421-33, jan. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210668>.
- ASHLEY, E. A.; PYAE PHYO, A.; WOODROW, C. J. Malaria. **The Lancet**, v. 391, n. 10130, p. 1608–1621, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6).



BOLIS, Vasileios *et al.* Manifestações atípicas do vírus de Epstein-Barr em crianças: um desafio diagnóstico. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 92, n. 2, p. 113-121, abr. 2016. ISSN 1678-4782. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.06.007>.

CADER, F. Z. *et al.* The EBV oncogene LMP1 protects lymphoma cells from cell death through the collagen-mediated activation of DDR1. **Murray PG Sangue**, v. 122, n. 26, p. 4237-45, 19 dez. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-499004>.

CASULO, C. *et al.* Burkitt lymphoma- a rare but challenging lymphoma. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 279-284, set. 2018. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2018.07.013>.

CASULO, C. *et al.* Treating Burkitt Lymphoma in Adults. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 266-271, 27 mai. 2015. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-015-0263-4>.

DIAS, Eliane Pedra *et al.* Detecção do vírus Epstein-Barr em tonsilites recorrentes. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 75, n. 1, p. 30-34, feb. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992009000100005>.

DIENG, M. M. Integrative genomic analysis reveals mechanisms of immune evasion in *P. falciparum* malaria. **Nature Communications**, v. 11, n. 5093, p. 1-11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18915-6>.

DINKO, B. *et al.* *Plasmodium falciparum* malaria cases detected for prompt treatment by rapid diagnostic tests in the Ho Teaching Hospital of the Volta Region of Ghana. **Parasite Epidemiol Control**, v. 3, n. 3, jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2018.e00072>.

DONATI, D. *et al.* Identification of a polyclonal B-cell activator in *Plasmodium falciparum*. **Infection and immunity**, v. 72, n. 9, p. 5412-8, set. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.72.9.5412-5418.2004>.

DOZZO, M. *et al.* Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. **Adolescent Health, Medicine and Therapeutics**, [S.L.], v. 8, p. 11-29, dez. 2016. Informa UK Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/ahmt.s94170>.

GOMES, A. P. *et al.* Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 358-369, set. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015>.

GRAHAM, Brittney S.; LYNCH, David T. Cancer, Burkitt Lymphoma. [Atualizado em 10 de agosto de 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538148/>. Acesso em: mar. 2021.

HABERL, S. *et al.* MYC rearranged B-cell neoplasms: impact of genetics on classification. **Cancer Genetics**, [S.L.], v. 209, n. 10, p. 431-439, out. 2016. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cancergen.2016.08.007>.

International Agency for Research on Cancer – IARC. **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**, v. 100. Lyon, France: IARC Press; 2012. p. 49-80.

JAFFE, E. S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. **Hematology**, [S.L.], v. 2009, n. 1, p. 523-531, jan. 2009. American Society of Hematology. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.523>.

JOHN C. C. *et al.* Adjunctive therapy for cerebral malaria and other severe forms of *Plasmodium falciparum* malaria. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 8, n. 9, p. 997-1008, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1586/eri.10.90>.

LACOSTE, S. *et al.* Chromosomal rearrangements after ex vivo Epstein-Barr virus (EBV) infection of human B cells. **Oncogene**, v. 29, n. 4, p. 503-15, 28 jan. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2009.359>.

MARTINS, Gilberto de Andrade; PINTO, Ricardo Lopes. **Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos**. São Paulo: Atlas, 2001.

MARTINS, M. A; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragem e técnicas de pesquisas, elaboração análise e interpretação de dados**. 6ª edição, São Paulo: Atlas, 2007.

MAWSON A. R.; MAJUMDAR, S. Malaria, Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. **Int J Cancer**, v. 141, n. 9, p. 1849-1855, Nov. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30885>.

MOLYNEUX, E. M. *et al.* Burkitt's lymphoma. **The Lancet**, [S.L.], v. 379, n. 9822, p. 1234-1244, mar. 2012. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61177-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61177-x).

MOORMANN, A. M. *et al.* Exposure to holoendemic malaria results in suppression of Epstein-Barr virus-specific T cell immunosurveillance in Kenyan children. **Journal of Infectious Diseases**, v. 195, n. 6, p. 799-808, mar. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1086/511984>.

NEVES M. *et al.* Epstein-Barr virus strains and variations: Geographic or disease-specific variants?. **J Med Virol**, v. 89, p. 373–87, mar. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.24633>.

NJIE, R. *et al.* The effects of acute malaria on Epstein-Barr virus (EBV) load and EBV-specific T cell immunity in Gambian children. **Journal of Infectious Diseases**, v. 199, n. 1, p. 31-8, jan 2009. DOI: <https://doi.org/10.1086/594373>.

OREIRA, Eunice *et al.* Infecção pelo vírus Epstein Barr e hepatite. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 20, n. 2, p. 73-75, jun. 2011. ISSN 0872-0754.

OREM, J. *et al.* Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. **African health sciences**, v. 7, n. 3, p. 166-75, set. 2007. DOI: <https://doi.org/10.5555/afhs.2007.7.3.166>.

PENG, S. L. Signaling in B cells via Toll-like receptors. **Current opinion in immunology**, v. 17, n. 3, p. 230-6, jun. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.03.003>.

PONE, E. J. *et al.* B cell TLRs and induction of immunoglobulin class-switch DNA recombination. **Frontiers in bioscience**, v. 17, p. 2594-615, jun. 2012. DOI: <https://doi.org/10.2741/4073>.

ROCHA, V. B. S. S. Linfoma de Burkitt: Etiologia, Epidemiologia e Clínica. Orientador: Javier Muñoz Moreno. 2014. 90 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade Da Beira Interior, Covilhã, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/5003>. Acesso em: 16 mar. 2021.

ROCHFORD, R. Epstein-Barr virus infection of infants: implications of early age of infection on viral control and risk for Burkitt lymphoma. **Bol Med Hosp Infant Mex**, v.73, n. 1, p. 41-46, Jan-Fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.12.001>.

ROWE, M. *et al.* Burkitt's lymphoma: the Rosetta Stone deciphering Epstein-Barr virus biology. **Seminars in cancer biology**, v. 19, n. 6, p. 377-88, dez. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2009.07.004>.

THORLEY-LAWSON, D. A. *et al.* The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. **Curr Opin Virol**, v. 3, n. 3, p. 227-32, jun. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.04.005>.

TORGBOR, C. *et al.* A multifactorial role for *P. falciparum* malaria in endemic Burkitt's lymphoma pathogenesis. **PLoS Pathog**, v. 10, n. 5, p. 1-14, mai. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004170>.

WEISS, G. E. *et al.* Atypical memory B cells are greatly expanded in individuals living in a malaria-endemic area. **The Journal of Immunology**, v. 183, n. 3, p. 2176-82, ago. 2009. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901297>.

WHO. Geneva: World Health Organization. World Malaria Report 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/en/>>. Acesso em: mar. 2021.



CAPÍTULO XXIV

REPERCUSSÕES EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DA TRANSMISSÃO ORAL DA DOENÇA DE CHAGAS

Gabriella Fidelis de Sá ¹
Joana Alves Carneiro ¹
João Victor Araújo Silva ¹
Marcus Fábio Tavares de Abreu ¹
Ednardo Ramos de Meneses ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A doença de Chagas é uma antropozoonose endêmica em várias regiões da América Latina, inclusive no Brasil, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. A transmissão natural e, até alguns anos atrás, epidemiologicamente relevante do parasita ao ser humano se dá pela via vetorial. No entanto, estudos recentes demonstram que, na atualidade, a doença de Chagas tem se propagado, notoriamente, por intermédio da via oral, a partir da ingestão de água e alimentos contaminados com o parasita. O presente estudo teve como objetivo trazer à compreensão aspectos sobre a transmissão oral da doença de Chagas e as repercussões clínicas desta forma de transmissão. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e LILACS, para a seleção de artigos pertinentes à temática. Constatou-se que a via de transmissão oral apresenta impacto significativo sobre o agravamento da fase aguda da doença de Chagas, em virtude de aspectos patogênicos que lhes são peculiares. O conhecimento acerca da epidemiologia, da patogenia, das manifestações clínicas, do diagnóstico, do tratamento e da profilaxia da doença de Chagas transmitida por via oral faz-se essencial para o manejo adequado e a prevenção de casos dessa enfermidade.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Manifestações clínicas. Transmissão oral.

Trypanosoma cruzi.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) consiste em uma antropozoonose, causada pelo protozoário da espécie *Trypanosoma cruzi*, frequente, sobretudo, na América Latina, sendo endêmica em 21 países, dentre os quais o Brasil se destaca por possuir,



juntamente com a Argentina e o México, uma das estimativas de casos mais elevadas (LANA; TAFURI; BARTHOLOMEU, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

O desenvolvimento da doença de Chagas se dá em fases distintas: a fase aguda, que pode evoluir para uma fase indeterminada assintomática que pode durar décadas, e a fase crônica. Enquanto a fase crônica se apresenta, geralmente, com alterações cardíacas, digestivas ou ambas, a fase aguda é, mais comumente, assintomática, embora também possa cursar com manifestações locais, como o chagoma de inoculação e o sinal de Romaña e, sintomas gerais e inespecíficos, a exemplo da febre (LANA; TAFURI; BARTHOLOMEU, 2016).

Em se tratando da doença de Chagas aguda, Santos et al. (2020), por meio de um estudo epidemiológico acerca da distribuição espacial e temporal de casos agudos da doença de Chagas, no Brasil, constataram, entre 2001 e 2018, 5184 novos casos dessa enfermidade. Os achados deste trabalho evidenciaram não apenas a relevância da doença de Chagas, como um problema de saúde pública brasileiro, mas também a correlação entre uma considerável parcela (38,27%) desses novos casos e a forma de transmissão oral da referida parasitose.

Com efeito, a transmissão oral da doença de Chagas, a qual se dá através da ingestão de alimentos ou água contaminados com as fezes do triatomíneo vetor ou com secreções das glândulas anais de marsupiais infectados, tem adquirido maior importância epidemiológica, nas últimas décadas, além de estar associada a uma alta taxa de mortalidade e ao desenvolvimento de sintomas agudos mais graves, sobretudo alterações cardíacas potencialmente severas (SILVA et al., 1968; SHIKANAI-YASUDA et al., 1991; DIAS et al., 2008; PINTO et al., 2008; BASTOS et al., 2010; SOUZA-LIMA et al., 2013; SANTOS et al., 2020).

Assim, devido ao aumento do número de casos de DC por meio da transmissão oral, esta tem sido considerada na atualidade como uma das mais importantes doenças de origem alimentar (VELÁSQUIZ-ORTIZ; RAMÍREZ, 2020).

Em virtude do destaque da transmissão oral da doença de Chagas, esta pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento, na literatura, acerca desta forma de transmissão, com o fito de aprofundar conhecimentos relativos aos aspectos epidemiológicos, patogênicos, clínicos, terapêuticos e profiláticos nela envolvidos.



2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica resultando em uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio da busca de artigos científicos, dentro do eixo temático em questão, nas bases de dados LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde e MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, utilizando, como descritores DECS - Descritores em Ciências da Saúde e MESH - *Medical Subject Headings*, “doença de Chagas”, “transmissão de doença infecciosa”, “epidemiologia”, “sinais e sintomas”, “diagnóstico”, “tratamento farmacológico”, “prevenção” e seus correspondentes em língua inglesa, além das palavras-chave “transmissão oral” e “patogênese da doença de Chagas”. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos de revisão e originais sobre o assunto, publicados em português, inglês e espanhol, entre 2010 e 2021 e disponíveis na íntegra. Ademais, juntamente com os artigos científicos selecionados, livros-texto e outras produções acadêmicas também embasaram a construção dessa revisão narrativa.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Aspectos epidemiológicos: surtos de doença de Chagas transmitida por via oral

Em 1909, a primeira paciente brasileira, chamada Berenice Soares de Moura, foi diagnosticada com doença de Chagas, pelo médico Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, no interior do estado de Minas Gerais. No cenário atual, estima-se que seis a sete milhões de indivíduos, em todo o mundo, estejam infectados com o *Trypanosoma cruzi* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Dentre as formas de transmissão da doença de Chagas, uma das que mais tem se destacado ocorre pelo consumo de alimentos contaminados com parasitos provenientes de triatomíneos infectados ou com dejetos de animais reservatórios, o que, geralmente, provoca surtos de transmissão oral, os quais propiciam infecções com manifestações clínicas mais graves e, consequentemente, mortes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Nesse contexto, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2007 a 2019, foram notificados 3.092 casos



confirmados dessa enfermidade, no Brasil, sendo 2.319 destes (75%) resultantes de contaminação por via oral. As regiões Norte e Nordeste apresentaram cerca de 96% e 3,5% dos casos de transmissão oral, respectivamente. Este maior número de casos da doença de Chagas, na região Norte do país, está associado à ingestão do caldo de cana de açúcar e, principalmente, ao consumo de açaí, tanto pela contaminação dos frutos quanto da polpa pelo *Trypanosoma cruzi* (MAGALHÃES-SANTOS, 2014; PEREIRA et al., 2009).

Em consonância com este fato, entre os anos de 1968 a 2005, foram notificados cerca de 437 casos da doença de Chagas aguda na região Amazônica, dos quais 311 estavam relacionados a 62 surtos em que a forma de transmissão mais sugestiva foi o consumo de açaí. (NÓBREGA et al., 2009; PINTO et al., 2008) É importante destacar que, nessa região, há uma comercialização expressiva deste alimento, sobretudo devido ao seu preço acessível e ao seu alto valor nutricional. No entanto, frequentemente, o consumo do açaí, realizado logo após o seu processamento, é desprovido de um tratamento térmico adequado, o que o torna mais suscetível à contaminação (FERREIRA et al., 2014; NÓBREGA et al., 2009).

A primeira evidência da transmissão oral da doença de Chagas, no Brasil, foi descrita, na década de 1960, por SILVA et al. (1968). Neste surto, ocorrido em uma escola rural situada no estado do Rio Grande do Sul, dezessete pessoas adoeceram, simultaneamente, com um quadro clínico de miocardite aguda, das quais seis foram à óbito. Após uma criteriosa análise, levantou-se a possibilidade de que a infecção dos indivíduos acometidos decorreu da ingestão de alimento contaminado por algum animal reservatório, tendo em vista a detecção de *Trypanosoma cruzi* no sangue de um gambá capturado na referida escola.

Ainda na década de 1960, mais precisamente, no ano de 1968, SHAW et al. (1969) desenvolveram um trabalho sobre o primeiro surto de doença de Chagas aguda na Amazônia Brasileira, em Belém do Pará, onde ocorreram quatro casos de infecção numa mesma família, para os quais também foi apontada uma possível transmissão por via oral.

No que concerne à região Nordeste, Shikanai-Yasuda et al. (1991) realizaram um estudo acerca de um surto em uma fazenda no estado da Paraíba, onde 26 pessoas foram infectadas. As observações feitas por estes pesquisadores sugeriram que houve



contaminação, durante o preparo do caldo de cana, por secreções de marsupiais ou de triatomíneos infectados.

O consumo de caldo de cana contaminado com *Trypanosoma cruzi* também esteve relacionado a outro surto, ocorrido em 2005, no município de Navegantes, no estado de Santa Catarina, no qual foram identificados 24 casos de Doença de Chagas aguda ocasionados pela ingestão do referido alimento. Nessa ocasião ocorreram 3 óbitos (STEINDEL et al., 2008).

Um estudo conduzido por Cavalcanti et al. (2009) detectou, no Ceará, oito casos de contaminação de membros de uma mesma família, por intermédio de uma sopa cujos vegetais não foram cozidos adequadamente, o que levou a crer que poderia conter suspensão de *T. cruzi* ou secreções de animais infectados no alimento.

Dias et al. (2008) avaliaram cinco de sete indivíduos que desenvolveram sinais súbitos de comprometimento cardíaco e sistêmico em uma cidade no sudoeste da Bahia. Os testes sorológicos apresentaram-se positivos nos cinco pacientes que os realizaram. Dentro da residência dessa família, bem como ao redor da casa foram encontradas diversas espécies de triatomíneos, das quais 50% testaram positivo para *Trypanosoma cruzi* no exame parasitológico direto de suas fezes. Sendo assim, a conclusão mais plausível foi de que a transmissão ocorreu pelo consumo de água infectada por fezes de triatomíneos.

Além disso, em um outro estudo por Sousa-Lima et al. (2011) foi descrito 17 casos da doença em Rio Negro, Amazonas com manifestações clínicas clássicas da doença em questão. Por fim, foi concluído que todos os pacientes haviam consumido açaí no município de Santa Izabel do Rio Negro.

Mais recentemente, Vargas et al. (2018) descreveram um surto na mesorregião Oeste Potiguar no Rio Grande do Norte ocorrido no ano de 2015. Nessa análise, foram confirmados 18 casos de doença de Chagas aguda por ingestão de caldo de cana da mesma procedência, o qual continha triatomíneos infectados.

Embora estratégias governamentais tenham sido implementadas no Brasil, ainda há uma dificuldade em enfrentar a ocorrência desses surtos de transmissão oral da doença de Chagas, tendo em vista tratarem-se de eventos pontuais e aleatórios. Portanto, a fim de superar essas adversidades, faz-se necessária ações voltadas para a vigilância, prevenção e controle da doença em conformidade com o padrão



epidemiológico atual (FERREIRA et al., 2014; MAGALHÃES-SANTOS, 2014; SHIKANAI-YASUDA; CARVALHO, 2012).

3.2. Patogênese da doença de Chagas transmitida por via oral

A doença de Chagas é uma enfermidade tropical bastante presente em diversos países da América Latina, notadamente no Brasil. O seu agente etiológico, o protozoário *Trypanosoma cruzi*, apresenta variações em sua morfologia que são diretamente atreladas ao ambiente em que está inserido, e consequentemente relacionado ao ciclo da patogênese da doença. Sob tal perspectiva, nota-se que, dentre as inúmeras formas de transmissão, destacam-se casos por transmissão oral, principalmente devido ao aumento recente no número de seus casos. Particularmente no que tange a essa forma de transmissão, o protozoário desenvolve especificidades no ciclo da patogênese da doença de Chagas, entretanto segue mantendo algumas manifestações clínicas semelhantes ao que ocorre na transmissão vetorial clássica (ASSIS, 2018).

Sabe-se que o processo de patogênese se dá nos seguintes estágios: interação estímulo-hospedeiro, patogênese precoce, patogênese discernível e doença avançada. Tendo isso em vista, nota-se que o mecanismo da patogênese na doença de chagas por transmissão oral evidencia a interação estímulo-hospedeiro a partir do contato direto ou indireto do possível hospedeiro com o parasito, podendo ocorrer mediante ingestão de alimentos que tenham sido processados junto com o triatomíneo infectado ou com suas fezes, além de alimentos contaminados com a forma tripomastigota existente na secreção de glândulas anais de marsupiais, de ingestão de carne de mamíferos infectados que estejam mal cozidas ou cruas, ou da ingestão de sangue de animais infectados (ASSIS, 2018; SHIKANAI-YASUDA; CARVALHO, 2012).

Já quanto à patogênese precoce, observa-se que esta é a fase inicial de ação parasitária no organismo hospedeiro, no entanto sem que ocorram manifestações clínicas específicas. Efetivamente, a patogênese precoce na transmissão oral é estabelecida quando o hospedeiro ingere o *T. cruzi*, o qual está entre os poucos protozoários que são capazes de acarretar infecções sistêmicas mediante transmissão oral, notadamente pelas linhagens TcI e TcIV. Na maioria das vezes, após a ingestão do parasito, alguns espécimes conseguem tolerar a ação do suco gástrico por intermédio de mecanismos químicos de proteção externa, como a expressão de uma glicoproteína



de superfície (GP82), que se liga à mucina gástrica e facilita portanto a invasão da mucosa local. Vale ressaltar que, segundo estudos recentes, as formas de tripomastigotas de corrente sanguínea e amastigotas não são transmissíveis via estômago, já que não são adaptadas ao baixo pH e não expressam a GP82. Todavia, as formas de tripomastigotas sanguíneas foram detectadas como infectantes na inoculação bucal, sendo os tecidos naso-maxilares os principais locais para uma replicação primária do parasito. Ademais, nota-se que o *T. cruzi* pode ser ainda capaz de produzir a enzima neuroaminidase, a qual apresenta como uma de suas funções retirada de ácido das membranas celulares presente em células estomacais. Com isso, a interação entre a célula do hospedeiro e o parasito é facilitada; assim, havendo lesão na mucosa, a penetração na célula é ainda mais favorecida (ASSIS, 2018; LEWIS et al., 2018).

Após a penetração do parasito na célula, o protozoário se diferencia para a forma amastigota, que é de fato a responsável pela multiplicação binária em mamíferos, que se desencadeia após 20-30 horas a partir da penetração celular. Esse processo de divisão binária decorre a cada 12 horas e o limite na quantidade de amastigotas no interior celular varia quanto ao tamanho da célula do hospedeiro, da cepa do *T. cruzi* e ao número de tripomastigota que penetrou naquela célula. Após isso, *T. cruzi* volta à forma tripomastigota, preparado para alcançar a corrente sanguínea e tornando possível a invasão em novas células dando continuidade ao processo infectivo (ASSIS, 2018; LEWIS et al., 2018).

O estágio de patogênese discernível é marcado por ser possível a identificação de manifestações clínicas no hospedeiro, os primeiros sintomas da enfermidade. Essa fase na doença de Chagas é denominada fase aguda, a qual será descrita posteriormente. Por fim, quando o hospedeiro sofre com alterações marcantes em seu organismo e máximas manifestações clínicas, se dá propriamente o estágio da doença avançada, conhecida na doença de Chagas como fase crônica, que também será abordada posteriormente (ASSIS, 2018).

3.3. Aspectos clínicos da doença de Chagas transmitida por via oral

A doença de Chagas transmitida por via oral possui uma ampla gama de sinais e sintomas que auxiliam o médico no desenvolvimento do correto diagnóstico e na adoção de medidas terapêuticas adequadas (SÁNCHEZ; RAMÍREZ, 2012). Grande parte



da diferença entre a apresentação clínica da doença de Chagas oral em relação às outras formas se dá pela maior eficiência na penetração em mucosas, especialmente oral e gástrica, e pelo maior inóculo presente nos alimentos contaminados quando comparado, por exemplo, à contaminação vetorial (FILIGHEDDU et al., 2016).

O período de incubação varia conforme a rota de transmissão e se estende, após o contato oral, entre 3 e 22 dias (SHIKANAI-YATSUDA; CARVALHO, 2012). O quadro clínico que sucede o estágio assintomático inicial não apresenta sinais de porta de entrada, como sinal de Romaña ou chagoma de inoculação, e é caracterizado por uma fase aguda de aproximadamente duas semanas com significativa mortalidade (DIAS et al., 2011). Febre prolongada (38°C – 39°C) é a manifestação clínica mais comumente observada, sendo em geral acompanhada de sintomas inespecíficos, como cefaleia, mialgia, dispneia, náuseas, vômitos e astenia (BASTOS et al., 2010; FILIGHEDDU et al., 2016).

À medida que os tripomastigotas se disseminam por mucosas e órgãos, principalmente do trato gastrointestinal, surgem os sintomas mais específicos de esplenomegalia, hepatomegalia e adenopatia decorrentes, principalmente, do envolvimento do sistema mononuclear fagocitário, além de icterícia, abdômen agudo, edema de membros inferiores e irritação meníngea (SHIKANAI-YATSUDA; CARVALHO, 2012). Complicações decorrentes do tropismo tecidual do *T. cruzi* pelo coração, como miocardite, pericardite, arritmias, tamponamento cardíaco e derrame pleural, também se fazem presentes (VELÁSQUEZ-ORTIZ et al., 2020).

Síndromes hemorrágicas, como epistaxe, melena e hematêmese ocorrem em alguns pacientes e são agravadas pelo estado inflamatório intenso que se desenvolve, no hospedeiro, em resposta ao parasito (SÁNCHEZ; RAMÍREZ, 2012). Grande parte da letalidade observada na doença de Chagas adquirida por via oral está relacionada à insuficiência cardíaca aguda, miocardite aguda e meningoencefalite (GUARNER, 2019). Embora se apresentem de modo progressivo, as manifestações clínicas variam, entre os pacientes, conforme a competência imune do indivíduo e o tamanho do inóculo que foi ingerido (NOYA et al., 2015).



3.4. Diagnóstico da doença de Chagas transmitida por via oral

Assim como em outras formas de transmissão da doença de Chagas, o diagnóstico da transmissão oral desta demanda, além da atenção às manifestações clínicas, a avaliação de fatores epidemiológicos, a exemplo da realização de viagens recentes para áreas endêmicas, da ingestão de alimentos sem o devido preparo e dos casos de pessoas próximas que tenham desenvolvido doença de Chagas pela via alimentar. Outras doenças, como malária, leishmaniose e mononucleose devem ser descartadas antes do diagnóstico (FILIGHEDDU et al., 2017).

Entre os métodos de diagnóstico mais utilizados, tem-se a avaliação sorológica de anticorpos específicos ao protozoário, os quais são muito empregados no diagnóstico da fase crônica da doença (ALVES et al., 2018). A análise parasitológica também pode ser feita para o diagnóstico na fase aguda quando o paciente apresenta sintomas há mais de 30 dias, não sendo eficaz em casos de doença crônica. Outras abordagens, como PCR, hemaglutinação, teste de ELISA, cultura sanguínea, xenodiagnóstico e *western blot* também podem ser úteis à identificação da doença de Chagas (ALVES et al., 2018; FILIGHEDDU et al., 2017).

3.5. Tratamento da doença de Chagas transmitida por via oral

Apesar da elucidação de diversos aspectos relativos ao ciclo de vida e à fisiologia do *T. cruzi*, constata-se, lamentavelmente, que este conhecimento ainda não foi revertido, de forma satisfatória, em avanços terapêuticos para a doença de Chagas, uma vez que, até o momento, apenas dois medicamentos têm sido utilizados no tratamento dessa enfermidade (LEITE, 2019). Assim, em quaisquer formas de transmissão, a abordagem farmacológica baseia-se na administração de dois medicamentos disponíveis, o benzonidazol e o nifurtimox, cuja ação tripanossomicida visa a debelar a infecção (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2012).

O benzonidazol, que consiste no fármaco de primeira escolha no tratamento da doença de Chagas, é administrado em doses que variam conforme a idade e o peso do paciente, de modo que a posologia difere entre adultos (5 mg/kg/dia) e crianças (5 a 10 mg/kg/dia). Apesar das diferentes dosagens, a utilização desta droga deve ser feita, seja para adultos, seja para crianças, por via oral, durante 60 dias, em duas doses diárias (FILIGHEDDU et al., 2017).



Embora apresente melhor tolerância e menor prevalência de efeitos colaterais, no tratamento da doença de Chagas, o benzonidazol também pode desencadear reações adversas (BERN et al., 2007; FERREIRA et al. (2019). Estes autores, a partir de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados acerca das reações adversas ao benzonidazol, concluíram que a ocorrência dessas reações pode variar de acordo com a idade do paciente e com o esquema terapêutico de dose e tempo adotado, tendo sido o *rash* cutâneo, nesse estudo, apontado como o efeito colateral mais recorrente (BERN et al., 2007).

De forma semelhante, *rash* cutâneo, juntamente com prurido, parestesia, astenia e descamação, também foi indicado por Pontes et al. (2010) como um importante efeito adverso ao benzonidazol, o qual pode, inclusive, influenciar na interrupção do tratamento. Além das manifestações dermatológicas, outras reações adversas, como dor epigástrica, náuseas, distensão abdominal e, até mesmo, eosinofilia podem advir da utilização do benzonidazol (OLIVEIRA et al., 2017).

Apesar dos potenciais efeitos adversos, o benzonidazol segue como o único fármaco disponível para o tratamento da doença de Chagas em países em desenvolvimento, a exemplo do Brasil. Embora a ação dessa droga apresente-se limitada na fase crônica da doença de Chagas, uma recente revisão de literatura demonstrou que o uso de benzonidazol combinado com outras drogas apresenta vantagens terapêuticas em comparação ao seu emprego isolado (RIBEIRO et al., 2020).

O nifurtimox, semelhantemente ao benzonidazol, é administrado em doses dependentes da idade e do peso do paciente, sendo indicado, para adultos, 8 a 10 mg/kg/dia e 15 mg/kg/dia para crianças. Em ambos os casos, recomenda-se a utilização deste medicamento por 90 dias, em três a quatro doses diárias (CASTRO; de MECCA; BARTEL, 2006 apud FILIGHEDDU et al., 2017). O nifurtimox, também, pode produzir reações adversas frequentes, em adultos e, geralmente, leves, as quais podem ser controladas pela diminuição da dose administrada ou pela interrupção temporária da utilização dessa droga. Entre esses efeitos colaterais, pode-se mencionar sintomas gastrointestinais, como náusea, anorexia e perda de peso, além de distúrbios psiquiátricos e dermatológicos, como ansiedade e *rash* cutâneo, respectivamente (FORSYTH et al., 2016).



Independentemente do medicamento administrado, na fase aguda da doença de Chagas, na qual o tratamento farmacológico é sempre indicado, busca-se, além de evitar a progressão para a fase crônica, prevenir complicações em estruturas importantes, como o coração, que podem ocorrer nessa fase inicial da infecção. Na fase crônica, por sua vez, embora nem sempre haja indicação para a utilização dos fármacos supracitados, o objetivo terapêutico fundamenta-se em impedir o desenvolvimento das manifestações cardíacas, digestivas (ou ambas) crônicas da doença de Chagas (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2012).

3.6. Prevenção da doença de Chagas transmitida por via oral

Haja vista a transmissibilidade por via oral da doença de Chagas, que se dá pela ingestão de alimentos e bebidas contaminadas pelo protozoário, como derivados do açaí e da cana de açúcar, a prevenção desta enfermidade envolve, principalmente, mecanismos de controle sanitário (FILIGHEDDU et al., 2017).

Nesse sentido, a atuação dos órgãos públicos responsáveis pela fiscalização sanitária é de grande relevância à prevenção da doença de Chagas, pois é importante que haja um cuidado no que tange à forma como os alimentos relacionados a essa problemática são transportados, produzidos, preservados e embalados (FILIGHEDDU et al., 2017). Por meio de uma fiscalização eficaz, o consumo de açaí não pasteurizado seria contornados, algo que infelizmente ainda não ocorre de forma satisfatória e predispõe a população à infecção por tal protozoário. Ademais, estudos têm apontado a possibilidade de ser realizada, como forma de fiscalização, a análise molecular por meio do RT-PCR de alimentos para a identificação da contaminação destes pelo *T. cruzi*, que se baseia na amplificação de moléculas de mRNA do microorganismo (OLIVEIRA et al., 2019).

A partir desses preceitos, o Ministério da Saúde brasileiro, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2008, estabeleceu diversas medidas com o objetivo de evitar a contaminação da população pelo *T. cruzi*, por intermédio da via alimentar, principalmente pelo açaí, produto bastante consumido no país. Em relação às medidas propostas, o Governo determinou uma série de recomendações, como o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas científicas voltadas à identificação e eliminação do *T. cruzi* em alimentos. Somando-se a isso, a avaliação higiênica dos postos



de produção, tratamento e distribuição do açaí, por parte dos órgãos de vigilância sanitária, foi defendida pelo ministério. Outra proposta importante do Governo foi a determinação de ações educacionais relacionadas ao tema com o intuito de capacitar a população e os produtores agrícolas acerca dos cuidados vinculados à propagação da doença de Chagas pela via oral (ANVISA, 2008).

No que diz respeito à profilaxia individual, é relevante que o indivíduo busque observar as embalagens dos alimentos antes de consumi-los para averiguar se elas estão devidamente limpas e lacradas (FILIGHEDDU et al., 2017). Ademais, a lavagem de frutas e de outros alimentos, se possível, também deve ser promovida, pois estudos demonstram que a manutenção de medidas de higiene inadequadas, no que se refere à manipulação e ao preparo de alimentos, está atrelada a casos de infecção por via oral da doença de Chagas, a exemplo da pesquisa de ZULETA-DUEÑAS et al. (2017). Nesse estudo, houve o acompanhamento de um grupo de trabalhadores do setor de hidrocarbonetos, na Colômbia, que desenvolveram doença de Chagas provavelmente pela via alimentar devido ao compartilhamento de instalações de preparo e de fornecimento de alimentos possuidoras de condições sanitárias inadequadas e propícias à dispersão do protozoário. Além disso, é importante que a cocção dos alimentos ocorra de maneira eficaz e que a sociedade opte pela ingestão de produtos provenientes de fornecedores confiáveis (FILIGHEDDU et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Chagas transmitida por via oral tem assumido protagonismo entre os casos diagnosticados a nível nacional, principalmente nas regiões Norte e Nordeste, o que pode ser verificado na significativa literatura produzida na última década acerca do assunto. O curso clínico mais grave que essa forma de transmissão da doença de Chagas acarreta, somado ao único tratamento disponível com vários efeitos colaterais e pouco eficaz em estágios mais avançados da doença, requer uma ampliação de medidas voltadas, principalmente, à prevenção da contaminação. Ações de fiscalização mais rígidas por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária sobre produtos comercializados que são possíveis fontes de contaminação, bem como campanhas promovidas pelo Ministério da Saúde visando a esclarecer a população sobre os riscos



do consumo de alimentos sem a procedência conhecida apresentam-se como importantes para a minoração da doença de Chagas transmitida por via oral no Brasil.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Gerenciamento do Risco Sanitário na Transmissão de Doença de Chagas Aguda por Alimentos.** 2008. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/informes/copy_of_35de2008. Acesso em: 20 fev. 2021.

ALVES, Daniela Ferreira; MUNIZ, Antônio Sávio Camelo; ABREL, Clara Durval da Rocha; FREITAS, Neilane Rodrigues de; TEIXEIRA, Andréa Bessa; FERREIRA, Eric Soares. Diagnostic methods of Chagas disease: an update. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 4, p. 330-333, 2018.

ASSIS, Rebeca Dutra. **Patogênese da Doença de Chagas humana por transmissão oral.** Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, p. 21. 2017

BASTOS, Claudilson J. C. et al. Clinical outcomes of thirteen patients with acute Chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in Northeastern Brazil. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 4, n. 6, p. e711, 2010.

BERN, Caryn et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States. **Journal of American Medical Association**, v. 298, n. 18, p. 2171-2181, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN NET. **Doença de Chagas Aguda: casos confirmados segundo Região de notificação 2007-2019.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/chagasbr.def>>. Acesso em: 18 fev. 2021

CASTRO, José. A.; de MECCA, María Montalvo; BARTEL, Laura. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (*American trypanosomiasis*). **Human & Experimental Toxicology**, v. 25, p. 471-479, 2006.

CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes, ROLIM, Bezerra Dionne, et al. Microepidemia de doença de Chagas aguda por transmissão oral no Ceará. **Cadernos Saúde Coletiva**, v.17, n.4, p. 911-921, 2009.

DIAS, João Carlos Pinto; AMATO NETO, Vicente; LUNA, Expedito José de Albuquerque. Mecanismos alternativos de transmissão do Trypanosoma cruzi no Brasil e sugestões para sua prevenção. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 3, p. 375-379, 2011.

DIAS, Juarez Pereira; BASTOS, Claudilson; ARAÚJO, Eline, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 3, p. 296-300, 2008.



FERREIRA, Ariela Mota et al. Reações adversas ao benzonidazol no tratamento da doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 27, n. 3, p. 354-362, 2019.

FERREIRA, Renata Trotta Barroso; BRANQUINHO, Maria Regina; CARDARELLI-LEITE, Paola. Transmissão oral da doença de Chagas pelo consumo de açaí: um desafio para a vigilância sanitária. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 2, n. 4, p. 4-11, 2014.

FILIGHEDDU, Maria Teresa; GÓRGOLAS, Miguel; RAMOS, José Manuel. Orally-transmitted Chagas disease. **Medicina Clínica**, v. 148, n. 3, p. 125-131, 2017.

FORSYTH, Colin J. Safety profile of nifurtimox for treatment of Chagas disease in United States. **Clinical Infectious Disease**, v. 63, n. 8, p. 1056-1062, 2016.

GUARNER, Jeannette. Chagas disease as example of a reemerging parasite. In: **Seminars in diagnostic pathology**. WB Saunders, 2019. p. 164-169.

LANA, Marta de; TAFURI, Washington Luiz; BARTHOLOMEU, Daniela Castanheira Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas. In: NEVES, David Pereira et al. **Parasitologia Humana**. São Paulo: Atheneu, 2016. cap. 11, p. 91-118.

LEITE, T. O. Custodio. Developments of treatment of Chagas disease - from discovery to current times. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 28, p. 2576-2586, 2019.

LEWIS, Michael D. et al. Imaging the development of chronic Chagas disease after oral transmission. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-8, 2018.

MAGALHÃES-SANTOS, Ísis Fernandes. Transmissão oral da Doença de Chagas: breve revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** v.13, n. 2, p. 226-235, 2014.

NÓBREGA, Aglaêr A.; GARCIA, Marcio H.; TATTO, Erica, et al. Oral Transmission of Chagas Disease by consumption of açaí palm fruit, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 653-655, 2009.

NOYA, Belkisyolé Alarcón de et al. Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 3, p. 377-386, 2015.

OLIVEIRA, Ana Caroline de; SOCCOL, Vanete Thomaz; ROGEZ, Hervé. Prevention methods of foodborne Chagas disease: disinfection, heat treatment and quality control by rt-pcr. **International Journal Of Food Microbiology**, v. 301, p. 34-40, 2019.

OLIVEIRA, Mario J. et al. Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benzonidazole in adult patients with Chagas disease. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1-13, 2017.



ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Guía para la atención clínica integral del paciente com enfermedad de Chagas. **Medicina & Laboratorio**, v. 18, n. 1-2, p. 37-84, 2012.

PEREIRA, Karen Signori; SCHMIDT, Flávio Luis; GUARALDO, Ana M. A, et al. Chagas' Disease as a foodborne illness. **Journal Of Food Protection**, v. 72, n. 2, p. 441-446, 2009.

PINTO, Ana Yecê das Neves et al. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 6, p. 602-614, 2008.

PONTES, Vânia Maria Oliveira de et al. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 182-187, 2010.

RIBEIRO, Vanessa et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. **IJP: Drugs and Drug Resistance**, v. 12, p. 7-17, 2020.

SÁNCHEZ, Laura Viviana; RAMÍREZ, Juan David. Congenital and oral transmission of American trypanosomiasis: an overview of physiopathogenic aspects. **Parasitology**, v. 140, n. 2, p. 147-159, 2013.

SANTOS, Emily F. et al. Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: a nationwide spatiotemporal analysis. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 14, n. 8, p. 1-16, 2020.

SHAW, Jeffrey; LAINSON, Ralph; FRAIHA, Habid. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 3, n. 2, p. 153-157, 1969.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. Possível transmissão oral de doença de Chagas aguda, no Brasil. **Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo**, v. 33, n. 5, p. 351-357, 1991.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida; CARVALHO, Noemia Barbosa. Oral transmission of Chagas disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 6, p. 845-852, 2012.

SILVA, Newton Neves da et al. Surto epidêmico de doença de Chagas com provável contaminação oral. **Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo**, v. 10, n. 5, p. 265-276, 1968.

SOUZA-LIMA, Rita de Cassia de; BARBOSA, Maria das Gracas Vale; COURAS, Jose Rodrigues, et al. Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 4, p. 510-514, 2013



STEINDEL, Mário; PACHECO, Letícia Kramer; SCHOLL, Daniele, et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans, vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, v. 60, n. 1, p. 25-32, 2008.

VARGAS, Alexander; MALTA, Juliane Maria Alves Siqueira; COSTA, Veruska Maia da, et al. Investigação de surto de doença de Chagas aguda na região extra-amazônica, Rio Grande do Norte, Brasil, 2016. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 1-8, 2018.

VELÁSQUEZ-ORTIZ, Natalia; RAMÍREZ, Juan David. Understanding the oral transmission of *Trypanosoma cruzi* as a veterinary and medical foodborne zoonosis. **Research in Veterinary Science**, v. 132, p. 448-461, 2020.

WORD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Weekly Epidemiological Record**, v. 90, n. 6, p. 33-44, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2021. Chagas' disease. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)#:~:text=To%20kill%20the%20parasite%2C%20Chagas,the%20cases%20of%20congenital%20transmission](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)#:~:text=To%20kill%20the%20parasite%2C%20Chagas,the%20cases%20of%20congenital%20transmission)>. Acesso em: 18 fev. 2021

ZULETA-DUEÑAS, Liliana Patricia; LÓPEZ-QUIROGA, Ángela Johana; TORRES-TORRES, Fernando; CASTAÑEDA-PORRAS, Oneida. Chagas disease. **Biomédica**, v. 37, n. 2, p. 218-232, 2017.



CAPÍTULO XXV

TOXOPLASMOSE FELINA: REVISÃO SISTEMÁTICA NO CONTEXTO BRASILEIRO

Dálila Ferrão da Silva¹

Maria Fernanda Santos Silva¹

Giovana Nogueira Brito¹

Natalie Bertelis Merlini²

Paulo Fernandes Marcusso³

¹ Graduanda do curso de Medicina Veterinária. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

² Professora da Universidade Paranaense - UNIPAR, Campus Umuarama

³ Professor Adjunto do Instituto de Ciências Agrárias. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

RESUMO

A toxoplasmose é uma zoonose com ampla distribuição mundial. É causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* que possui ciclo heteroxeno facultativo. Os hospedeiros definitivos são os felinos, o qual o agente realiza a reprodução sexuada e produz os oocistos que são eliminados no ambiente nas fezes do hospedeiro. Os hospedeiros intermediários são os animais endotérmicos e o ser humano. A prevalência de *T. gondii* é heterogênea e ocorre com maior frequência em regiões com clima tropical, possibilitando a formação dos oocistos no ambiente. No Brasil, estudos revelam a prevalência média de 35,9% em gatos, com diferenças de prevalências entre as diferentes distribuições geográficas do país. Além dos felinos, é importante considerar a prevalência em outras espécies animais, principalmente nos animais de produção. Apesar dos felinos serem os hospedeiros definitivos, os fatores que contribuem para a prevalência no homem estão relacionados com a falta de higiene pessoal e consumo de alimentos e água contaminados.

Palavras-chave: Toxoplasmose. *Toxoplasma gondii*. Felinos.

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*. Os hospedeiros definitivos são os gatos e outros felídeos, enquanto os hospedeiros intermediários são os animais endotérmicos, mamíferos e aves. (DUBEY, 2010; TENTER et al., 2000). *T. gondii* é um importante patógeno que infecta mais de dois bilhões de pessoas em todo o mundo (ZHANG et al., 2019).



A infecção por *T. gondii* está usualmente relacionada com baixa morbidade e mortalidade dos hospedeiros definitivos (CALERO-BERNAL e GENNARI; 2019). Entretanto, os gatos imunossuprimidos podem desenvolver a doença clínica e apresentar sintomatologias evidentes, contudo, aqueles que são imunocompetentes geralmente são assintomáticos (SCHNELL, 2011).

Estima-se que um terço da população humana já foi exposta ao *Toxoplasma gondii*, estando presente principalmente em sua forma crônica. Logo, representa um risco aos indivíduos imunocomprometidos (DUBEY, 2010).

Estudos comprovam que existe relação entre a variação genotípica das cepas de *T. gondii* e a distribuição geográfica, bem como da sintomatologia clínica observada em seres humanos. Os genótipos presentes na América do Sul apresentaram maior virulência e patogenicidade em camundongos, comparando-se àqueles prevalentes em outros países. As cepas presentes no Brasil possuem caráter genético diverso, sem domínio específico (SCHWAB et. al, 2016; SARAF et al., 2017).

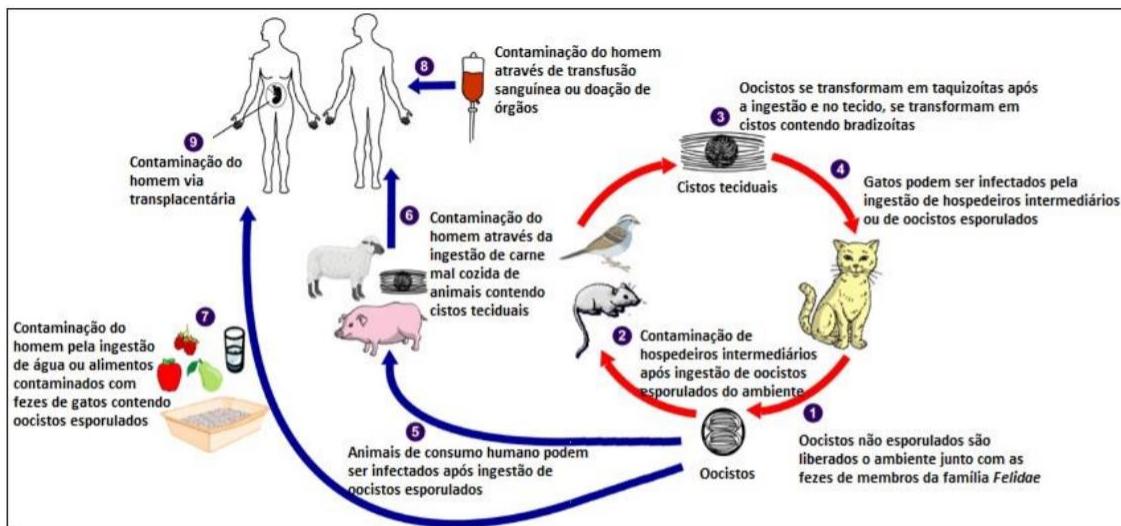
O objetivo deste artigo consiste em realizar uma revisão sistemática acerca da toxoplasmose no Brasil.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Ciclo biológico

O protozoário possui ciclo biológico heteroxeno facultativo. O ciclo de vida possui basicamente dois estágios distintos. Um dos estágios ocorre no hospedeiro definitivo, com a reprodução sexuada do protozoário, e, o outro ocorre no hospedeiro intermediário, com o desenvolvimento da fase assexuada em linfonodos e em tecidos, excluindo os tecidos intestinais. Os felinos quando infectados, são capazes de realizar as duas fases do protozoário, a fase sexuada e assexuada, portanto, são considerados hospedeiros completos (DUBEY, 2010; NEVES et al., 2005; BLADER et al., 2015).

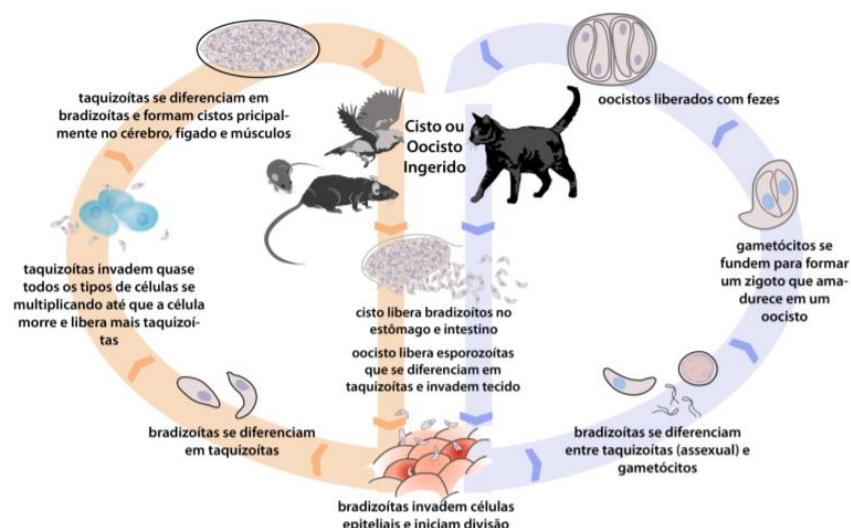
Figura 1 – Ciclo de transmissão.

Fonte: (JESUS, 2014 *apud* CDC, 2013)

Dentre os estágios infectantes, existem os oocistos que representam a fase ambiental, que são eliminados nas fezes do hospedeiro definitivo em sua forma não esporulada, e tornam-se esporulados cerca de 1 a 5 dias após a exposição ao ar e umidade, tornando-se infectante para o hospedeiro intermediário (HARTMANN et al., 2013). Os taquizoítos, que são as formas de multiplicação ativa nos tecidos se espalham rapidamente no organismo do hospedeiro. Os bradizoítos são as formas infectantes que permanecem ocultos nos tecidos em forma de cistos, provocando a infecção crônica nos hospedeiros. (DUBEY, 2010; CALERO-BERNAL e GENNARI; 2019).

A fase assexuada se inicia quando o hospedeiro intermediário se infecta com o oocisto ou cisto e ocorre a degradação enzimática no trato digestivo do hospedeiro e liberação da forma infectante (MAIA et al., 2012). Os taquizoítos se espalham rapidamente nos órgãos e penetram as células nucleadas formando o vacúolo parasitóforo, local onde são realizadas inúmeras divisões por endodiogênio e a formação de novos taquizoítos. Os novos taquizoítos rompem a célula e invadem outras células do hospedeiro (MITSUKA-BREGANÓ et al., 2010). Quando o hospedeiro definitivo ingere o tecido de hospedeiros intermediários contendo os cistos, há o desenvolvimento do parasita nas células intestinais e o início da forma sexuada do ciclo biológico com a liberação dos oocistos no ambiente (PRADO et al., 2011) (Figura 2).

Figura 2 – Representação sistemática do ciclo biológico demonstrando a fase sexuada e fase assexuada de *T. gondii*. A infecção dos felinos com o hospedeiro intermediário torna possível o desenvolvimento da fase sexuada do protozoário no intestino do hospedeiro e a formação dos oocistos. Enquanto a infecção dos hospedeiros intermediários possibilita o desenvolvimento da fase assexuada com formação de cistos teciduais.



Fonte: (MAIA et al., 2012)

2.2. Transmissão e infecção

As principais formas de infecção nas espécies hospedeiras envolvem a ingestão de oocistos, ingestão de tecidos infectados com cistos ou a infecção transplacentária, portanto, podendo ocorrer de forma horizontal ou vertical (NUNES et al., 2013). A infecção horizontal ocorre a partir da ingestão dos oocistos liberados no ambiente, oriundos de fezes do hospedeiro definitivo infectado ou por ingestão de tecidos crus ou mal cozidos infectados com cistos. A infecção vertical envolve principalmente a transmissão transplacentária dos taquizoítos, entretanto, também é possível a transmissão via láctea (NUNES et al., 2013, TENTER et al., 2000).

Os gatos se infectam principalmente pela ingestão de tecidos dos hospedeiros intermediários contendo os cistos teciduais (PRADO et al., 2011). A principal fonte de infecção para o ser humano é a ingestão de carnes cruas ou mal cozidas que contenham cistos (MONTEIRO, 2010).

Por apresentarem hábitos carnívoros estritos e comportamento predatório que se inicia quando ainda são filhotes, os felinos tornam-se um ponto crucial no



desenvolvimento e manutenção do ciclo (CALVER et. al, 2007; CRUZ et al., 2011). Entretanto, alguns fatores como o acesso livre a rua ou a idade dos felinos influenciam na prevalência de *T. gondii* em gatos. Os indivíduos com acesso a rua estão mais expostos à infecção, podendo caçar os hospedeiros intermediários com maior frequência (PEREIRA et al., 2018; MELCHIOR et al., 2020). Desta forma, é valido ressaltar que a prevalência de gatos com acesso a rua e de gatos errantes no Brasil permitem a manutenção do ciclo biológico de *T. gondii*.

Melchior et.al (2020) ressalta a importância de mudança no comportamento dos felinos domésticos quanto à alimentação e acesso a rua. Visto que o fornecimento estrito de ração industrializada e o impedimento ao acesso a rua contribuem consideravelmente na interrupção do ciclo epidemiológico de *T. gondii*.

Para Schnell (2011), o gato não apresenta risco significante para a transmissão da doença ao ser humano. Entretanto, quando existem hábitos inadequados de higiene, o contato com felinos domiciliares pode apresentar um risco de infecção (SOARES, 2014).

Os hospedeiros intermediários se infectam principalmente pela ingestão de água e alimentos contaminados com oocistos ambientais. Portanto, nota-se um importante elo na cadeia de transmissão, uma vez que a ingestão de frutas e vegetais ou água contaminada podem promover infecções de ampla escala no ser humano (PINTO-FERREIRA et al., 2019). Outra forma de contaminação é a ingestão de carne mal cozida contendo os cistos teciduais de *T. gondii* (HARTMANN et al., 2013).

É importante considerar a manutenção do ciclo epidemiológico por felídeos silvestres, ação a qual é muitas vezes negligenciada. Já foram detectados a eliminação de oocistos em seis espécies de felídeos neotropicais do Brasil, em infecções naturais ou experimentais (CAÑON-FRANCO et al., 2013).

2.2.1. Patogenia e sinais clínicos

A patogenicidade de *T. gondii* tem influência de substâncias produzidas pelo protozoário, como MICs, ROPs e GRA (ZHANG et al., 2019), além das pseudoquinases, como ROP2, ROP5 e ROP8, influenciando na virulência de *T. gondii* (TALEVICH e KANNAN, 2013). A influência de fatores genéticos das cepas, doses de infecção e distribuição geográfica da variante genética ainda estão em debate e são necessários



mais estudos para saber a influência destas na patogenicidade e virulência do protozoário (CALERO-BERNAL, GENNAR; 2019).

Os sinais clínicos em gatos adultos infectados ocorrem raramente e quando presentes são decorrentes da necrose e inflamação tecidual proveniente do crescimento dos taquizoítos no interior das células. A doença é significativa em felinos que adquirem a infecção de forma congênita (HARTMANN et al., 2013). Entretanto, gatos portadores podem apresentar a infecção aguda com a reativação dos cistos de *T. gondii* quando imunossuprimidos, seja por uso de imunossupressores, como os glicocorticóides ou ciclosporinas (HARTMANN et al., 2013), ou decorrente de doenças imunossupressoras como a FIV (vírus da imunodeficiência felina) (MUNHOZ et al., 2017) ou FeLV (vírus da leucemia felina) (PENA et al., 2017).

Os tecidos mais afetados nos felinos são os músculos, pulmões, olhos, fígado e sistema nervoso central. Podendo apresentar sinais neurológicos, como convulsões e ataxia, uveíte, dispnéia, diarréia, febre, depressão, icterícia, anorexia e perda de peso (DUBEY, 2012).

2.3. Relação entre o homem e o gato doméstico

Como dito anteriormente, os felinos são os únicos hospedeiros definitivos conhecidos e, portanto, exercem influência na continuidade do ciclo biológico de *T. gondii*.

As únicas medidas para reduzir o risco à exposição do homem é através da educação em saúde e o conhecimento adequado sobre os riscos e prevenção, uma vez que não existe tratamento e vacinas com completa eficácia. Os programas de saúde que prezam a mudança e conscientização dos hábitos, torna a convivência vantajosa e segura entre o ser humano e os gatos (MOURA et al., 2016; MELCHIOR et al., 2020).

Impedir a ingestão de hospedeiros intermediários pelos felinos domésticos através do bloqueio do acesso a rua e não fornecimento de carne crua ou mal cozida, reduz os riscos de transmissão aos felinos e consequentemente a eliminação ambiental dos oocistos (DUBEY; LAPPIN, 2012). Além disso, o fornecimento de água filtrada e tratada, e, de alimentos secos e enlatados ou que estejam cozidos adequadamente são medidas importantes para evitar a contaminação dos felinos domésticos (SCHNELL, 2011).



O abandono de animais e o aumento de gatos errantes coloca em risco a vida dos animais e consequentemente o aumento na ocorrência e possível veiculação da doença. A possibilidade de transmissão de oocistos para o ser humano pelo hábito de tocar o pelo do gato é baixa ou inexistente. (BRESCIANI et al., 2013).

É importante frisar que as principais formas de transmissão ao homem não estão relacionadas diretamente com contato com os felinos. Uma vez que os hábitos de ingestão de carnes e derivados crus ou mal cozidos; a ingestão de legumes, verduras e frutas mal higienizados; ingestão de leite e produtos lácteos sem devido tratamento térmico; falta de higiene pessoal, e, falta de boas práticas de produção dos animais de abate são as principais formas de transmissão ao ser humano (MELCHIOR et al., 2020).

2.4. Toxoplasmose no contexto mundial

Vargas et al. (2006) relata que a soroprevalência mundial é heterogênea e as altas prevalências ocorrem em regiões de clima tropical, que possuem temperatura e umidade altas durante todo o ano. A soroprevalência em gatos resulta de fatores como o acesso à rua, idade dos animais e métodos utilizados para a sorologia, evidenciando que a restrição dos felinos no ambiente doméstico com hábitos alimentares adequados e o controle de animais errantes contribuem para a diminuição da prevalência de *T. gondii* nos gatos (PENA et al., 2006).

A prevalência de *T. gondii* em gatos domésticos varia geograficamente, nos EUA 16 a 40% dos animais testados apresentaram anticorpos (DUBEY; LAPIN, 2006), todavia, um estudo realizado no Califórnia mostrou que apenas 3 de 326 amostras fecais de gatos continham oocistos do protozoário (BERGER-SCHOCH et al., 2011).

Países da América do Sul apresentam soroprevalência variada, estudos na Argentina demonstraram prevalência de 22,6% (LOPEZ et al., 2011), enquanto no Chile a prevalência foi de 33%, na cidade de Valdivia (OVALLE et al., 2000).

A prevalência em países europeus foi de 25% na Bélgica (DE CRAEYE et al., 2008), 35,8 % em Portugal (LOPES et al., 2008) e 32,3% na Espanha (MIRÓ et al., 2004).

2.5. Toxoplasmose no contexto brasileiro

A soroprevalência de *T. gondii* no Brasil não é consistente, uma vez que muitos estudos apresentam amostras variadas entre o meio rural e urbano e os métodos utilizados para o diagnóstico diferem entre os estudos. LUGOCH et al. (2019) relata que



a soroprevalência em gatos a partir de estudos feitos no Brasil varia em média de 35,9 %, entretanto afirma que há uma alta heterogeneidade nos dados, pois os estudos são oriundos de diferentes regiões e dimensões continentais do país. Felinos selvagens neotropicais apresentaram prevalência de 52,8% e 59,6% em dois estudos realizados em zoológicos brasileiros, as espécies prevalentes foram *Leopardus colocolo* (gato-palheiro), *Leopardus tigrinus* (gato-do-mato), *Leopardus wiedii* (gato-maracajá), *Leopardus pardalis* (jaguatirica), *Leopardus geoffroyi* (gato-do-mato-grande) e *Puma yagouaroundi* (Jaguarundi) (CAÑON-FRANCO et al., 2013).

Lugoch et al. (2019) relata que a soroprevalência nas regiões Sul e Sudeste é de 29,9%, enquanto no Norte e Nordeste a prevalência foi em média 50,5%, e que a prevalência é quatro vezes maior em animais de zona rural do que os de zona urbana. Coelho et al. (2011) aborda que a maior prevalência em gatos de zona rural está relacionada com a alimentação de leite e vísceras cruas, propiciando maior contato dos animais com *T. gondii*. Cruz et al. (2011) relatou prevalência em Curitiba- PR de 16,3% de anticorpos em gatos domiciliados e que possuíam alimentação balanceada com alimentos industrializados.

A soroprevalência em ovinos foi de 36,9% no sul e sudeste brasileiro e de 31,4% nas regiões Norte e Nordeste (LUGOG et al., 2019). Gomes et al. (2019) relata que a soroprevalência em bovinos variam de 1 a 89% em regiões geograficamente variáveis, de estudos realizados desde 1978 até 2018, enquanto os suínos apresentam prevalência de até 90% (DUBEY et al., 2012).

As condições sociais, econômicas e hábitos de higiene exercem influenciam na prevalência de *T. gondii*, as populações carentes que não possuem acesso ao saneamento básico e condições sanitárias, estão mais expostas à contaminação de água e alimentos. Além disso, as famílias com poucos recursos financeiros buscam alternativas de alimentação menos seguras e dessa forma estão mais expostos à infecção (SCHNELL, 2011).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

T. gondii é cosmopolita, variando de acordo com a distribuição geográfica. Os estudos no Brasil indicam prevalência considerável do agente, sendo observada na maioria das regiões do Brasil. Os recentes surtos que ainda ocorrem no país indicam que



medidas preventivas profiláticas devem ser implementadas. A educação sanitária e programas de conscientização tornam-se fundamentais para reduzir a ocorrência da doença e os riscos para a saúde pública.

REFERÊNCIAS

- BERGER-SCHOCH, A. E. et al. Prevalence and genotypes of *Toxoplasma gondii* in feline faeces (oocysts) and meat from sheep, cattle and pigs in Switzerland. **Vet. Parasitol.**, v. 177, p. 290-297, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183278/>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- BLADER, I. J.; COLEMAN, B. I.; CHEN, C. T.; GUBBELS, M. J. Lytic Cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 Years Later. **Annual Review of Microbiology**, v. 69, p. 463-485, 2015. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-micro-091014-104100>. Acesso em: 5 mar. 2021.
- BRESCIANI, K.D.S. et al. Ocorrência de anticorpos contra *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii* e estudo de fatores de risco em cães de Araçatuba. **ARS VETERINARIA**, v. 23, n. 1, p. 40-46, 2007. Disponível em: <http://www.arsveterinaria.org.br/ars/article/viewFile/126/108>. Acesso em: 4 mar. 2021.
- CALERO-BERNAL, R.; GENNARI, S.M. Clinical Toxoplasmosis in Dogs and Cats: An Update. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, a. 54, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2019.00054/full>. Acesso em: 5 mar. 2021.
- CALVER, M.; THOMAS, S.; BRADLEY, S.; MCCUTCHEON, H. Reducing the rate of predation on wildlife by pet cats: The efficacy and practicability of collar-mounted pounce protectors. **Biol. Conserv.**, v. 137, p. 341-348, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2007.02.015>. Acesso em: 5 mar. 2021.
- CAÑON-FRANCO, W.A.; DE ARAÚJO, F.A.P.; GENNARI, S.M. *Toxoplasma gondii* in small neotropical wild felids. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 1, p. 50-67, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2318-3659.v50i1p50-67>. Acesso em: 11 mar. 2021.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Toxoplasmosis: Biology. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>. Acesso em: 12 mar. 2021.
- COELHO, W. M. D.; DO AMARANTE, A. F. T.; APOLINARIO, J. C.; COELHO, N. M. D.; LIMA, V. M. F.; PERRI, S. H. V.; BRESCIANI, K. D. S. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii*, *Neosporo caninum*, and *Leishmania* spp. Infections and risk factors for



cats from Brazil. **Parasitology Research**, v. 109, n. 4, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21626423/>. Acesso em: 11 mar. 2021.

CRUZ, M. A. et al. Soroprevalência de infecção anti-*Toxoplasma gondii* em gatos domésticos de Curitiba, Paraná, Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Rio de Janeiro, v.20, n. 3, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612011000300016&lng=en&nrm=iso . Acesso em: 11 mar. 2021.

DE CRAEYE, S. et al. Prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in Belgian house cats. **Veterinary Parasitology**, v. 157, p. 128-132. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707811/> . Disponível em:

DUBEY, J. P.; LAPIN, M. R. Toxoplasmosis and neosporosis. In: Greene. Infectious disease of the dog and cat. Philadelphia: WB Saunders, 2006, p. 754-775. Acesso em: 07 mar. 2021.

DUBEY, J. P. **Toxoplasmosis of Animals and Humans**. 2 ed. Boca Raton: CRC Press, 2010. 305 p.

DUBEY, J.P.; LAPPIN, M.R. Toxoplasmosis and neosporosis. IN: Greene CE 2012. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 4th Edition. Elsevier, 2012.

DUBEY, J. P; LAGO, E. G.; GENNARI, S. M.; SU, C.; JONES, J. L. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. **Parasitology**, v. 10, n. 1, p. 1-50, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776427/> . Acesso em: 10 mar. 2021.

GOMES, D. F. C. et al. *Toxoplasma gondii* in cattle in Brazil: a review. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 29, n. 1, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1984-29612020000100200&script=sci_abstract . Acesso em: 10 mar. 2021.

HARTMANN, K. et al. *Toxoplasma gondii* infection in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813830/>. Acesso em: 11 mar. 2021.

JESUS, L. N. N. P. de. **Avaliação da reatividade de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* pela técnica de citometria de fluxo como indicadores de lesão ocular em soros de recém-nascidos com toxoplasmose congênita**. 2014. 62 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Vitória, 2014. Disponível em: <http://repositorio.ufes.br/bitstream/10/1333/1/Avaliacao%20da%20reatividade%20de%20anticorpos%20anti-Toxoplasma%20gondii%20pela%20tecnica%20de%20citometria%20de%20fluxo%20como%20indicadores%20de%20lesao%20ocular%20em%20soros%20de%20soros>



Orcem-nascidos%20com%20toxoplasmose%20congenita.pdf. Acesso em: 11 mar. 2021.

LÓPEZ, C.; DAPRATO, B.; ZAMPOLINI, S.; MAZZEO, C.; CARDILLO, N.; SOMMERFELT, I. Risk factors and prevalence of IgG antibodies to *Toxoplasma gondii* in domestic cats. **Revista Ibero-Latinoamericana de Parasitologia**, v. 70, n. 1, p. 29-34, 2011. Disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/view/32827155/risk-factors-and-prevalence-of-igg-antibodies-to-toxoplasma-gondii->. Acesso em: 10 mar. 2021.

LOPES, A. P.; CARDOSO, L.; RODRIGUES, M. Serological survey of *Toxoplasma gondii* infection in domestic cats from northeastern Portugal. **Veterinary Parasitology**, v. 155, p. 184-189, 2008. Disponível em: <http://europepmc.org/article/med/18571327>. Acesso em: 5 mar. 2021.

LUGOCH, G., NORO, M., ANDRADE, J. de. Metanálise da prevalência de toxoplasma em gatos e ovinos no Brasil. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 6, n.1, p. 41-70, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4025/revcivet.v6i1.41361>. Acesso em: 12 mar. 2021.

MAIA, R. da S. **Alterações cognitivas em ratos infectados com *Toxoplasma gondii***. 2012. 57 f. Dissertação (Mestrado em Psicobiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências, Natal, RN, 2012. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/17338/1/RaquelSM_DISSSERT.pdf. Acesso em: 11 mar. 2021.

MELCHIOR et al., 2020. **Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Veterinária**, Rio Branco: Stricto Sensu, 2020. Disponível em: <https://sseditora.com.br/wp-content/uploads/Atualidades-em-Medicina-Tropical-no-Brasil-Veterin%C3%A1ria.pdf>. Acesso em: 04 mar. 2021.

MITSUKA-BREGANÓ, R.; LOPES-MORI, F. M. R.; NAVARRO, I. T. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita. Londrina: **EDUEL**, 62 p., 2010. Disponível em: <https://static.scielo.org/scielobooks/cdtqr/pdf/mitsuka-9788572166768.pdf>. Acesso em: 04 mar. 2021.

MIRÓ, G.; MONTOYA, A.; JIMÉNEZ, S.; FRISUELOS, C.; MATEO, M.; FUENTES, I. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* and intestinal parasites in stray, farm and household cats in Spain. **Veterinary Parasitology**, v. 126, p. 249-255, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15567588/>. Acesso em: 10 mar. 2021.

MOURA, F. L.; GOULART, P. R. M.; MOURA, A. P. P.; SOUZA, T. S.; FONSECA, A. B. M. et al. Fatores associados ao conhecimento sobre a toxoplasmose entre gestantes atendidas na rede pública de saúde do município de Niterói, Rio de Janeiro, 2013-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.25, n.3, p.655-661, 2016. Disponível

em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222016000300655&script=sci_arttext

MUNHOZ, A. D. et al. Toxoplasmosis in cats in northeastern Brazil: Frequency, associated factors and coinfection with *Neospora caninum*, feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v.8, p. 35-38, 2017. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405939016302143>. Acesso em: 06 mar. 2021

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. São Paulo: Atheneu, 11 ed., 2005. 494 p.

NUNES, F. V. A. et al. Soroprevalência e fatores associados à infecção por *Toxoplasma gondii* em caprinos de propriedades rurais do município de Mossoró, RN. **Pesq. Vet. Bras.**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 5, p. 565-570, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2013000500002. Acesso em: 06 mar. 2021.

OVALLE, F.; GARCÍA, A.; THIBANTH, J.; LORCA, M. Frequency of anti-*Toxoplasms gondii* antibodies in cats from Valdivia city, Chile. **Boletín Chileno de Parasitología**, v. 55, p. 94-99, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11338982/>. Acesso em: 07 mar. 2021.

PENA, H. F. J. et al. Toxoplasma gondii infection in cats from São Paulo State, Brazil: seroprevalence, oocyst shedding, isolations in mice, and biologi and molecular characterization. **Reserch in Veterinary Science**, v. 81, p. 58-67, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16289158/>. Acesso em: 07 mar. 2021.

PENA, H. F. J. et al. Fatal toxoplasmosis in an immunosuppressed domestic cat from Brazil caused by Toxoplasma gondii clonal type I. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, v. 26, n. 2, p. 177-184, 2017. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28746448/>. Acesso em: 04 mar. 2021.

PEREIRA, P.F.; BARBOSA, A.S.; SANTOS, A.L.C.; BOLAIS, P.F.; DARDÉ, M.L.; AMENDOEIRA, M.R.R. Toxoplasma gondii: infection among shelter and stray cats in Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 27, n. 3, p. 401-408, 2018. Disponível em:https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612018000300401. Acesso em: 11 mar. 2021.

PINTO-FERREIRA, F.; CALDART, E. T.; PASQUALI, A. K. S.; MITSUKA-BREGANÓ, R.; FREIRE, R. L.; NAVARRO, I. T. Patterns of transmission and sources of infection in outbreaks of human toxoplasmosis. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 12, p. 2177-2182, 2019. Disponível em:https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/12/18-1565_article. Acesso em: 07 mar. 2021.



PRADO, A. A. F. et al. Toxoplasmose: o que o profissional da saúde deve saber. **Enciclopédia biosfera**, v. 7, n. 12, 2011. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2011a/agrarias/toxoplasmose.pdf> . Acesso em: 07 mar. 2021.

SARAF, P; SHWAB, E. K; DUBEY, J. P.; CHUNLEI, Su. On the determination of *Toxoplasma gondii* virulence in mice. **Experimental Parasitology**, v. 174, p. 25-30, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489417300541>. Acesso em: 06 mar. 2021.

SCHNELL, M. **Toxoplasmose felina- Revisão de literatura e soroprevalência de *Toxoplasma gondii* em felinos domésticos atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS**. 2011. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em:<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/60804>. Acesso em: 05 mar. 2021.

SCHWAB, E. K.; JIANG, T.; PENA, H. FJ; GENNARI, S. M.; DUBEY, J. P.; CHUNLEI, Su. The ROP18 and ROP5 gene allele types are highly predictive of virulence in mice across globally distributed strains of *Toxoplasma gondii*. **International Journal for Parasitology**, v. 46, p. 141-146, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020751915003124>. Acesso em: 04 mar. 2021.

SOARES, R. B. ***Toxoplasma gondii* e seus principais fatores de risco para gestantes**. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014. Disponível em:<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/110013/000951583.pdf?sequence=1>. Acesso em: 04 mar. 2021.

TALEVICH, E.; KANNAN, N. Structural and evolutionary adaptation of rhoptry kinases and pseudokinases, a Family of coccidian virulence factors. **BMC Evolutionary Biology**, v. 13, a. 117, 2013. Disponível em:<https://bmcecoevol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2148-13-117>. Acesso em: 03 mar. 2021.

TENTER, A. M; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L. M *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. **International Journal for Parasitology**, v.30, n.12-13, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113252/>. Acesso em: 10 mar. 2021.

XAVIER, G. A.; CADEMARTORI, B. G.; CUNHA FILHO, N. A. de; FARIAS, N. A. R. Avaliação da toxoplasmose soroespidemiológica em pacientes com HIV/AIDS no sul do Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 55, n. 1, p. 25-30, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652013000100005&lng=en&nrm=iso. ISSN 1678-



9946. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652013000100005> . Acesso em: 04 mar. 2021.

ZHANG, Y.; LAI, B. S.; JUHAS, M.; ZHANG, Y. *Toxoplasma gondii* secretory proteins and their role in invasion and pathogenesis. **Microbiological Research**, v. 227, 2019. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501319304719>. Acesso em: 04 mar. 2021.



CAPÍTULO XXVI

CRESCIMENTO DA INFECÇÃO SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL NA ADOLESCÊNCIA

Wendel Chaves Carvalho ¹
Thâmara Cristtina Ribeiro da Silva ¹
Thirza Keanne Nunes Lindoso ¹
David Wilkerson dos Santos Silva ²
Caroline Rodrigues Thomes ³
Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa ⁴

¹ Graduando do curso de Odontologia. Faculdade Pitágoras de São Luís- MA

² Graduando do curso de Odontologia. Faculdade Pitágoras de Imperatriz- MA

³ Graduanda do curso de odontologia. Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

⁴ Orientador e Professor Titular em Odontologia do Departamento de Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

RESUMO

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) são consideradas um grave problema de saúde pública mundial, com dados altos significativos na adolescência, é vista como umas das principais buscas pelos serviços de saúde nos países. Este estudo tem como objetivo enfatizar as principais causas vulneráveis às infecções transmissíveis na adolescência, suas complicações na qualidade de vida e a importância da prevenção. Foram selecionados artigos sem limites de datas, publicados nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. As evidências científicas apontam uma vulnerabilidade grande no risco de contaminações pelos adolescentes, através do sexo sem proteção, nas relações sexuais envolvendo mais de um parceiro, no consumo de drogas, na falta de informação sobre educação sexual. A presença das ISTs na vida do adolescente é capaz de gerar vários impactos que implicam a sua qualidade de vida como: câncer genital, danos ao sistema nervoso e cardiovascular, aumento da mortalidade infantil, gravidez não desejada, quando praticada sem o uso do preservativo, além de aumentar o risco de contrair, transmitir a infecção pelo vírus HIV. Dessa forma é de suma importância que o conhecimento aos adolescentes sobre práticas sexuais saudáveis seja um assunto natural sem tabu, sendo presente em seu cotidiano, como forma educacional, assim aumentando o conhecimento, prevenção e um melhor cuidado com a saúde e segurança, diminuindo assim sua prevalência.

Palavras-chave: Adolescente. Educação sexual. Infecções sexualmente transmissíveis.

1. INTRODUÇÃO

A organização Mundial da Saúde (OMS) define a adolescência como um período que compreende entre os 10 e 19 anos de idade, se iniciando com a puberdade. É



consagrado um ciclo do desenvolvimento humano, visto como grandes transformações fisiológicas, psicológicas e sociais, em busca da autonomia, controle de emoções, e em curiosidade sobre a sexualidade (VENERONI et al., 2020).

Segundos dados do Ministério da Saúde (2020), as infecções transmitidas sexualmente (IST) são um dos principais problemas de saúde pública mais comum atualmente em todo o mundo, com números altos presentes na adolescência. Isso gera impactos diretos sobre a saúde reprodutiva infantil, como, gravidez não desejada, complicações durante a gravidez e parto, e agravos à saúde geral da criança. Além disso, facilita o risco de contaminação e transmissão do vírus da imunodeficiência (HIV).

A infecção em adolescentes por (IST) vem crescendo nos últimos anos, e vários fatores colaboram para essa causa mundial, dentre elas se destacam, o uso irregular de métodos anticonceptivos como preservativos, o uso abusivo de álcool e de outras drogas, a falta de informação referente à realização do ato sexual, escolaridade e baixa renda, que facilitam esses comportamentos, aumentando a suscetibilidade às contaminações.

Este estudo tem como objetivo apresentar as principais causas vulneráveis às infecções transmissíveis na adolescência, suas complicações na qualidade de vida e a importância da prevenção.

O presente trabalho fundamentou-se em uma pesquisa bibliográfica através de buscas de artigos em português e inglês, disponíveis nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Foram incluídos artigos publicados sem data limite de publicação. Os descritores utilizados para construir o estudo e pesquisa foram: Adolescente; Infecções Sexualmente Transmissíveis; Educação Sexual. A seleção dos estudos foi feita a partir dos títulos e resumos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Definição/Causas/Transmissão das IST's na adolescência

Em 2001, a Organização Mundial da Saúde passou a adotar a terminologia “infecções” com objetivo de enfatizar as infecções assintomáticas, com possibilidade de transmissão sem a presença de sinais e sintomas, isso porque o termo antigo “doenças sexualmente transmissíveis”, é sempre visto com a presença perceptível de sinais e



sintomas, mas, ainda o termo DST é utilizado por vários programas de atenção à saúde (RODRIGUES, 2010; NERY et al., 2015).

As infecções sexualmente transmissíveis (IST's) estão presentes na sociedade desde que o homem passou a ter relação sexual, seja por intenção da produção ou prazer, tem como agente etiológico bactérias, vírus e outros microrganismos, sua contaminação se dá através de contato sexual, sendo eles (oral, anal, vaginal), sem o uso de preservativo com um indivíduo infectado (GIBSON, et al., 2014).

As evidências científicas incluem como outras formas de transmissão como durante a gestação, no parto, da mãe para a criança, e por meio do aleitamento materno. Além disso, as ISTs podem ser transmitidas sem contato sexual, incluindo o contato direto com mucosas, com secreções corporais contaminadas, na qual incluem o uso de seringas, agulhas, ou qualquer compartilhamento de material perfuro cortante (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

A vida sexual dos jovens ocorre de maneira precoce, entre 15 a 19 anos idade, sendo na maioria das vezes desprotegida, induzindo a se tornarem portadores e transmissores dessas infecções. A vulnerabilidade dos jovens às ISF é decorrente de vários fatores que contribuem direto ou indiretamente a esse problema de saúde pública como: relações sexuais envolvendo mais de um parceiro sem o uso do preservativo, o uso de drogas ilícitas, e a baixa idade (GIBSON, et al., 2014; ZOON WANGU et al., 2017).

A escassez de informações sobre as IST e a pouca escolaridade são outros fatores que devem ser levados em consideração. É de suma responsabilidade e dever dos pais, e escola a necessidade da orientação de jovens desde cedo sobre a prevenção das IST, por meio de um diálogo claro, esclarecendo dúvidas, de forma educativa (ALVES et al., 2019).

O meio social que o adolescente vive assim como o nível social econômico, também contribuem para o seu comportamento sexual, principalmente quando se trata de uma sociedade machista que aprendem uns com os outros onde “sexo sem camisinha é mais gostoso” e acabam gerando mais visibilidade na prática dessa ideia (LOPEES, 2013).

A aceitabilidade de garotas em relação ao sexo sem camisinha é algo frequente, principalmente quando está relacionada em agradar o companheiro por questões de



preferência e por outros motivos que envolvem a opressão em negar ou medo de perdê-lo, por não confiar ao ponto de fazer sem proteção ou por ver o preservativo como sinônimo de incômodo, desculpa (LOPEES, 2013).

Outro fator que deve ser levado em consideração, que causa confusão na adolescência é a utilização da contracepção como anticoncepcional oral, onde as maiorias das adolescentes acreditam que seu uso é possível evitar tudo, sendo que na verdade protege apenas de uma gravidez indesejada, os deixando expostos a várias infecções性uais (AMORAS et al., 2015).

Para Karen (2020), ainda sobre esse contexto, o uso de anticoncepcional na adolescência em especialmente pelo sexo feminino e o uso menos frequente do preservativo está relacionado apenas com à diminuição das preocupações com a gravidez.

De acordo com Senã et al. (2020), a agressão sexual (Estupro) é vista como outra causa de risco em adquirir infecções sexualmente transmissíveis durante a adolescência, sendo necessário a intervenção imediata a essas vítimas com profilaxia antimicrobiana na avaliação inicial, o uso de NATTs (teste para detectar a presença do material genético do vírus infectante) realizado por meio de esfregaços vaginais, amostras faríngeas e retais, vacinações de HPV a pacientes não vacinados, sendo importante o acompanhamento dentro de 6 meses após o ato.

2.2. Cenário atual das infecções sexualmente transmissíveis

A maioria dos adolescentes inicia a vida sexual de forma mais cedo, sem qualquer informação que possa informar sobre sua sexualidade e as alterações que estão acontecendo no seu corpo, tornando-as vulneráveis ao risco de infecções (RODRIGUES, 2010). Segundo a OMS (2019), a cada dia, tem mais de um milhão de novos casos por infecções sexualmente transmissíveis, ao ano estima-se cerca de 357 milhões de novas infecções, entre elas se destacam clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase, sendo assim considerado um problema mundial.

As ISTs são consideradas grandes facilitadores de transmissão do HIV e as estatísticas atuais mostram que o número contagiante de portadores do HIV tem ampliado nas faixas etárias mais baixas, afetando indivíduos com 13 anos de idade ou mais idade (NERY et al., 2015).



Segundo dados sobre o último Boletim Epidemiológico HIV/AIDS no Brasil, são mais de 800 pessoas que convivem com vírus no país, anualmente apontam mais de 40 mil novos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), sendo contraído na maioria das vezes em suas primeiras experiências sexuais, afetando assim, adolescentes sem experiência e sem informação, resultando uma crescente contaminação entre jovens de 15 a 19 anos de idade (CIRIACO et al., 2019).

O tratamento das IST traz grandes benefícios para redução da mortalidade, principalmente associados à AIDS, proporcionando uma melhor qualidade de vida das pessoas que vive com HIV. Infelizmente no Brasil, a população mais jovem se recusa a participar de serviços de tratamento, intervenções e cuidados sobre IST, HIV e hepatite viral, principalmente relacionado aos testes de HIV por questões que envolvem o medo de discriminação e de consequências sociais (PEREIRA et al., 2019; FEROLI et al., 2003).

As infecções mais comuns em adolescentes incluem a gonorreia, sífilis e tricomonas e o vírus do herpes (GIBSON, et al., 2014). A maioria das IST apresentam fases assintomáticas, ou quando instaladas se manifestam com sinais logo após a infecção inicial. A falta de cultura dos adolescentes em relação a esse assunto, faz com que o jovem só procure serviços de saúde/atendimento, quando apresenta algum sintoma, aumento assim a possibilidade de disseminação da infecção sem saberem que estão infectados (CIRIACO et al., 2019).

Segundo Shannon et al. (2018), a incidência de infecções sexualmente transmissíveis por adolescentes é um marco mundial. Nos Estados Unidos o aumento é pronunciado, de aproximadamente 20 milhões por ano, credita-se quase 1 em cada quatro adolescentes seja portador de uma infecção sexualmente transmissível, afeta idades entre 15 a 24 anos de idade, entre as infecções mais comuns se destacam a gonorreia, clamídia e a infecção por papilomavírus humano (HPV), além disso mostra um constante crescimento da sífilis com taxas de (15,1% de 2013 a 2014).

As hepatites virais no Brasil são baseadas por um sistema de informação de agravos de notificação epidemiológica com registros de dados por meio do SINAN. Entre as principais hepatites virais, evidencia o vírus da hepatite B (HBV), tendo como sua principal forma de contágio a prática sexual (52,7%), apresentando um crescimento no país de 0,3% em 1999 para 6,9% em 2010 (ALVES et al., 2019).



Já hepatite C (HCV), sua transmissão sexual é menos frequente, sendo comum em indivíduos com vários parceiros, sem o uso do preservativo. Segundo dados do Ministério da Saúde (2011), a prevalência do HCV na população foi de 1,38%, entre a faixa etária de 10 a 19 anos de idade (ALVES et al., 2019).

2.3. Complicações de risco à saúde do adolescente

Sabemos que existem várias políticas públicas voltadas para a prevenção das IST, com foco ao uso do preservativo. Apesar disso, o número de relações sexuais sem proteção apresenta alto índice de contaminação e transmissão com a possibilidade de ocorrer gestações indesejadas. A gravidez de forma precoce pode aumentar o risco de morte da mãe e do bebê, ocasionando outras complicações como casos: prematuridade, anemia, aborto espontâneo, pré-eclâmpsia e depressão pós-parto, com repercussões que afetam o futuro com interrupção dos estudos e a família agravando problemas socioeconômicos existentes (DAVID; MOLLIANI, 2016).

“A gravidez na adolescência tem sido objeto de debate, de investigação e desenvolvimento de políticas públicas no Brasil, em razão de seus altos índices. De acordo com relatório publicado em 2018 pela Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA), a taxa mundial de gravidez adolescente é estimada em 46 nascimentos para cada mil adolescentes e jovens mulheres entre 15 e 19 anos. No Brasil, um em cada cinco bebês nasce de uma mãe com idade entre 10 e 19 anos, o número chega a 65 nascidos filhos por mil mulheres dessa faixa etária (18%)” (DA SILVA et al., 2020).

Para David e Moliani (2016), a gravidez na adolescência afeta o futuro da adolescente, com interrupção dos estudos e necessidade da entrada ao mercado de trabalho de forma prematura, geralmente informal, resultando à reprodução da pobreza nas famílias dos adolescentes.

As IST's apresentam grandes preocupações à saúde pública, é vista como umas das cinco principais busca pelos serviços de saúde nos países, a manifestações de sequelas em ambos sexos, com crescimento da morbimortalidade materna infantil, e



câncer genital, além de aumentar o risco de contrair, transmitir a infecção do vírus HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; CIRIACO et al., 2019).

Além disso, a literatura enfatiza que as IST, podem causar várias complicações à saúde do indivíduo quando não tratada, como exemplo, a sífilis, em seu estágio terciário mais avançado pode gerar danos ao sistema nervoso e cardiovascular, já a sífilis congênita contribui no aumento da mortalidade infantil. A pode causar infertilidade, o HPV pode repercutir em lesões cervicais, retais ou orofaríngeas, e câncer (SHANNON et al., 2018; SHAFII et al., 2020).

2.4. A importância da prevenção das IST's na adolescência: uma responsabilidade para além da família

Para o sucesso da prevenção da saúde dos adolescentes, a educação é a melhor forma de evitar essas preocupações. É de suma importância a necessidade da informação vinda da família, escola, e políticas públicas, a esse grupo que se encontra vulnerável em adquirir uma infecção sexualmente transmissível (AMORAS et al., 2015; ALVES et al., 2019).

Existem várias ferramentas, metodologias que podem ser utilizadas como nicho a favor da educação à saúde, na qual inclui o uso de mídias e de redes sociais digitais, ou como forma de encontros, palestras, rodas de conversas sobre experiências, atividades culturais ou artísticas, onde os jovens se sentem à vontade em participar, verbalizar suas dúvidas e percepções, e não ser somente um receptor de informações (AMORAS et al., 2015).

Para isso recomenda abordar não somente problemas ou complicações relacionadas às práticas sexuais, e sim abordar temas que causam curiosidade, que seja a realidade do seu dia a dia, sugestões como: o conhecimento das estruturas dos órgãos genitais tanto feminino, quanto masculino, métodos de contraceptivos, sobre relacionamentos familiares e amizades e sobre sua sexualidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

A maioria dos pais não tem costume de falar sobre prática sexual com seus filhos por questões de vários fatores na qual inclui: a insegurança, desconhecimento sobre IST, questões culturais, vergonha em não querer de invadir a privacidade do filho, e que assuntos como esses são resultados de uma cultura onde o sexo ainda é assunto de



preconceitos, deixando como possibilidade e compromisso da escola a esses conhecimentos (AMORAS et al., 2015; ALVES et al., 2019).

A participação da escola na prevenção da saúde deve fazer sempre parte do desenvolvimento do indivíduo em ter uma vida saudável. A escola é um local de compromisso social, onde é possível construir diálogo, discutir conhecimentos sobre várias temáticas, e capacitar o indivíduo para o amadurecimento da sociedade. Para isso é necessário à implantação em seus planos de ensino sobre a sexualidade, promovendo conhecimento de forma clara na sua vida sexual atual ou futura (ALVES et al., 2019).

Estratégias como essas que podem ser utilizadas dentro do ambiente escolar de forma educativa utilizando recursos e métodos tais como: aplicação de questionário, utilização de textos, músicas, dinâmicas, jogos pedagógicos, palestras, visitas, entrevistas e vídeos referentes à temática de estudo (DAVID; MOLLIANI, 2016).

O uso da mídia para campanhas de conscientização vinda de órgãos públicos, são medidas essenciais e serve como alerta para a população sobre os riscos e consequências das infecções sexualmente transmissíveis, além de chamar atenção da importância para prevenção, tratamento, como objetivo de estimular uma mudança no comportamento do adolescente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A comunicação vinda dos profissionais de saúde com informações atualizadas, aconselhamentos de cuidados e serviços a esses pacientes, relacionadas à prevalência e incidência de IST's e sua prevenção são importantes estratégias que melhoram o conhecimento dos adolescentes e a prática mais segura do sexo (FUZZELL et al., 2017).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como visto, as IST's representam uma ameaça significativa à saúde pública, gerando uma preocupação, colocando em risco a qualidade de vida, e tornando cada vez a maternidade mais precoce, além de desenvolver problemas psicológicos ao adolescente. A necessidade da educação voltada para práticas sexuais ao adolescente é uma estratégia e atitude fundamental para seu declínio, sendo assim necessário a presença do diálogo com os adolescentes vindo primeiramente da família, sendo complementado de forma educacional nas escolas, e profissionais da saúde e órgãos públicos, somados com incentivo dos adolescentes a usar preservativos e contracepção,



promovendo informações, conhecimento e conscientização aos cuidados ao sexo saudável e, assim, evitando o risco de IST /HIV além de gravidez indesejada.

REFERÊNCIAS

- AMORAS, Bruna Corrêa; CAMPOS, Atos Rorigues; BESERRA, Eveline Pinheiro. Reflexões sobre vulnerabilidade dos adolescentes a infecções sexualmente transmissíveis. **PRACS: Revista Eletrônica de Humanidades do Curso de Ciências Sociais da UNIFAP**, v. 8, n. 1, p. 163-171, 2015.
- ALVES CC, et al. IST'S na adolescência. In: **V Mostra Interdisciplinar do Curso de Enfermagem**. Centro Universitário Católica de Quixadá. Quixadá: Ceará. 2019
- BRASIL. Saúde Brasil 2017: uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos objetivos de desenvolvimento sustentável. 2018.
- BRASIL. Diretrizes nacionais para a atenção integral à saúde de adolescentes e jovens na promoção, proteção e recuperação da saúde. 2010.
- O Boletim Epidemiológico Especial Secretaria de Vigilância em Saúde **Ministério da Saúde** - Dez. 2020
- DAVID, JOANIICE MARIA; MOLIANI, MARIA MARCÊ. GRAVIDEZ NA ADOLESCENCIA: um olhar para a prevenção no ambiente escolar. **OS DESAFIOS DA ESCOLA PÚBLICA PARANAENSE NA PERSPECTIVA DO PROFESSOR PDE**. Versão online, ISBN 978-85-8015-093-3. 2016.
- CIRIACO, N. L. C.; PEREIRA, L. A. A. C.; CAMPOS-JÚNIOR, P. H. A.; COSTA, R. A. A importância do conhecimento sobre Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) pelos adolescentes e a necessidade de uma abordagem que vá além das concepções biológicas. **Revista Em Extensão**, v. 18, n. 1, p. 63-80, 18 set. 2019.
- CIENTÍFICO, Conselho; DA SILVA BONETTO, Darcy Vieira; MATOS, Ana Luiza Velloso Da Paz. A Adolescência e o Aleitamento Materno. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. 2020.
- CIENTÍFICO, Conselho; BERMUDEZ, Beatriz Elizabeth Bagatin Velleda; DE CARVALHO, Aroldo Prohmann. Infecções Sexualmente Transmissíveis na Adolescência. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. 2018.
- DEREFINKO KJ, Ashby S, Hayes T, Kaplan C, Bursac Z, García FIS, Madjlesi A, Tonkin L, Bowden M, Popescu F, Waters T. Sexually Transmitted Infections and Contraceptive Use in Adolescents. **Am J Prev Med**. 2020 Apr;58(4):536-546. doi: 10.1016/j.amepre.2019.11.012. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32081571.



FEROLI KL, Burstein GR. Adolescent sexually transmitted diseases: new recommendations for diagnosis, treatment, and prevention. **MCN Am J Matern Child Nurs.** 2003 Mar-Apr;28(2):113-8. doi: 10.1097/00005721-200303000-00013. PMID: 12629317.

GIBSON EJ, Bell DL, Powerful SA. Common sexually transmitted infections in adolescents. **Prim Care.** 2014 Sep;41(3):631-50. doi: 10.1016/j.pop.2014.05.011. PMID: 25124210.

NERY JAC, Sousa MDG, Oliveira EF, Quaresma MV. Infecções sexualmente transmissíveis na adolescência. **Resid Pediatr.** 2015;5(3 Supl.1):64-78.

LOPES, Ildete Dias Ramalho; OTONI-MG, Teófilo. DSTs-SEXUALIDADE NA ADOLESCÊNCIA: MEIOS DE PREVENÇÃO.

RODRIGUES, Manuel Jorge. Doenças sexualmente transmissíveis (DST) na adolescência. **Nascer e Crescer**, v. 19, n. 3, p. 200-200, 2010.

PEREIRA, Gerson Fernando Mendes et al . HIV/aids, hepatites virais e outras IST no Brasil: tendências epidemiológicas. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo , v. 22, supl. 1, e190001, 2019 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000200100&lng=en&nrm=iso>. access on 01 Mar. 2021. Epub Sep 26, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190001.supl.1>.

SEÑA AC, Hsu KK, Kellogg N, Girardet R, Christian CW, Linden J, Griffith W, Marchant A, Jenny C, Hammerschlag MR. Sexual Assault and Sexually Transmitted Infections in Adults, Adolescents, and Children. **Clin Infect Dis.** 2015 Dec 15;61 Suppl 8:S856-64. doi: 10.1093/cid/civ786. PMID: 26602623.

SHANNON CL, Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. **Curr Opin Pediatr.** 2018 Feb;30(1):137-143. doi: 10.1097/MOP.0000000000000578. PMID: 29315111; PMCID: PMC5856484.

SHAFII, Taraneh; LEVINE, David. Triagem baseada em consultório para infecções sexualmente transmissíveis em adolescentes. **Pediatrics** , v. 145, n. Suplemento 2, p. S219-S224, 2020.

VENERONI L, Bagliacca EP, Sironi G, Silva M, Casanova M, Bergamaschi L, Terenziani M, Trombatore J, Clerici CA, Prunas A, Silvaggi M, Massimino M, Ferrari A. Investigating sexuality in adolescents with cancer: patients talk of their experiences. **Pediatr Hematol Oncol.** 2020 Apr;37(3):223-234. doi: 10.1080/08880018.2020.1712502. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022619.

FUZZELL L, Shields CG, Alexander SC, Fortenberry JD. Physicians Talking About Sex, Sexuality, and Protection With Adolescents. **J Adolesc Health.** 2017 Jul;61(1):6-23. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.01.017. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28391967.



CAPÍTULO XXVII

DOENÇAS TRANSMITIDAS POR POMBOS (*COLUMBA LIVIA*): UMA AMEAÇA À SAÚDE DO BRASILEIRO

Tayanne Silva Sampaio ¹
Sandriele Santos Barbosa ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Os pombos (*Columba livia*) são aves nativas da Ásia e Europa e foram introduzidos no Brasil no século XVI. Desde então, essas aves estão presentes constantemente em nosso meio, e atualmente se transformaram em uma praga urbana, devido a sua proliferação rápida e sem controle dentro das cidades, associados a fatores favoráveis, como a oferta de alimento, abrigo e a existência de poucos predadores naturais. Devido ao contato próximo com humanos e outros animais, os pombos se tornaram reservatórios em potencial para diversos microrganismos patogênicos humanos, como fungos, bactérias e vírus, contribuindo com a dispersão desses agentes infecciosos no ambiente por meio de suas fezes. Dessa forma, esta pesquisa bibliográfica teve como objetivo conhecer as doenças que possuem risco de transmissão por pombos e os fatores envolvidos na transmissão desses patógenos na população urbana, além de alerta à população acerca dos riscos de exposição a essas doenças e seus agravos à saúde. Assim, esta revisão bibliográfica abordará as seguintes doenças infecciosas potencialmente transmitidas por pombos: criptococose, salmonelose, psitacose, criptosporidiose, toxoplasmose e infecções causadas por *Escherichia coli*.

Palavras-chave: Columbidae. Fezes de pombos. Contaminação por pombos. Saúde pública.

1. INTRODUÇÃO

Os pombos (*Columba livia*) são nativos da Ásia e Europa estando amplamente distribuídos em todos os continentes, exceto na Antártica. Foram introduzidos no Brasil no século XVI como aves domésticas e, atualmente, são facilmente encontrados em centros urbanos, nas ruas e praças, não se intimidando com a presença humana, demonstrando a adaptação da espécie ao ambiente das cidades e a proximidade com o ser humano (GODOI *et al.*, 2010).



A presença de pombos em áreas urbanas tem como principais fatores favoráveis a oferta de alimento, água, abrigo e a existência de poucos predadores naturais, haja vista que esses animais apresentam baixa exigência alimentar, e que as cidades são repletas de locais propícios à reprodução da espécie, como árvores, casas, prédios e monumentos. Para Ghanbarpour & Daneshdoost (2011), esses quatro fatores, adicionados ao contato próximo com humanos e outros animais, têm contribuído com a propagação de agentes infecciosos e com a infecção humana por diversos patógenos, devido sobretudo a presença de fezes de pombos nesses espaços públicos urbanos. Ademais, a proliferação rápida e descontrolada destes animais faz do pombo uma verdadeira praga urbana.

Diante deste contexto, o objetivo da presente pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento bibliográfico acerca das doenças que possuem risco de transmissão através dos pombos e os fatores envolvidos na transmissão desses patógenos na população urbana, e os riscos de exposição a essas doenças e seus agravos à saúde. Assim, esta revisão bibliográfica abordará as seguintes doenças infecciosas potencialmente transmitidas por pombos: criptococose, salmonelose, psitacose, criptosporidiose, toxoplasmose e infecções causadas por *Escherichia coli*.

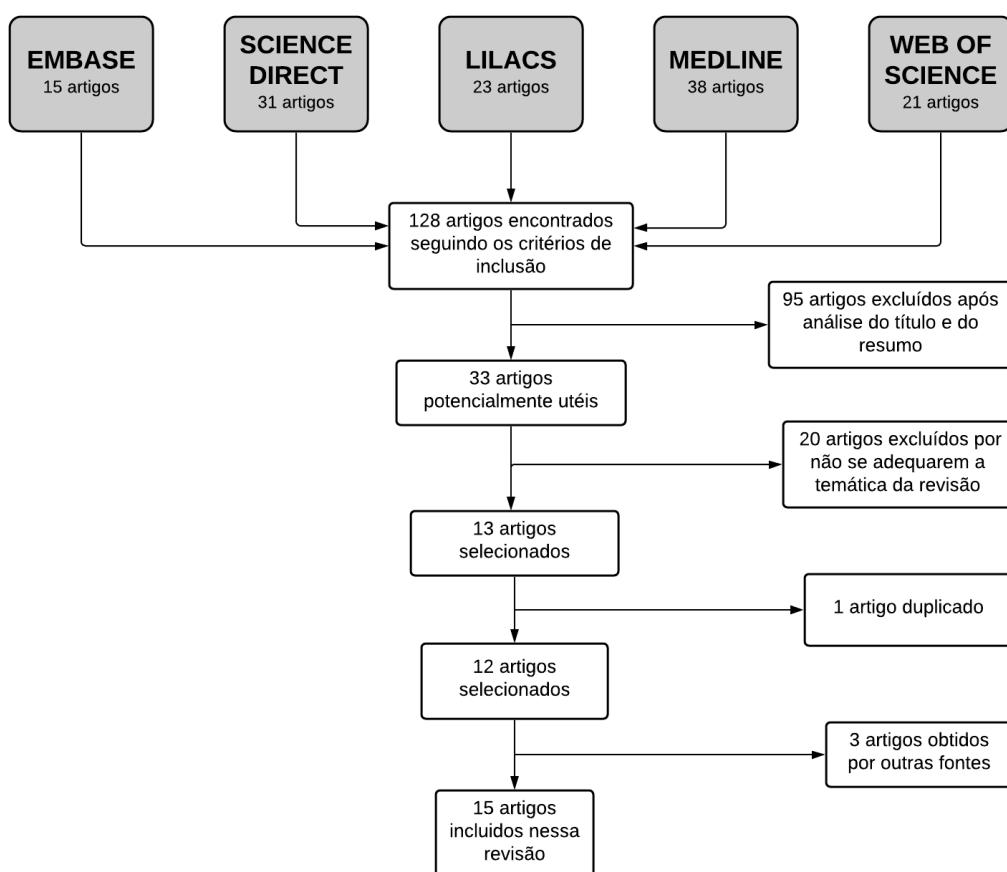
2. METODOLOGIA

Esta pesquisa bibliográfica foi conduzida a partir de uma revisão de literatura, buscando 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: EMBASE e SCIENCE DIRECT e Web of Science, via Portal de Periódicos CAPES; MEDLINE, via Pubmed; e LILACS, via Portal BVS. Nessas bases de dados foram usados os seguintes descritores ou palavras-chave e suas combinações: *Columbidae*, *diseases*, *Brazil*, *disease transmission*, *"Columba livia"*, *"human disease transmission"*, *"pigeon"*. Também foram utilizadas informações de sites de instituições oficiais internacionais e nacionais, como o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Secretarias de Vigilância em Saúde.

Os critérios de inclusão para a seleção de artigos científicos consistiram em artigos originais ou artigos de revisão bibliográfica com abordagem referente ao assunto, publicados entre os anos de 2010 e 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol. Produções que não atenderam aos 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, 14 produções científicas foram selecionadas para compor esta revisão (Figura 1).

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos utilizados nesta revisão.



Fonte: Autoria própria.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Criptococose

A criptococose é uma infecção fúngica causada por inalação de leveduras encapsuladas do *Cryptococcus neoformans*, que geralmente estão presentes nas fezes secas de pombos (*Columba livia*). A infecção pode ser apenas pulmonar ou disseminada,



causando uma micose sistêmica, podendo afetar até mesmo o sistema nervoso central (meningite fúngica). A criptococose é mais comum em pessoas imunocomprometidas, sendo, portanto, considerada uma doença oportunista (HUAMÁN *et al.*, 2018).

Não se trata de uma doença contagiosa, visto que não é transmitida de pessoa para pessoa. O fungo é inalado e infecta os pulmões causando um quadro semelhante ao de pneumonia que, na maior parte dos indivíduos, é autolimitado e assintomático. Porém imunocomprometidos, a exemplo de portadores de HIV/AIDS e transplantados, a doença costuma manifestar-se com quadro grave. Uma das possíveis complicações consiste na disseminação por via hematogênica e acometimento de outros órgãos, como as meninges, levando à meningite criptocócica (FERNANDES *et al.*, 2000).

A criptococose pulmonar geralmente segue um curso clínico benigno em pacientes imunocompetentes, enquanto indivíduos imunocomprometidos frequentemente evoluem para lesões cavitárias que representam uma doença mais agressiva. Os sintomas pulmonares podem incluir tosse, febre, dor no peito e falta de ar. Já nos quadros em que há comprometimento do sistema nervoso central, os sinais e sintomas são semelhantes às meningites meningocócica ou viral, tais como dor de cabeça intensa, febre, rigidez e dor no pescoço, náuseas e vômitos, sensibilidade à luz e confusão mental. A meningite criptocócica é potencialmente fatal e necessita de tratamento prolongado com antifúngicos (SPINA-TENSINI; *et al.*, 2016).

3.2. Salmonelose

A salmonelose consiste em uma infecção bacteriana causada pela *Salmonella enterica*, sendo considerada uma das mais importantes zoonoses e problema de saúde pública mundial, pois é responsável por surtos de gastroenterites entre humanos. A doença tem como sintomas manifestações gastrintestinais como, diarreia que pode ser sanguinolenta, febre, cólicas estomacais, náuseas, vômitos e dor de cabeça. Os sintomas duram em torno de 7 dias e normalmente as pessoas se recuperam sem a necessidade de tratamento com antibióticos, mas alguns casos evoluem de forma mais grave e o uso de antibióticos torna-se necessário. Os casos mais graves podem precisar de internação hospitalar. Uma das possíveis complicações é a desidratação devido a diarreia e vômitos. Outra complicaçāo grave é a sepse, quando a bactéria sai do intestino e alcança a corrente sanguínea, podendo evoluir a óbito. A transmissão da salmonela pode ocorrer



por ingestão de alimentos ou água contaminados com a bactéria ou por contato com fezes e secreções de animais infectados (CDC, 2020).

A presença de *Salmonella* spp. com capacidade de infectar o homem foi relatada em várias análises de fezes de pombos de vida livre em diferentes países no mundo. Não há muitos relatos de infecção alimentar em humanos ocasionados por pombos, mas há vários registros acerca da presença de *Salmonella* spp. nessas aves. Assim, pode-se considerar que os pombos urbanos constituem potencial fonte de transmissão de salmonelose para os humanos, haja vista que alguns desses animais eliminam a bactéria em suas fezes (ROCHA-E-SILVA; MACIEL; TEIXEIRA; SALLÉS, 2014).

3.3. Psitacose

A psitacose humana, conhecida também como clamidiose, ou ornitose é uma zoonose causada pela bactéria *Chlamydophila psittaci*, transmitida por meio da inalação ou da ingestão de corpos elementares, forma infecciosa eliminada através das excretas de aves da família dos psitacídeos, como calopsitas e papagaios (LIMA *et al.*, 2011). Entretanto, estudos mostram que essa bactéria também pode ser transmitida através das fezes e secreções orais de pombos e outras aves domésticas (HOGERWERF *et al.*, 2020).

A psitacose afeta os pulmões causando um quadro de pneumonia com sintomas inespecíficos que acabam sendo confundidos com outras infecções do trato respiratório. Dessa forma, a doença é subdiagnosticada, o que acarreta também uma subnotificação. Na maioria das vezes, os pombos não apresentam sinais clínicos da doença, entretanto podem transmitir o patógeno para outras aves e animais domésticos, bem como para humanos. Leal *et al.* (2015) realizaram um estudo em que foi detectada a presença de infecção por *C. psittaci* em 11,7% dos pombos avaliados na cidade de Salvador, resultado semelhante aos encontrados em outras cidades brasileiras. Diante disso, podemos considerar que a psitacose pode ser transmitida não só por aves psitáceas, mas também pelos columbiformes, o que reforça o potencial dos pombos como agente transmissor desta infecção.

3.4. Criptosporidiose

Criptosporidiose é uma infecção causada pelo protozoário *Cryptosporidium* spp. A doença pode ser transmitida através da ingestão de oocistos do parasito presentes



em alimentos ou água contaminados. Diferentes espécies do gênero *Cryptosporidium* podem infectar uma ampla gama de hospedeiros vertebrados, incluindo pássaros, répteis e mamíferos. A principal manifestação gastrintestinal consiste em diarreia aquosa que costuma ser autolimitada em indivíduos imunocompetentes, mas pode se agravar em imunodeprimidos, causando acentuada disabsorção intestinal, perda de peso e risco de morte. A infecção também determinar a ocorrência de febre e fadiga. Apesar de a doença acometer preferencialmente o intestino delgado, existe a possibilidade de infecção extra-intestinal, acometendo locais como trato pulmonar ou biliar e, mais raramente, o pâncreas.

Estudo realizado no sul do Brasil por Santos *et al.* (2020) confirmou que há possibilidade de transmissão desta parasitose por pombos de vida livre que habitam os espaços urbanos. De acordo com os autores, 18% das amostras de fezes de pombos, selecionados para o estudo, continham oocistos de *Cryptosporidium* spp. No Brasil, existem poucos estudos que abordam essa relação entre potencial de transmissão de criptosporidiose por pombos (*Columba livia*). Diante deste potencial, mais pesquisas epidemiológicas se fazem necessárias para caracterizar as espécies de *Cryptosporidium* spp. que infectam pombos e avaliar o potencial zoonótico destas espécies que têm os pombos como hospedeiros.

3.5. Toxoplasmose

O protozoário *Toxoplasma gondii* é o agente etiológico de uma infecção chamada de toxoplasmose, sendo um parasito capaz de infectar a maioria das espécies de animais de sangue quente, incluindo humanos. A toxoplasmose é uma das infecções humanas mais comuns em todo o mundo e sua apresentação clínica em pessoas imunocompetentes é geralmente assintomática, sendo o curso clínico mais comum aquele que cursa de forma benigna e autolimitada, com sintomas desaparecendo dentro de algumas semanas a meses (CDC, 2021).

Entretanto, em pessoas com defesas imunológicas diminuídas, a toxoplasmose pode ser fatal. Assim, qualquer situação que leve a imunocomprometimento (imunossupressão ou imunodepressão) pode ser seguida pelo recrudescimento ou reativação da infecção, com manifestações de sintomas que podem ser graves. As condições que comumente favorecem as a manifestação clínica da toxoplasmose são:



infecção por HIV, doença de Hodgkin e o uso de imunossupressores. Ressalta-se que o recrudescimento em mulheres grávidas imunocomprometidas, infectadas antes do sexto mês de gravidez, pode levar à infecção congênita ou mesmo morte fetal (BRASIL, 2018).

Os pombos podem ser um reservatório do *Toxoplasma gondii* e favorecer a disseminação deste parasito, pois são uma fonte de infecção para predadores e humanos. Esses pássaros são infectados por via oral através ingestão de oocistos do protozoário presentes em solo contaminado com fezes felinas no ambiente ou em alimentos e água (de SOUSA *et al.*, 2010). Como hospedeiros intermediários, os pombos podem apresentar em seus tecidos, os cistos do parasito. Porém, diferente de outras formas de transmissão de doenças carreadas por pombos, estes animais não eliminam oocistos de toxoplasma em suas fezes.

Deste modo, a importância epidemiológica dos pombos na transmissão do *T. gondii* está relacionada ao carnivorismo, através do qual ocorre a ingestão de cistos teciduais de *T. gondii* por gatos domésticos e selvagens que consomem pombos contaminados, podendo assim adquirir o parasito e, posteriormente, eliminar os oocistos no meio, o que contribui para a manutenção e permanência do *T. gondii* no ambiente (GODOI *et al.*, 2010).

Além disso, em algumas regiões do Brasil a carne de pombo é consumida pela população, o que segundo Ibrahim *et al.* (2018) representa um risco direto de infecção humana pelo *Toxoplasma gondii*, visto que é possível a contaminação por esse meio caso essa carne seja consumida crua ou mal cozida contendo cistos do protozoário.

3.6. *Escherichia coli*

A *Escherichia coli* é uma bactéria que é, normalmente, uma parte importante do trato intestinal saudável de humanos e animais. No entanto, existem algumas cepas de *E. coli* que são prejudiciais à saúde e podem causar doenças. O tipo mais comum de infecção por *E. coli* que causa doenças em pessoas é chamada de *E. coli* O157, que produz uma toxina conhecida como toxina Shiga. Os sintomas de infecção por esse patógeno incluem diarreia aquosa ou com sangue, febre, cólicas abdominais, náuseas e vômitos. A doença pode ser leve ou grave, sendo as crianças pequenas as mais propensas a desenvolver problemas graves com a *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC



– “Shiga toxin-producing” *Escherichia coli*) incluindo insuficiência renal, que pode levá-las a óbito (CDC, 2021). A STEC se tornou um patógeno com grande importância clínica e para a saúde pública, o que torna o fato dela poder ser transmitida por fezes de pombos ainda mais preocupante.

Ghanbarpour e Daneshdoost (2011) demonstraram que a toxina Shiga, produzida pela *E. coli*, foi detectada em amostras fecais de pássaros saudáveis, incluindo pombos, em diferentes países. Tal achado coloca os pombos como importantes fontes de propagação dessa bactéria. Ademais, quando determinada a prevalência de resistência antimicrobiana em isolados de *E. coli* de fezes de pombos, foram encontradas múltiplas resistências antimicrobianas em cepas de *E. coli* comensais e patogênicas de pombos urbanos. Cerca de 77,54% das amostras isoladas e examinadas eram resistentes a pelo menos um antibiótico e 44,20% tinham resistência a mais que três antibióticos, principalmente oxitetraciclina, seguida de estreptomicina e ampicilina.

Em 2017, Borges encontrou os mesmos genes associados à virulência (GAVs) detectados em pombos em *E. coli* patogênica extra-intestinal humana (ECPEx), corroborando assim a possibilidade de transmissão de patógenos multirresistentes a drogas entre pombos e seres humanos.

O fato de ter sido isolado cepas de *E. coli* com estas características em fezes de pombo é alarmante, pois tanto aumenta enormemente o potencial dessas aves em atuar como reservatórios de diversas bactérias resistentes a antibióticos, nas quais os genes que codificam essa resistência estão disponíveis para transferência para outros patógenos através da cadeia ambiental, quanto aumentam o risco de infecção humana por estas cepas resistentes. Há, portanto, risco iminente de infecção humana por STEC ter a participação dos pombos na distribuição dessas cepas no ambiente (GHANBARPOUR & DANESHDOOST, 2011).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura científica aponta de forma clara que os pombos se transformaram em um problema urbano de saúde pública, principalmente porque essas aves possuem a capacidade de disseminar agentes patogênicos, servirem como reservatórios para diversas doenças e se reproduzirem rápida e descontroladamente. Assim, os pombos são animais com grande potencial para transmitir doenças para os seres humanos, como



criptococose, salmonelose, psitacose, criptosporidiose, toxoplasmose e infecções causadas por *Escherichia coli*, logo o contato humano com essas aves desse ser limitado e o controle dessa praga urbana desse ser considerado. Tal controle só é possível limitando-se os fatores favoráveis a proliferação dessas aves, principalmente por meio de programas direcionados ao manejo do número de pombos em centros urbanos, medidas preventivas de saúde ambiental e por meio da educação da população a respeito dos riscos que a convivência, o contato e alimentação com estes animais trazem à saúde humana.

Assim, por meio deste estudo, que revisou artigos da literatura científica nos últimos dez anos, pode-se observar que existem poucos artigos abordando essa temática no Brasil, o que evidência que a transmissibilidade de patógenos pelos pombos é subestimada e negligenciada, tanto pelo poder público quanto pela sociedade, e que tal fato deve ser trabalhado e sanado em benefício da saúde da sociedade.

REFERÊNCIAS

- BORGES, C. A., MALUTA, R. P., BERALDO, L. G. *et al.* **Captive and free-living urban pigeons (*Columba livia*) from Brazil as carriers of multidrug-resistant pathogenic *Escherichia coli*.** The Veterinary Journal, v. 219, p.65-67, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.12.015>
- 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: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_investigacao_toxoplasmose_gestacional_congenita.pdf> Acesso em: 27 fev. 2021.
- CDC. **Centro de Controle e Prevenção de Doenças.** *E. coli* Infection. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/healthypets/diseases/ecoli.html>> Acesso em: 25 fev. 2021.
- CDC. **Centro de Controle e Prevenção de Doenças.** *Salmonella* Infection. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/healthypets/diseases/salmonella.html>> Acesso em: 25 fev. 2021.
- CDC. **Centro de Controle e Prevenção de Doenças.** Toxoplasmosis. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>> Acesso em: 25 fev. 2021.



FERNANDES, Orionalda de F.L. et al. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical., v. 33, n. 1, p. 75-78, fev. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000100011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 26 fev. 2021.

GHANBARPOUR, R., & DANESHDOOST, S. **Identification of shiga toxin and intimin coding genes in *Escherichia coli* isolates from pigeons (*Columba livia*) in relation to phylotypes and antibiotic resistance patterns.** Tropical Animal Health and Production, v. 44, n. 2, p. 307–312, 2011. DOI:10.1007/s11250-011-0021-0.

GODOI, F. S. L. de. et al. ***Toxoplasma gondii*: diagnosis of experimental and natural infection in pigeons (*Columba livia*) by serological, biological and molecular techniques.** Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária (Online), Jaboticabal, v. 19, n. 4, p. 237-243, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612010000400009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612010000400009>

HOGERWERF, L., ROOF, I., de JONG, M.J.K. et al. **Animal sources for zoonotic transmission of psittacosis: a systematic review.** BMC Infectious Diseases. v. 20, p. 192, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32131753/>> Acesso em: 27 fev. 2021.

HUAMÁN, A., BÉJAR, V., SÁEZ, G. et al. ***Cryptococcus neoformans* en heces de palomas (*Columba livia*) en Lima Metropolitana.** Revista Medica Herediana, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 85-89, 2018. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1014297?src=similardocs>>. Acesso em: 26 fev. 2021.

IBRAHIM, H. M., OSMAN, G. Y., MOHAMED, A. H., AL-SELWI, A. G. M., NISHIKAWA, Y., & ABDEL-GHAFFAR, F. ***Toxoplasma gondii*: Prevalence of natural infection in pigeons and ducks from middle and upper Egypt using serological, histopathological, and immunohistochemical diagnostic methods.** Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports, v. 13, p.45-49, 2018. DOI:10.1016/j.vprsr.2018.04.002

de LIMA, V. Y., LANGONI, H., SILVA, A. V. da, et al. ***Chlamydophila psittaci* and *Toxoplasma gondii* infection in pigeons (*Columba livia*) from São Paulo State, Brazil.** Veterinary Parasitology, [S.L.], v. 175, n. 1-2, p. 9-14, 2011. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0304401710005534?via%3Dihub>>. Acesso em: 27 fev. 2021.

dos SANTOS, CC, da Motta, SP, Martins, NS et al. ***Cryptosporidium* spp. em *Columba livia* Gmelin, 1789 (Columbiformes: Columbidae) pombos de vida livre de áreas urbanas em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.** Journal of Parasitic Diseases. v. 8



44, p. 877–881, 2020. DOI: <https://doi.org.ez76.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s12639-020-01253-1>

de SOUSA, E. *et al.* **Prevalence of *Salmonella* spp. Antibodies to Toxoplasma Gondii, and Newcastle Disease Virus in Feral Pigeons (*Columba Livia*) in The City of Jaboticabal, Brazil.** Journal of Zoo and Wildlife Medicine, v. 41, n. 4, p. 603-607, 2010. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/3077>>. Acesso em: 26 fev. 2021.

SPINA-TENSINI, T., MURO, M. D., QUEIROZ-TELLES, F., *et al.* **Geographic distribution of patients affected by *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* species complexes meningitis, pigeon and tree populations in Southern Brazil.** Mycoses, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 51-58, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12550>

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

ROCHA-E-SILVA, R.C. da; MACIEL, W. C.; TEIXEIRA, R. S. C.; SALLES, R, P, R,. **O pombo (*Columba livia*) como agente carreador de *Salmonella* spp. e as implicações em saúde pública.** Arquivos do Instituto Biológico, [S.L.], v. 81, n. 2, p. 189-194, abr. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1808-1657000702012>



CAPÍTULO XXVIII

MANIFESTAÇÕES DAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS NA CAVIDADE ORAL

Caroline Rodrigues Thomes ¹

Maria Cecília Baratela ²

Layane Aiala de Sousa Lopes ³

Cinthia Eduarda Santos Soares ⁴

Jhully Oliveira Ferreira ⁵

Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa ⁶

¹ Graduanda do curso de Odontologia. Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

^{2, 4, 5} Graduandas do curso de Medicina. Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

³ Graduanda do curso de Medicina. Faculdade Metropolitana São Carlos- FAMESC

⁶ Professor Titular do Departamento de Clínica Odontológica. Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

RESUMO

As Infecções Sexualmente Transmissíveis conhecidas como IST's atingem grande parte da população, podendo ser ocasionadas por agentes biológicos virais e microbianos tendo como principal meio de contágio a relação sexual realizada sem o uso do preservativo. As principais IST's de maior prevalência na cavidade oral são: HPV e HIV/AIDS, Sífilis, Gonorreia, Herpes Simples e Candidíase. Dentro desse contexto, podemos observar nessas doenças manifestações orais como lesões ulcerativas, vesicobolhosas, vegetantes, corrimentos, pruridos, entre outros, que podem ser visíveis e interferir nas funções básicas, como na fala ou na deglutição. Além disso, a cavidade oral pode funcionar como um reservatório para a disseminação futura dessas infecções. Sendo assim, é fundamental o papel do médico e do cirurgião-dentista no diagnóstico dos sinais apresentados na cavidade oral, buscando avaliar qualquer paciente com suspeita de abrigar uma infecção sexualmente transmissível por meio de um exame minucioso da cavidade oral.

Palavras-chave: Boca. Doenças sexualmente transmissíveis. Odontologia.

1. INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis, muito conhecidas como DSTs, atingem boa parte da população. Atualmente, no Brasil são estimados de 10 a 12 milhões de novos casos por ano (ANTUNEZ; ELISEO, 2013). O termo DST foi substituído por IST's (Infecções Sexualmente Transmissíveis) em 2001, de acordo com recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) objetivando evidenciar que as infecções são



silenciosas e representadas por mais de vinte agentes infecciosos capazes de serem transmitidos durante relações sexuais (MANUEL, 2006).

A transmissão dessas doenças ocorre geralmente por agentes biológicos virais e microbianos, tendo como principal responsável o contato sexual sem o uso de preservativos, pela troca de fluidos corporais durante qualquer tipo de atividade (CARVALHO; FERREIRA, 2019; QUEIRÓS; COSTA, 2019).

As membranas mucosas da boca, vagina, perianais geralmente previnem infecções por microrganismos patogênicos, entretanto, se essas membranas se encontrarem rompidas, ulceradas e/ou estruturalmente comprometidas, a transmissão das DSTs é facilitada, sendo as principais vias transmissíveis: sexuais, sanguíneas, verticais, dentre outras (QUEIRÓS; COSTA, 2019; MANUEL, 2006).

Os principais fatores de risco são: idade, uso ou não de preservativo, parceiros sexuais, inclusão em grupos de risco e antecedentes de DST (MANUEL, 2006; CARVALHO; FERREIRA, 2019).

No Brasil, são poucos os estudos sobre a prevalência de lesões orais de pacientes com DST. Os dados epidemiológicos disponíveis mostram fragilidades, mesmo diante de um quadro robusto de casos de DST e AIDS, existe uma demanda reprimida sobre a prevalência e incidência destas lesões orais (OBARA AN et al., 2008).

A falta desses dados repercute diretamente na organização dos serviços de saúde e impõe o planejamento de diretrizes voltadas para este setor visando complementar a Política Nacional de Saúde Bucal com oferta de diagnóstico e tratamento para reduzir a vulnerabilidade às IST (Ministério da Saúde, 2015).

As manifestações das IST's na cavidade oral são muito frequentes e podem indicar os primeiros sinais e sintomas de doenças e/ou alterações sistêmicas decorrentes de certas terapêuticas, podendo funcionar como uma forma de alerta em quadros de algumas doenças. Sendo assim, a cavidade oral pode ser considerada como um importante reservatório de microrganismos e é muito relevante que os profissionais da área da saúde tenham conhecimentos adquiridos sobre doenças infecciosas e estejam atentos a essas manifestações orais (QUEIRÓS; COSTA, 2019).

Sendo assim, essas manifestações orais das IST's podem ser visíveis e causar interferências em funções básicas como falar e engolir, podendo ser assintomáticas,



todavia, tornando a cavidade oral um nicho para disseminação posterior dessas infecções (QUEIRÓS; COSTA, 2019).

Por isso, a presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento na literatura por meio da consulta às bases de dados PubMed e Google Scholar tratando-se das manifestações orais mais comuns ocasionadas pelas infecções sexualmente transmissíveis a fim de dar ênfase na atenção, principalmente, dos cirurgiões-dentistas e dos médicos no diagnóstico precoce por meio das manifestações orais dessas doenças cujas prevalências têm aumentado.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Manifestações orais do HIV/ AIDS

Descrita pela primeira vez em 1981, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem se mostrado associada à diversas condições sistêmicas, incluindo manifestações em cavidade oral. As lesões orais possuem antiga importância clínica e, levando em consideração os países onde testes de contagem de CD4+ e carga viral são pouco disponíveis, os achados clínicos são significantes ferramentas para o rastreio da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sendo que nas diferentes fases da doença as lesões orais podem ser encontradas em 70-90% dos indivíduos (PAKFETRAT et al., 2015).

2.1.1. Sarcoma de Kaposi

O Sarcoma de Kaposi é uma neoplasia vascular de baixo grau de origem epitelial, angioproliferativa e multicêntrica. As regiões mucocutâneas são as preferencialmente atingidas, mas nódulos linfáticos e órgãos internos também podem ser acometidos (PANTANOWITZ et al., 2012; HOFER, 2016).

Entre 15% a 20% dos indivíduos com o HIV apresentam o sarcoma de Kaposi, apesar de se acreditar que o responsável pelo desenvolvimento da neoplasia seja o herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8), o qual pode ser observado dentro das lesões (NEVILLE et al., 2009).

Palato duro, língua e gengiva são os locais mais afetados pela cavidade oral. Clinicamente as lesões podem se apresentar planas e assintomáticas de coloração avermelhadas a roxas inicialmente; mas elas também podem assumir volume



aumentado e irregularidade, podendo afetar a mastigação, deglutição e fala; elas também são passíveis de ulceração resultante de traumas na região (NEVILLE et al., 2009; HOFER, 2016).

2.1.2. Candidíase

A candidíase é a lesão oral mais frequente nos pacientes infectados pelo HIV. Ela possui diferentes formas clínicas: pseudomembranosa, caracterizada por placas brancas destacáveis na mucosa jugal, língua e palato principalmente; eritematosa, caracterizada por placas avermelhadas e ardência no local da lesão; hiperplásica, caracterizada por placas brancas não destacáveis principalmente na mucosa jugal anterior e queilite angular, caracterizada por lesões fissuradas e avermelhadas na comissura labial, sendo que a primeira forma (pseudomembranosa) é a mais comum (NEVILLE et al., 2009; SILVA et al., 2017; BERALDO; AZEVEDO; SILVA JÚNIOR, 2020).

2.1.3. Leucoplasia pilosa oral

Localizada preferencialmente em bordas laterais de língua, a leucoplasia pilosa oral é frequentemente associada aos pacientes HIV positivos e aqueles com imunossupressão por outras condições. Essa lesão está associada à presença da infecção pelo vírus Epstein-Barr nos pacientes com a AIDS. Clinicamente é caracterizada por placas brancas não destacáveis. Além disso, a lesão pode se apresentar como estrias brancas verticais tênuas e áreas leucoplásicas espessas e corrugadas com superfície ceratótica áspera (HOFER, 2016; NEVILLE et al., 2009).

2.1.4. Doença periodontal

Eritema linear gengival, gengivite ulcerativa necrosante (GUN) e periodontite ulcerativa necrosante (PUN) são as três principais formas clínicas de doença periodontal que acometem os pacientes infectados. A GUN é caracterizada pela necrose e destruição do tecido gengival, além de perda da inserção periodontal; a PUN é vista como a destruição e necrose rápida e progressiva do tecido periodontal de inserção e consequente mobilidade dentária; já o eritema linear gengival pode acometer tanto a gengiva marginal quanto a livre e é caracterizada pela presença de faixa linear eritematosa sem perda de inserção óssea, sem ulceração ou propensão a sangramento (NEVILLE et al., 2009; HOFER, 2016).



2.1.5. *Estomatite aftosa recorrente*

Essa lesão está frequentemente associada aos indivíduos com AIDS. Existem três aspectos clínicos da estomatite aftosa recorrente: herpetiforme, menor e maior, sendo que esta última é a mais comum nos pacientes infectados (NEVILLE et al., 2009; GIANNETTI; DIAGO; LO MUZIO, 2018).

A variante maior é clinicamente caracterizada por 1 a 10 lesões com ulcerações de 1 a 3 cm de diâmetro com duração de 2 a 6 semanas, podendo ocasionar cicatriz ao final do quadro. O palato mole, mucosa labial e as fauces amigdalianas são as regiões da cavidade oral mais frequentemente acometidas por essa lesão (NEVILLE et al., 2009).

2.1.6. *Linfoma não Hodgkin*

Após o sarcoma de Kaposi, o linfoma não Hodgkin (LNH) é a segunda neoplasia maligna mais frequente nos indivíduos com HIV. Constitui uma desordem linfoproliferativa de células B, T e natural Killer (HOFER, 2016).

Cerca de 4% dos indivíduos com AIDS e LNH desenvolvem manifestações orais, sendo elas caracterizadas por massas ulceradas e com necrose que envolvem gengiva, palato, língua, amígdala ou seio maxilar, preferencialmente (HOFER, 2016; NEVILLE et al., 2009).

2.2. Manifestações orais do *Treponema pallidum*

Treponema pallidum é uma bactéria anaeróbica isolada pela primeira vez em 1905 (DE SOUZA; POLIGNANO, 2020) e trata-se do agente etiológico da sífilis, uma doença sexualmente transmissível, sistêmica e de evolução crônica. Sua principal via de transmissão é pelo contato sexual, sendo chamada de sífilis adquirida. Contudo, pode ocorrer via transplacentária, a sífilis congênita (BERALDO; AZEVEDO; SILVA JÚNIOR, 2020; LÓPEZ; ANGULO, 2016; NEVILLE et al., 2009).

Com base na atividade e infectividade do *T. pallidum*, a sífilis adquirida pode ser classificada em: primária, secundária, latente e terciária. Assim, em relação às manifestações orais, tratam-se de lesões incomuns, uma vez que a cavidade oral não é o sítio principal de acometimento. Todavia, quando ocorrem estão mais associadas à sífilis secundária (DE PAULO et al., 2015; NEVILLE et al., 2009).



2.2.1. Sífilis Primária

A sífilis primária caracteriza-se pelo aparecimento do cancro, geralmente solitário, no local de inoculação. Trata-se de uma úlcera indolor, de base endurecida e bordas elevadas, que dura entre 3 e 8 semanas e é altamente contagiosa. Além disso, pode estar associada a linfadenopatia regional (LEUCI et al., 2012; QUEIRÓS; COSTA, 2019).

2.2.2. Sífilis Secundária

A sífilis secundária decorre da disseminação hematogênica do patógeno e as lesões orais são polimórficas. As manifestações mais comuns são as manchas maculopapulares avermelhadas, as placas mucosas e ulcerações, que podem se confluir e formar um aspecto serpiginoso semelhante a “caminhos de caracol”. Outra manifestação bastante comum é o condiloma lata, uma lesão papilar, firme e nodular nas proximidades do cancro primário (NEVILLE et al., 2009; QUEIRÓS; COSTA, 2019; DE SOUZA; POLIGNANO, 2020).

2.2.3. Sífilis Terciária

A sífilis terciária é rara e inclui as complicações mais sérias da doença. A manifestação oral característica desse estágio é a goma, lesão granulomatosa endurecida, nodular ou ulcerada, que pode afetar o palato, a língua e as amígdalas. Além disso, pode ser observada a glossite intersticial, em que a língua fica aumentada, lobulada e com formato irregular (NEVILLE et al., 2009; QUEIRÓS; COSTA, 2019).

2.2.4. Sífilis Congênita

Na sífilis congênita, as manifestações orais mais comuns são os dentes de Hutchinson, a perda prematura dos dentes decíduos e a perfuração do palato. Os dentes de Hutchinson decorrem de uma falha no desenvolvimento da coroa dentária, alterando a formação dos incisivos e dos primeiros molares permanentes. Assim, os incisivos apresentam o formato de chave de fenda e os primeiros molares lembram uma amora, por apresentarem uma anatomia oclusal irregular com diferentes relevos desorganizados (LEÃO; GUEIROS; PORTER, 2006; DE SOUZA; POLIGNANO, 2020; NEVILLE et al., 2009).



2.3. Manifestações orais do HPU

O Papilomavírus humano possui vários subtipos conhecidos, sendo que o potencial oncogênico está presente em alguns. Todavia, os subtipos que se manifestam através de lesões orais, geralmente, são de baixo risco (LÓPEZ; ANGULO, 2016).

2.3.1. Papiloma escamoso

O papiloma escamoso consiste em uma proliferação benigna do epitélio escamoso estratificado, o que terá por consequência um aumento de volume papilar ou verruciforme. O papiloma escamoso é caracterizado como um nódulo macio, indolor, exofítico, usualmente pediculado, com múltiplas projeções superficiais digitiformes que lhe garantem um aspecto verrucoso, assemelhando-se a um couve-flor. Essas projeções podem ser pontudas ou embotadas e a lesão pode ser branca, levemente avermelhada ou com a coloração da mucosa normal, variando de acordo com a quantidade de queratinização da superfície. As lesões crescem até aproximadamente 0,5 cm e, em geral, são únicas (NEVILLE et al., 2009).

O papiloma escamoso pode ocorrer em qualquer superfície da região oral, todavia, a língua, os lábios, a úvula e o palato duro são os locais em que essas lesões são frequentemente observadas (ANDRADE et al., 2019).

2.3.2. Verruga vulgar

A verruga vulgar consiste em uma hiperplasia focal benigna, induzida por vírus, do epitélio escamoso estratificado (NEVILLE et al., 2009).

A verruga vulgar é uma lesão contagiosa e, através da auto inoculação, é capaz de espalhar-se para outros sítios da pele ou das membranas mucosas de uma pessoa. A manifestação em mucosa oral é rara, todavia, é comum seu desenvolvimento na pele (NEVILLE et al., 2009).

Na mucosa oral, as lesões são comumente observadas na borda do vermelhão do lábio, mucosa labial e região anterior da língua. A lesão consiste em um nódulo ou uma pápula indolor apresentando projeções papilares ou uma superfície áspera, assemelhando-se com seixos. A verruga pode apresentar-se séssil ou pedunculada. As lesões orais são geralmente brancas e crescem rapidamente até atingirem seu tamanho máximo (comumente menores que 5 mm). Além disso, são comuns verrugas múltiplas ou agrupadas (NEVILLE et al., 2009).



2.3.3. Condiloma acuminado (Verruga venérea)

O condiloma acuminado consiste em uma proliferação celular do epitélio escamoso estratificado de diversas regiões, como a genital e a perianal, boca e laringe. As lesões orais são encontradas, principalmente, na mucosa labial, palato mole e freio lingual (NEVILLE et al., 2009).

A lesão típica caracteriza-se como um acréscimo de volume exofítico, séssil, cor-de-rosa, bem delimitado e indolor, com projeções de superfície embotadas e curtas. O condiloma costuma ser maior do que o papiloma, possuindo de 1 a 1,5 cm ou até 3 cm. Além disso, geralmente, está agrupado com outros condilomas (NEVILLE et al., 2009).

2.3.4. Hiperplasia epitelial multifocal

A hiperplasia epitelial consiste em uma proliferação circunscrita do epitélio escamoso oral, provocada por uma infecção viral. Macroscopicamente, é caracterizada como diversas pápulas macias, indolores, arredondadas ou planas, comumente agrupadas e com a coloração da mucosa normal. Porém, essas lesões podem ser dispersas, pálidas ou, excepcionalmente, brancas. Geralmente, apresentam-se agrupadas e, individualmente, possuem de 0,3 a 1 cm (NEVILLE et al., 2009).

Os locais mais acometidos são a mucosa labial, jugal e lingual, contudo, essas lesões também podem ser observadas na gengiva, palato e amígdalas (NEVILLE et al., 2009).

2.3.5. Carcinoma de orofaringe

Embora os subtipos do Papilomavírus Humano que se manifestam através de lesões na região oral possuam baixo potencial oncogênico, alguns subtipos como o HPV 16 e o HPV 18 também podem se manifestar nesses locais suscitando o desenvolvimento de carcinomas, como o carcinoma de orofaringe (LÓPEZ; ANGULO, 2016).

O álcool e o tabaco são fatores de risco que possuem a associação com o carcinoma de orofaringe já conhecido, porém, o HPV tem se mostrado como um fator de risco independente (LÓPEZ; ANGULO, 2016).

As amígdalas e a base da língua são os locais mais comuns do aparecimento do carcinoma relacionado ao HPV, mas outros sítios também podem ser acometidos (LÓPEZ; ANGULO, 2016).



2.4. Manifestações orais da *Neisseria gonorrhoeae*

A bactéria *Neisseria gonorrhoeae* é o agente etiológico da gonorreia, doença sexualmente transmissível.

Lesões na região anterior da cavidade oral foram dificilmente relatadas. Quando foram descritas, apresentavam-se como áreas eritematosas, pustulares, erosivas ou ulceradas. Eventualmente, a manifestação da gonorreia na mucosa gengival se assemelha à gengivite ulcerativa necrosante (GUN), todavia, o odor característico da GUN está ausente (NEVILLE et al., 2009).

A faringe, as amígdalas e a úvula são as regiões da orofaringe nas quais alguns sinais e sintomas podem ser relatados. Sinais e sintomas como eritema orofaríngeo inespecífico e difuso e dor de garganta podem estar presentes, apesar de, geralmente, a gonorreia faringiana ser assintomática. Manifestações nas amígdalas, comumente, compreendem edema e eritema acompanhados, diversas vezes, de pústulas pequenas, puntiformes e difusas (NEVILLE et al., 2009).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças sexualmente transmissíveis têm tido prevalências crescentes consideráveis no Brasil e no mundo. Por isso, é de suma importância a atenção do profissional da saúde, principalmente médicos e cirurgiões-dentistas, no diagnóstico dessas doenças através de manifestações que podem ser apresentadas na cavidade oral. Além do diagnóstico, considera-se também o favorecimento da racionalização e dos recursos usados na terapêutica. Através dessa prática pode-se então obter-se um diagnóstico precoce para o paciente e, consequentemente, um melhor prognóstico e melhorias na qualidade de vida dos mesmos.

Constata-se que programas de prevenção de doenças sexualmente transmissíveis devem ter uma maior atenção ao sexo oral, incluindo estratégias educativas em relação a práticas seguras de sexo oral e conscientização sobre os sintomas orais de doenças sexualmente transmissíveis. O exame da cavidade oral deve ser parte integrante da avaliação de qualquer paciente com suspeita de abrigar uma IST.

Assim, diante da carência de estudos epidemiológicos voltados para a associação das lesões de mucosas orais em indivíduos com IST, da não adequação dos serviços de



saúde e da demanda reprimida existente nas diversas regiões do país, vislumbram-se oportunidades para produção de pesquisas nesta área com resultados que possam minimizar os agravos de saúde e auxiliar a implantação de serviços de referências em estomatologia visando apoiar as diretrizes nacionais relativas aos protocolos clínicos do Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S.A; PRATAVIEIRA S.; PAES, J.F.; RIBEIRO, M.M.; BAGNATO, V.S.; VAROTTI F.P. Papiloma escamoso oral: uma visão sob aspectos clínicos, de fluorescência e histopatológicos. *Einstein*, v. 17, n. 2, p. 1-4, 2019.
- ANTUNEZ, M.; ELISEO, M. Adolesc. Saude, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 1, p. 78-79, abril 2013 Disponível em: www.adolescenciaesaude.com/audiencia_pdf.asp?aid2=398&nomeArquivo...pdf
- BERALDO, C.V.A.; RAMOS, L.V.; AZEVEDO, S.P.O.; SILVA-JÚNIOR, J.A. Manifestaciones orales de las principales enfermedades transmitidas sexualmente. *Revista Interface*, n.1, v.1, p. 37-56, 2020.
- CARVALHO, A. B.; FERREIRA, R. B. **Principais manifestações das doenças sexualmente transmissíveis acometidas na cavidade oral.** 2019. 9f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Odontologia) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, 2019.
- DE PAULO, L.F.B.; SERVATO, J.P.S.; OLIVEIRA, M.T.F.; DURIGHETTO JR, A.F.; BARBOSA, D.Z. Oral Manifestations of Secondary Syphilis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 35, p. 40–42, 2015.
- DE SOUZA, T.S.; POLIGNANO, G.A.C. SÍFILIS: UMA DOENÇA SISTêmICA COM MANIFESTAÇÕES ORAIS. *Cadernos de Odontologia da UNIFESO*, v. 2, n. 1, p. 14-23, 2020.
- GIANNETTI, L.; DIAGO, A.M.D.; LO MUZIO, L. Recurrent aphthous stomatitis. *Minerva Stomatologica*, v. 67, n. 3, p. 125-128, 2018.
- HOFER, F.D. Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de imunodeficiêcia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Revista Chilena de Infectología*, v. 33, supl. 1, p.27-33, 2016.
- LEÃO, J.C.; GUEIROS, L.A.; PORTER, S R. Oral Manifestations of Syphilis. *Clinics*, v. 61, n. 2, P. 161-166, 2006.



LEUCI, S.; MARTINA, S.; ADAMO, D.; RUOPPO, E.; SORRENTINO, R.; FAVIA, G.; MIGNOGNA, M.D. Oral Syphilis: a retrospective analysis of 12 cases and a review of the literature. **Oral Diseases**, v. 19, n. 8, p. 738–746, 2013.

LÓPEZ, C.F.; ANGULO, C.M. Lesiones otorrinolaringológicas secundarias al sexo oral. **Acta Otorrinolaringol Española**, v. 68, n. 3. p. 169-180, 2016.

MANUEL, J.R, CDC, Sexual Transmitted Diseases, Treatment Guidelines,2006; vol.55/ RR -11 Serfaty D; Contracepção; 2002; 2^a edição; pags:333- 42. **Manual de Controle das Doenças sexualmente transmissíveis**; Ministério da Saúde; Brasília, DF; 2006; 4^a edição Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_artt&ext&pid=S0872-07542010000300020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis - Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Brasilia, 2015.

NEVILLE, B.; DAMM, D.; ALLEN, C.; BOUQUOT, J. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier.Trad, p. 972, 2009.

OBARA AN, M.Y; CÂMARA, J.; SILVA, M.R.; OLIVEIRA, L.C.; BENZAKEN, A.S. Manifestações bucais em pacientes portadores de doenças sexualmente transmissíveis. **J Bras Doenças Sex Transm**, v.20, n.3-4, p. 161-166, 2008.

PAKFETRAT, A.; FALAKI, F.; DELAVARIAN, Z.; DARLISANI, Z.; SANATKHANI, M.; MARANI, M.Z. Oral Manifestations of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. **Iranian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 27, n. 78, p. 43-54, 2015.

PANTANOWITZ, L.; KHAMISSA, R.A.G.; LEMMER, J.; FELLER, L. Oral HIV-associated Kaposi sarcoma. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 42, n. 3, p. 201–207, 2013.

QUEIRÓS, C.; COSTA, J.B. Oral Transmission of Sexually Transmissible Infections: A Narrative Review. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 12, p. 776-781, 2019.

SILVA, L.V.R.; EMERIM, J.S.; LOURENÇO, S.; BREW, M.C.; CARDOZO, D.D.; BAVARESCO, C.S. Tratamento das manifestações bucais de pacientes HIV-positivos: uma revisão integrativa. **RSC online**, n. 6, v. 3, p. 133-147, 2017.



CAPÍTULO XXIX

MORTALIDADE INFANTIL POR DOENÇAS INFECTO-PARASITÁRIAS NO NORDESTE DO BRASIL

Tainná Weida Martins da Silva ¹

Flaviana Maria de Sousa Melo ²

Marília de Barros Cândido ³

Alison Pontes da Silva ⁴

Anna Paula de Castro Teixeira ⁵

Francisco Patrício de Andrade Júnior ⁶

¹ Graduanda do curso de Enfermagem. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

² Mestranda em Ciências Naturais e Biotecnologia. Programa de Pós Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia. Farmacêutica- UFCG

³ Graduada em Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

⁴ Graduando do curso de Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

⁵ Doutoranda em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Universidade Federal da Paraíba – UFPB

⁶ Orientador: Doutorando em produtos naturais e sintéticos bioativos. Universidade Federal da Paraíba-UFPB

RESUMO

A mortalidade infantil é um indicador importante que aponta a qualidade de vida, qualidade da assistência e até mesmo desenvolvimento social e econômico de determinada região. As doenças infecto-parasitárias são uma das principais causas evitáveis de óbitos. O objetivo deste trabalho foi analisar a mortalidade infantil por doenças infecto-parasitárias no nordeste, entre 2010 a 2019. Trata-se de estudo quantitativo, descritivo e ecológico, de base secundária. As informações foram coletadas na base de dados do Ministério da Saúde Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil. As variáveis pesquisadas foram: CID-10-1 Doenças infecto-parasitárias, óbitos por residência, faixa etária (menores de um ano), raça/cor e sexo. Utilizou-se o teste Qui-Quadrado de Independência em que $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Durante o período de 2010 a 2019 foram registrados 6.089 óbitos por doenças infecto-parasitárias em menores de um ano, no Nordeste brasileiro. Observou-se uma tendência decrescente no número de óbitos infantis na região. Quanto ao sexo, foram registrados, majoritariamente, óbitos no sexo masculino (55%) e a faixa etária com maior número de óbitos foi a de 28 a 365 dias com 5407 óbitos. Quanto a cor, houve uma predominância de crianças pardas (60,7%). Em relação aos estados, observou-se que Bahia (26,1%), Pernambuco (18,1%) e Maranhão (17,8%) expressaram números mais elevados do Nordeste. Contudo não houve significância estatística nas variáveis analisadas. Baseado nisso, faz-se necessário o desenvolvimento de estratégias preventivas mais efetivas direcionadas à redução do risco de morte nessa faixa etária.

Palavras-chave: Mortalidade Infantil. Doenças Infecto-Parasitárias. Nordeste.



1. INTRODUÇÃO

A mortalidade infantil é um indicador de condições de saúde e qualidade de vida de uma população (OLIVEIRA, 2016). Em 2017, o relatório *Levels and Trends in Child Mortality* apontou que no período de 1990 a 2016, houve uma redução da taxa anual de mortalidade infantil no mundo (UNICEF, 2017).

No Brasil, as Taxas de Mortalidade Infantil (TMI) apresentaram redução entre 1960 e 2008, sendo que nas décadas de 1980 e 1990 teve um decréscimo de 5,5% e no período 2000 a 2008 de 4,4%, atingindo 20 mortes por 1.000 nascidos vivos em 2008 (VICTORA et al., 2011).

TMI pode ser classificada em alta quando há 50 mortes ou mais, para cada 1.000 nascidos vivos, média quando varia entre 20 a 49 ou baixa quando tem-se menos de 20 óbitos (BRASIL, 2000). Este parâmetro serve como um importante indicador de desenvolvimento socioeconômico de um país, uma vez que, permite representar a efetividade que as políticas públicas apresentam (VICTÓRIA et al., 2011; PÍCOLI; CAZOLA; NASCIMENTO, 2019).

Ademais, a taxa de mortalidade infantil apresenta três componentes conforme o período de ocorrência do óbito: mortalidade neonatal precoce (óbitos ocorridos de 0 até 6 dias completos), mortalidade neonatal tardia (óbitos ocorridos de 7 a 27 dias completos) e mortalidade pós-neonatal (óbitos ocorridos de 28 a 364 dias de vida completos) (OPAS, 2008).

O Brasil atingiu a meta da ONU para redução de 2/3 da mortalidade infantil antes do prazo final de 2015 (BRASIL, 2015). Contudo, os níveis atuais ainda são considerados elevados, tornando importante a avaliação do desempenho desse indicador por estados para a identificação de desigualdades regionais (BRASIL, 2017).

Os óbitos infantis decorrentes de causas evitáveis são delineados como aqueles que poderiam ser evitados, em parte ou total, em função de ações efetivas dos serviços de saúde que estejam acessíveis em um determinado local e época (SALEEM et. Al, 2014).

As doenças infecciosas e parasitárias (DIPs) têm grande importância para a saúde pública por estarem diretamente associadas à pobreza e a condições de vida



inadequadas (WHO, 2017). Muitas dessas doenças ainda estão entre as principais causas de morte no mundo (LOZANO et al, 2012).

Estas afecções por ser obtidas quando o indivíduo entre em contatos com bactérias, fungos, vírus, protozoários ou helmintos, seja por meio da ingestão de água e alimentos contaminados ou ainda, através do ar, solo, compartilhamento de objetos de uso pessoal, compartilhamento de seringas, relações sexuais e contato com vetores mecânicos ou biológicos (MORAES et al., 2020; ANDRADE JÚNIOR; ALVES; BARBOSA, 2020; ANDRADE JÚNIOR et al., 2019; ANDRADE JÚNIOR et al., 2018).

Entretanto, o Ministério da Saúde lançou o Plano Integrado de Ações Estratégicas em 2011, visando reverter o quadro de desigualdade na morbimortalidade por doenças infecciosas e parasitárias nas regiões brasileiras. Neste grupo estão incluídas a hanseníase, esquistossomose, filariose linfática, geohelmintíases, oncocercose e tracoma (BRASIL, 2012).

A análise do óbito infantil segundo grupos de causa permite avaliar a qualidade do cuidado e da assistência prestada durante o período de gestação e do parto, bem como, analisar a efetividade das políticas públicas relacionadas à saúde da criança (OPAS, 2008). Ademais, a partir dessas análises é possível identificar os grupos populacionais mais expostos ao risco de morrer por causas evitáveis, sendo assim, coeficientes elevados geralmente estão associados a condições de vida, desenvolvimento socioeconômico e precariedade nos serviços de saúde (BRASIL, 2010).

Nesse sentido, destaca-se a importância de estudos como este, que podem nortear o desenvolvimento de estratégias preventivas mais efetivas direcionadas à redução do risco de morte nessa faixa etária, por meio de políticas públicas relacionadas à saúde das crianças e redução das desigualdades.

Com isso, o objetivo do trabalho foi analisar o perfil da mortalidade infantil por doenças infecciosas e parasitárias no Nordeste entre 2010 e 2019.

2. METODOLOGIA

Trata-se de estudo quantitativo, descritivo e ecológico de base secundária, referente a mortalidade infantil por doenças infecciosas e parasitárias no Nordeste. Os dados coletados são pertencentes ao Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) que é uma ferramenta administrativa do Departamento de Informática do Sistema

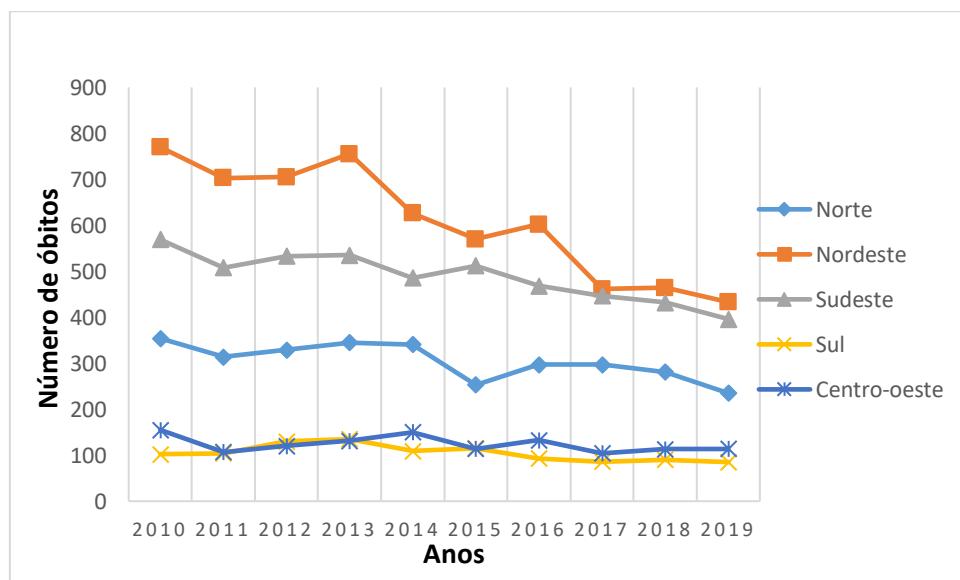
Único de Saúde (DATASUS). As variáveis pesquisadas foram: CID-10 1-Doenças infecciosas e parasitárias (DIPs), óbitos por residência, faixa etária, cor/raça e sexo. Estas foram coletadas em fevereiro de 2021, considerando o limite temporal entre os anos de 2010 e 2019. Utilizou-se o teste Qui-Quadrado de Independência em que $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Nesse sentido coletou-se, os dados referentes à região Nordeste do Brasil, considerada a região com menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Brasil, com 0,663 (IBGE,2010).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Abaixo na figura 1, pode-se observar a tendência temporal dos óbitos por doenças infecciosas e parasitárias em diferentes regiões do Brasil.

Figura 1-Tendência temporal dos óbitos infantis por Doenças Infecciosas e parasitárias no Brasil, entre 2010 a 2019.



Fonte: Ministério da Saúde -DATASUS- Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM/SUS)

De acordo com a figura 1 pode-se identificar uma redução na mortalidade infantil por DIPs no Brasil decorrer dos anos. Corroborando a alguns estudos que evidenciaram que no Brasil, a mortalidade infantil apresenta tendência decrescente (OLIVEIRA, 2016; LAMARCA E VETTOORI, 2012)



A ampliação da Estratégia Saúde da Família (ESF) com assistência ao pré-natal, acompanhamento da puérpera e do recém-nascido, e a implantação da estratégia de vigilância do óbito infantil e o Programa de transferência de renda (Bolsa família), foram elementos fundamentais para a redução dos índices de mortalidade ao longo dos últimos anos (COSTA, 2014; SILVA et al., 2019).

Durante o período de 2010 a 2019 foram registrados 6.089 óbitos por doenças infecciosas e parasitárias menores de um ano no Nordeste.

Tabela 1 - Associação entre faixa etária e sexo de crianças que vieram a óbito por doenças infecciosas e parasitárias no Nordeste entre os anos de 2010 a 2019.

| | 0 a 6 dias | 7 a 27 dias | 28 a 364 dias | Total | % | p |
|-----------|------------|-------------|---------------|-------|------|-------|
| Masculino | 207 | 156 | 2986 | 3349 | 55,0 | |
| Feminino | 190 | 124 | 2415 | 2729 | 44,8 | 0,523 |
| Ignorado | 4 | 1 | 6 | 11 | 0,2 | |
| Total | 401 | 281 | 5407 | 6089 | 100 | |

Fonte: Ministério da Saúde -DATASUS- Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM/SUS)

De acordo com o disposto na tabela 1, pode-se observar uma predominância do sexo masculino em todas faixas etárias. A faixa etária com maior número de óbitos foi a de 28 a 364 dias (pós-neonatal), não havendo correlação entre o sexo e a faixa etária. Farhat et al. (2019), analisando a mortalidade de crianças por DIPs, encontrou uma maior suscetibilidade no sexo masculino.

Segundo Rasella et al. (2013), os óbitos infantis de 28 a 364 dias de vida, geralmente, estão associados ao desenvolvimento socioeconômico e à infraestrutura ambiental onde a criança vive, cresce e interage.

As DIPs ainda se apresentam como uma das principais causas de óbitos, entre os menores de 1 ano de idade, especialmente durante período pós-neonatal, no Brasil, com destaque para a diarreia e a pneumonia apresentam desfechos desfavoráveis nessa faixa etária (FERRARI; BERTOLOZZI, 2012).

Os agravos mais frequentes, como as doenças infecciosas intestinais e deficiências nutricionais, impactam mais o componente pós-neonatal e podem ser evitados com maior acesso a programas da ESF voltados à saúde materno e infantil,



como a terapia de reidratação oral, maior cobertura de saneamento básico e programas de inclusão social (MARTINS, 2020).

Observou-se predominância de óbitos em crianças pardas e brancas, destacando-se pardos do sexo masculino (Tabela 2).

Tabela 2- Associação entre cor e sexo de crianças que vieram a óbito por doenças infecciosas e parasitárias no Nordeste entre os anos de 2010 e 2019.

| Cor/raça | Masculino | Feminino | Ign | Total | % | P |
|-----------------|-----------|----------|-----|-------|------|---|
| Branca | 727 | 652 | 1 | 1380 | 22,6 | |
| Preta | 98 | 74 | 1 | 173 | 2,8 | |
| Amarela | 5 | 2 | | 7 | 0,1 | |
| Parda | 2073 | 1613 | 4 | 3690 | 60,7 | * |
| Indígena | 42 | 22 | 0 | 64 | 1,1 | |
| Ignorado | 404 | 366 | 5 | 775 | 12,7 | |
| Total | 3349 | 2729 | 11 | 6089 | 100 | |

Fonte: Ministério da Saúde -DATASUS- Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM/SUS)

*Inaplicabilidade do teste Qui-quadrado

Farhat et al. (2019), analisando a morbidade e a mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias em crianças de uma capital da Amazônia Ocidental, evidenciou uma predominância de óbitos em crianças pardas.

No tocante a mortalidade infantil, diversos estudos têm evidenciado maiores níveis em crianças de cor ou raça preta e parda, em comparação às brancas e amarelas (CALDAS 2017; CHOR, 2013).

Os estados da Bahia, Pernambuco e Maranhão registraram cerca de 62% dos óbitos, sendo eles respectivamente os estados com maior número de óbitos da região. Em contrapartida, Sergipe e apresentaram menores porcentagens. Contudo não houve significância estatística (Tabela 3).



Tabela 3-Associação entre o sexo de crianças com óbitos ocasionados por Doenças Infectooses e Parasitárias e suas respectivas unidades federativas no Nordeste brasileiro, entre 2010 a 2019.

| Variáveis | Masculino | Feminino | Ign | Total | % | P |
|------------------------------------|-----------|----------|-----|-------|------|---------|
| Região/Unidade da Federação | | | | | | |
| Maranhão | 566 | 514 | 1 | 1081 | 17,8 | |
| Piauí | 153 | 138 | 1 | 292 | 4,8 | |
| Ceará | 412 | 298 | 1 | 711 | 11,7 | |
| Rio Grande do Norte | 158 | 132 | 1 | 291 | 4,8 | |
| Paraíba | 124 | 128 | 1 | 253 | 4,2 | p 0,122 |
| Pernambuco | 617 | 485 | 2 | 1104 | 18,1 | |
| Alagoas | 301 | 222 | - | 523 | 8,6 | |
| Sergipe | 126 | 113 | - | 239 | 3,9 | |
| Bahia | 892 | 699 | 4 | 1595 | 26,1 | |
| Total | 3349 | 2729 | 11 | 6089 | | |

Fonte: Ministério da Saúde -DATASUS- Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM/SUS)

Estudo ecológico para testar as associações entre a mortalidade infantil por causas evitáveis no Brasil com indicadores socioeconômicos e de serviços e investimentos em saúde verificou que os municípios que compuseram os quartis com maior mortalidade infantil por causas evitáveis apresentaram também menor Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, mostrando o papel protagonista das condições socioeconômicas e de investimentos em saúde sobre a mortalidade infantil por causas evitáveis (RIBEIRO, 2009).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o período de 2010 a 2019 foram registrados 6.089 óbitos por doenças infectooses e parasitárias no Nordeste. Observou-se uma queda no número de óbitos em todas regiões do Brasil, apesar de a região nordestina apresentar um decréscimo continuou com maior número de registro de óbitos.

No tocante ao sexo, o masculino apresentou predominância. A respeito da faixa etária nota-se um predomínio da faixa de 28 a 364 dias (pós-neonatal). Em relação a etnia, a maior porcentagem dos óbitos foi de crianças pardas. Quanto a distribuição dos



óbitos na região, os estados com maior número de óbitos foram Bahia, Pernambuco e Maranhão, respectivamente.

Nesse contexto, é preciso conhecer os determinantes da mortalidade infantil no Nordeste a fim de adotar estratégias para a sua redução. Acredita-se que uma possível forma para se erradicar ou mitigar a mortalidade infantil por doenças infecciosas e parasitárias seja por meio de ações mais eficazes e conjuntas articulações intersetoriais que visem o desenvolvimento de políticas de saúde, sociais e econômicas nas áreas com maiores carências. Além disto, outra estratégia para a redução da mortalidade seria o aprimoramento das condições assistenciais através de uma educação permanente e continuada para os profissionais envolvidos nesse âmbito, a fim de aumentar o nível de saúde e diminuir o impacto social e familiar provenientes da morte.

REFERÊNCIAS

ANDRADE JÚNIOR, F.P. et al. Alternaria spp. in foods: mycotoxins, cellular damage and possible health risk. *Tchê Química*, v.15, n.30, p.19-26, 2018.

ANDRADE JÚNIOR, F.P. et al. Fatores que propiciam o desenvolvimento de *Staphylococcus aureus* em alimentos e riscos atrelados a contaminação: uma breve revisão. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, v.18, n.1, p.89-93, 2019. Disponível:<<https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/25215>>. Acesso em: 25 de fevereiro de 2021.

ANDRADE JÚNIOR, F.P.; ALVES, T.W.B.; BARBOSA, V. S. A. Ascaridíase, himenolepíase, amebíase e giardíase: uma atualização. *Educação, Ciência e Saúde*, v.7, n.1, p.234-250, 2020. Disponível em:<<http://periodicos.ces.ufcg.edu.br/periodicos/index.php/99cienciaeducacaosaudede25/article/view/204>>. Acesso em: 25 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). *Pacto pela redução da mortalidade infantil no Nordeste e Amazônia Legal: 2009-2010*. Brasília: MS; 2010. Disponível em:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pacto_reducao_mortalidade_infantil_nordeste.pdf> Acesso em 19 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Indicadores de Mortalidade. 2000. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2000/fqc01.htm>. Acesso em: 25 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Mortalidade infantil e na infância no Brasil. Saúde Brasil 2017: Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável Brasília, p.59-81, 2017. Disponível



em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2017_analise_situacao_saude_desafios_objetivos_desenvolvimento_sustentavel.pdf>
Acesso em: 19 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Portal Brasil (ONU): Brasil cumpre meta de redução da mortalidade infantil, 2015. Disponível em:<<http://www.casacivil.gov.br/central-de-conteudos/noticias/2015/setembro/onubrasil-cumpre-meta-de-reducao-da-mortalidade-infantil>> Acesso em 19 de fevereiro de 2021.

CALDAS A.D.R; SANTOS R.V.; BORGES G.M.; VALENTE J.G., PORTELA M.C., Infant mortality according to color or race based on the 2010 population census and national health information systems in Brazil. **Caderno Saúde Pública**; v.33 n.7. 2017 Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/0102-311x00046516>> Acesso em 22 de fevereiro de 2021.

CHOR D. Health inequalities in Brazil: race matters. **Caderno Saúde Pública**. 2013 v. 29, n.7, p.1272-1275. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000700002>> Acesso em 22 de fevereiro de 2021.

FARHAT, K.A; SOUZA, T.C.; MENEGETTI, D.O Morbidade e Mortalidade ocasionadas por doenças Infecciosas e parasitárias em crianças de uma capital da Amazônia Ocidental (2007 a 2017) e sua correlação com o saneamento básico. **Saúde da criança e do adolescente: epidemiologia doenças, doenças infeciosas. Stricto Sensu**, Rio Branco, ISBN: 978-65-80—802-10-9. p. 12-29, 2019. DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261109.01

FERRARI, R.A.P.; BERTOLOZZI, M.R. Postnatal mortality in Bazilian territtoy: a literature review. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n.5, p.1207-1214, 2012.

FISCHER T. K. et al. A mortalidade infantil no Brasil: série histórica entre 1994- 2004 e associação com indicadores socioeconômicos em municípios de médio e grande porte. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 40 n. 4, p. 559-566, 2007.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Índice de Desenvolvimento Humano**. 2010. Disponível em:<<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/pesquisa/37/0>> Acesso em 22 de fevereiro de 2021.

LAMARCA, G.; VETTORE, M. Tendências de mortalidade infantil e na infância no Brasil.

LOZANO, RAFAEL; NAGHAVI, MOHSEN; FOREMAN, KYLE; et all. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v.380, n. 9850, p2095–2128, 15 december 2012.

MARTINS, P. C. R.; PONTES, E. R. J. Mortalidade infantil por causas evitáveis em municípios de fronteira e não fronteira. **Caderno saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 2, p. 201-210, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-



462X2020000200201&lng=en&nrm=iso>.https://doi.org/10.1590/1414-462x202028020096. Acesso em 20 de fevereiro de 2021.

MORAES, G. F. Q. et al. A malária no período gestacional: uma revisão. **Almanque Multidisciplinar em Pesquisa**, v.7, n.2, p.204-220, 2020. Disponível em:< <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/amp/article/view/6167/0>>. Acesso em: 25 de fevereiro de 2021.

OLIVEIRA, C. M. et al. Mortalidade infantil: tendência temporal e contribuição da vigilância do óbito. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 282-290, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002016000300282&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 23 de fevereiro. 2019.

OPAS. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. Brasília, 2008. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/tabcards/livrodb/2ed/indicadores.pdf>> Acesso em 20 de fevereiro de 2021.

PÍCOLI, R. P.; CAZOLA, L. H. O.; NASCIMENTO, D. D. G. Mortalidade infantil e classificação de sua evitabilidade por cor ou raça em Mato Grosso do Sul. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v.24, n.9, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019000903315>. Acesso em: 25 fev. 2021.

RASELLA D, AQUINO R, SANTOS CAT, PAES-SOUZA R, BARRETO ML. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: a nationwide analysis of Brazilian municipalities. **Lancet**. v. 382, n.9886, p.57-64, 2013. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60715-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60715-1). PMid:23683599> Acesso em 21 de fevereiro de 2021.

Rede Interagencial de Informação para a saúde (RIPSA). **Indicadores Básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações** 2^a ed. Brasília: OPAS; 2008. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=771:indicadores-e-dados-basicos-idb-2008-brasil&Itemid=685

RIBEIRO AM, GUIMARÃES MJ, LIMA MC, SARINHO SW, COUTINHO SB. Fatores de risco para mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer. **Revista Saúde Pública**. v. 43, n.2, p.246-255, 2009. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <<http://dssbr.org/site/?p=10065&preview=true>>. Acesso em 20 de fevereiro de 2021.

SILVA, E. S. A.; PAES, N. A. Programa Bolsa Família e a redução da mortalidade infantil nos municípios do Semiárido brasileiro. **Ciência saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 623-630, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019000200623&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 19 de fevereiro de 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018242.04782017>



UNICEF. Levels & Trends in Child Mortality Estimation: Report 2017. Estimativas desenvolvidas pelo Grupo Interinstitucional das Nações Unidas para a estimativa da mortalidade infantil. **New York:** UNICEF, 2017.

VICTORA, C. G. et al. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. **The Lancet** London, [S.l], p.32-46, maio. 2011.

World Health Organization (WHO). Integrating neglected tropical diseases in global health and development Fourth WHO report on neglected tropical diseases. Genebra: WHO; 2017. Disponível em:<https://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/4th_who_ntd_report.pdf> Acesso em 21 de fevereiro de 2021.



CAPÍTULO XXX

PARÂMETROS MORFOLÓGICOS DE SUCESSO E INSUCESSO DO TRATAMENTO ENDODÔNTICO NAS LESÕES PERIAPICIAIS

Glória Maria de França ¹
Mara Luana Batista Severo ²
Caio César da Silva Barros ³
Camila Tatyanne Santos de Freitas ⁴
Hévio Freitas de Lucena ⁵
Hébel Cavalcanti Galvão ⁶

¹ Doutorado em Ciências Odontológicas, área de concentração em Patologia Oral e Estomatologia – UFRN

² Doutorado em Ciências Odontológicas, área de concentração em Patologia Oral e Estomatologia – UFRN

³ Doutorado em Ciências Odontológicas, área de concentração em Patologia Oral e Estomatologia – UFRN

⁴ Mestrado em Ciências Odontológicas, área de concentração em Patologia Oral e Estomatologia – UFRN

⁵ Biólogo, técnico em laboratório. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

⁶ Professora do Programa de Pós graduação em Ciências Odontológicas, área de concentração em Patologia

RESUMO

As Lesões periapicais crônicas são condições inflamatórias dos tecidos perirradiculares decorrentes de processos infecciosos da necrose pulpar e consequente progressão para a região apical. Trata-se de um estudo retrospectivo de 30 casos de granulomas periapicais (GPs), 30 casos de cistos radiculares (CRs) e 30 casos de cistos radiculares residuais (CRRs). No total de 90 lesões analisadas, 54,4% dos casos foram do sexo feminino, a idade média observada foi de 45 ± 15 anos. A região anterior da maxila foi a localização mais frequente nas lesões císticas, enquanto os GPs foram mais frequentes nas regiões posteriores da maxila e mandíbula (33%). Mais de 60% das lesões foram assintomáticas, sendo 40% das lesões císticas e 21,1% dos GPs. Os GPs e CRs tiveram mais corpúsculos de Russel no infiltrado inflamatório do que os CRRs ($p<0,001$). Corpos de Rushton e corpos hialinos foram mais frequentes em lesões antigas de CRs e CRRs ($p=0,15$; $p=0,55$). As imagens negativas de cristais de colesterol e as células gigantes multinucleadas foram mais frequentes nas lesões císticas CRs e CRRs ($p=0,002$; $p=0,036$). Nos CRRs foi observado leve e moderado infiltrado inflamatório predominantemente grau 1 e 2, sendo em 11 casos de CRRs com extensa área de hialinização subepitelial. O grau 3 do infiltrado inflamatório esteve presente nos GPs e CRs devido a manutenção do dente necrosado ($p<0,001$). Conclui-se que os resultados mostram os distintos achados histopatológicos encontrados nos granulomas periapicais, cistos radiculares e cistos residuais.

Palavras-chave: Morfológico. Lesões periapicais. Prognóstico.



1. INTRODUÇÃO

As lesões periapicais são condições inflamatórias crônicas dos tecidos perirradiculares consideradas sequelas diretas de processos infecciosos resultando em necrose pulpar e consequente progressão para a região apical. Essas lesões são representadas pelo granuloma periapical (GP), cisto radicular (CR) e cisto radicular residual (CRR), que juntos, correspondem mais de dois terços das lesões radiolúcidas que acometem os maxilares (KOIVISTO et al, 2012).

Tais lesões periapicais têm como etiopatogenia o processo inflamatório e necrótico da polpa dentária devido à presença de microrganismos agressores locais (SANTOS et al, 2011). Sem o tratamento adequado, a agressão gerada induz uma resposta periapical que é caracterizada pela presença de células inflamatórias e seus produtos, como citocinas, principalmente interleucina 1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que estão envolvidos nesta resposta imunoinflamatória e desempenham um importante papel na reabsorção óssea (SANTOS et al, 2011; THOMAS et al, 2011).

O GP caracteriza-se por uma massa de tecido de granulação com inflamação crônica ou subaguda no ápice de um dente não vital. Nos CRs os produtos derivados da inflamação estimulam a proliferação de restos epiteliais de Malassez, mas também pode ser epitélio crevicular, revestimento sinusal ou revestimento epitelial dos tratos fistulosos, propiciando o desenvolvimento do cisto, no qual o seu crescimento é decorrente do aumento da pressão osmótica local. Quando o tecido inflamatório periapical não é curetado no momento da remoção do elemento dentário pode originar o CRR. Com o tempo, muitos desses CRRs exibem uma redução global de tamanho e a redução espontânea pode ocorrer pela falta de estímulo inflamatório permanente (SANTOS et al, 2011; THOMAS et al, 2011).

A reação inflamatória inicial acontece após o recrutamento de neutrófilos polimorfonucleares e macrófagos. Com a progressão das lesões ocorre um processo de cronicidade das mesmas, nas quais vários subconjuntos de linfócitos T, linfócitos B e macrófagos são recrutados e ativados localmente. Nos GPs, CRs e CRRs é observado uma variação em número, proporção e distribuição das células inflamatórias. Essa variedade de células inflamatórias reflete a heterogeneidade histopatológica em diferentes



estágios de desenvolvimento, progressão da resposta inflamatória e reparo nessas lesões (BRACKS et al, 2014).

Dessa forma o objetivo do presente estudo foi realizar um estudo clínico-patológico em uma série de casos de GPs, CRs e CRRs visando identificar as diferentes características morfológicas encontradas nessas lesões associando-as aos achados encontrados na progressão da resposta inflamatória, aos achados clínicos, tratamento e prognóstico.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trinta casos de GPs, trinta casos de CRs e trinta casos de CRRs obtidos por meio dos arquivos de anatopatologia da disciplina de patologia oral do departamento de Odontologia da UFRN. Foram selecionadas lâminas coradas em hematoxilina e eosina das lesões estudadas e foram coletadas informações a respeito do sexo, idade, localização anatômica, tamanho da lesão, dados radiográficos, sintomatologia e tratamento obtidos das fichas de biópsia e os casos que tivessem informações incompletas foram excluídos do estudo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da instituição envolvendo seres humanos (Parecer: 2.756.775/2018).

Os espécimes selecionados foram examinados em lâminas de 5 μ m de espessura corados com hematoxilina e eosina, em seguida, analisados sob microscopia de luz (Olympus BX41, Olympus Japan Co., Tokyo, Japão) sob os aumentos de 40x, 100x e 400x. A intensidade do infiltrado inflamatório foi analisado sob o aumento de 400x e adaptado de acordo com os critérios de Tsai et al. (2004). Segundo metodologia proposta por tais autores, para os CRs e CRRs, foram selecionados 9 campos microscópicos divididos em conjuntos de 3 campos consecutivos começando a análise do epitélio e se extendendo profundamente até a cápsula. Foram considerados como Grau I (leve infiltrado), os espécimes cujo infiltrado inflamatório se apresentou restrito a 1/3 do campo microscópico; as lesões com células inflamatórias presentes em até 2/3 do campo microscópico foram definidas como de grau II (moderado infiltrado); e as lesões que exibiram infiltrado inflamatório em mais que 2/3 do campo microscópico, foram categorizadas como de grau III (intenso infiltrado). Ao final, foi obtido a média de cada conjunto de 3 campos e estabelecido a intensidade do infiltrado inflamatório do caso. Para os GPs, também foi adotado os critérios de Tsai et al. (2004), com a diferença de



que a análise dos campos consecutivos se iniciava no centro da lesão e se estendia profundamente pela parede de tecido conjuntivo. A espessura do revestimento epitelial dos cistos foi analisada considerando atróficos os epitélios císticos que apresentaram em sua maior extensão camada epitelial constituída por 2 a 10 camadas de células e hiperplásicos acima de 10 camadas de células. O espessamento da cápsula e da parede de tecido conjuntivo foi classificado como delgada (menor que 1,5 mm) ou espessa (maior ou igual a 1,5 mm) segundo os critérios adotados pela metodologia de Jurisic et al. (2008).

Os resultados foram analisados usando o programa IBM SPSS Statistics (versão 20.0; IBM Cop., Armonk, NY, USA) freeware. Estatísticas descritivas foram usadas para a caracterização da amostra. A distribuição da normalidade foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para determinar possíveis associações entre os parâmetros clínicos e morfológicos. Os testes não paramétricos Kruskal Wallis e Mann-Whitney foram aplicados para avaliar possíveis diferenças significativas entre os graus de infiltrado inflamatório e a correlação de Spearman foi utilizado para correlacionar o tamanho das lesões com o tamanho da cápsula ou a parede de tecido conjuntivo. O nível de significância de 95% foi considerado para todos os testes estatísticos.

2.1. Resultados

No total de 90 lesões analisadas 54,4% (n=49) dos casos corresponderam ao sexo feminino e 45,6% (n=41) dos casos corresponderam ao sexo masculino. A idade média dos casos analisados foi de 45 ± 15 anos. Quanto à localização, a região anterior da maxila foi a mais frequente nas lesões císticas, enquanto que os granulomas foram mais frequentes nas regiões posteriores da maxila e mandíbula. Como pode ser visualizado na tabela 1. A duração das lesões variava de $15,1 \pm 11,5$ meses nos GPs, $26,9 \pm 33,1$ meses nos CRs e de $24,9 \pm 48,4$ meses nos CRRs.



Tabela 1. Parâmetros clínicos, radiográficos e tratamento prévio realizado nas lesões.

| Parâmetros | GPs | CRs | CRRs | Total (%) |
|--------------------------------------|-----|-----|------|-----------|
| Localização | | | | |
| Região anterior de maxila | 9 | 18 | 14 | 41 (45,6) |
| Região posterior de maxila | 10 | 7 | 5 | 22 (24,4) |
| Região anterior de mandíbula | 1 | 2 | 3 | 6 (6,7) |
| Região posterior de mandíbula | 10 | 3 | 8 | 21 (23,3) |
| Aspectos radiográficos | | | | |
| Radiolucidez bem circunscrita | 28 | 28 | 28 | 84 (93,4) |
| Rompimento da cortical óssea | - | 2 | 2 | 4 (4,4) |
| Alargamento do ligamento periodontal | 2 | - | - | 2 (2,2) |
| Sintomatologia | | | | |
| Presente | 11 | 17 | 7 | 35 (38,9) |
| Ausente | 19 | 13 | 23 | 55 (61,1) |
| Tratamento endodôntico | | | | |
| Sim | 1 | 6 | 3 | 10 (11,1) |
| Não | 29 | 24 | 27 | 80 (88,9) |

Fonte: Autoria própria

Com relação aos aspectos radiográficos, a radiolucidez bem circunscrita foi a característica mais evidenciada em 93,3% dos casos, sendo que em 2 casos (2,2 %) apresentaram alargamento do ligamento periodontal nos GPs e em 2 casos nos CRs e 2 casos nos CRRs apresentaram rompimento da cortical óssea, perfazendo 4,4% no total. A maioria das lesões estudadas não realizaram tratamento endodôntico prévio (n=80; 88,9%), sendo que em 11,1% (n=10) das lesões realizaram tratamento endodôntico. Das lesões císticas que receberam tratamento endodôntico, 6 casos de CRs realizaram a cirurgia paraendodôntica para a remoção da lesão e nos 3 casos de CRRs o dente foi removido e em ambas as situações foi devido ao insucesso do tratamento endodôntico.

Com relação a sintomatologia, 40% (n=36) das lesões císticas e 21,1% (n=19) dos granulomas periapicais mostraram-se assintomáticos, enquanto em 11 (12,2%) casos de

GPs apresentaram sintomatologia, apesar de não existir associação significativa $p=0,82$ entre essas variáveis. A dor foi relatada associada a quadros de secreção purulenta ($n=7$) e positividade a palpação ($n=3$) nos cistos radiculares, enquanto que a dor pulsátil estava presente em 5 casos dos granulomas periapicais. Em 3 casos de cistos residuais, a dor esteve relacionada a secreção purulenta e em 4 casos a dor era relatada junta a palpação local.

As lesões que tinham o elemento dentário associado (GPs e CRs) tiveram mais corpúsculos de Russel no infiltrado inflamatório do que os CRRs e este resultado teve associação significativa ($p<0,001$). Os corpos de Rushton, os corpos hialinos e as calcificações foram mais observados nas lesões mais antigas de CRs e CRRs, porém sem associação significativa ($p=0,15$, $p=0,55$, respectivamente), como pode ser visualizado na tabela 2.

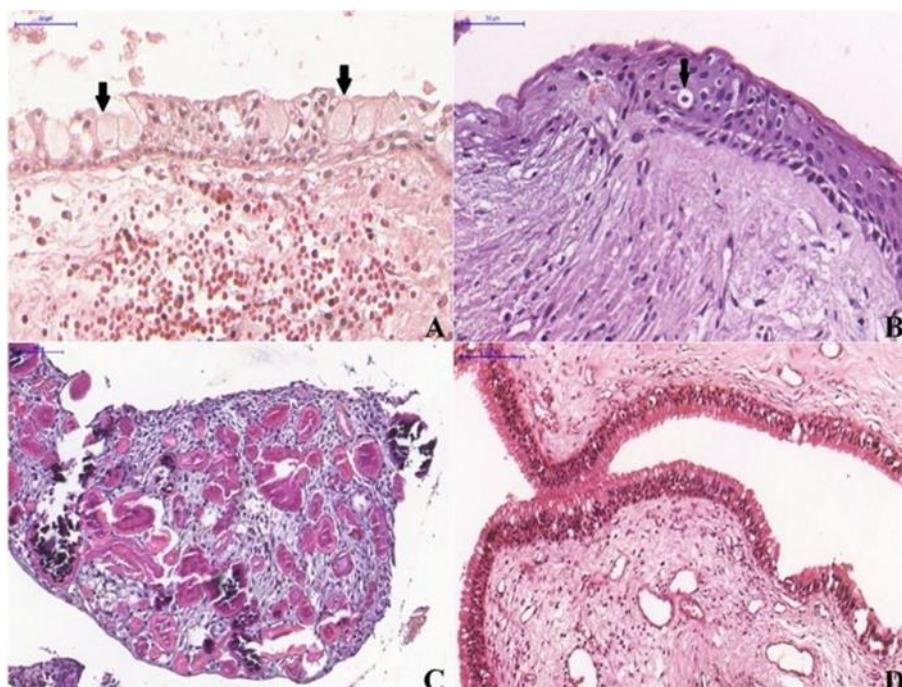
Tabela 2 Achados morfológicos, espessura epitelial e espessura da cápsula das lesões periapicais.

| Achados morfológicos | Corpúsculos de Russel | GPs | CRs | CRRs | Total | <i>p</i> valor |
|-----------------------|---------------------------------|-----|-----|------|-----------|-------------------------------|
| | | | | | | Lesões císticas vs granulomas |
| | Corpúsculos de Russel | 18 | 16 | 5 | 39 (43,3) | 0,016 ^a |
| | Corpos de Rushton | 1 | 2 | 7 | 10 (11,1) | 0,15 ^b |
| | Corpos hialinos | 1 | 2 | 6 | 9 (10,0) | 0,26 ^b |
| | Cristais de colesterol | 2 | 10 | 14 | 26 (28,8) | 0,002 ^a |
| | Células gigantes multinucleadas | 2 | 7 | 9 | 18 (20,0) | 0,036 ^a |
| | Macrófagos espumosos | 7 | 6 | - | 13 (14,4) | 0,11 ^b |
| | Células claras | - | - | 3 | 3 (3,33) | 0,54 ^b |
| | Células mucosas | - | - | 6 | 6 (6,67) | 0,17 ^b |
| | Hialinização | - | - | 11 | 11 (12,2) | 0,007 ^b |
| Espessura do epitélio | Hiperplásico | - | 13 | 10 | 23 (38,3) | 0,42 ^a |
| Parede/cápsula | Atrófico | - | 17 | 20 | 37(61,7) | |
| | Espessa | 20 | 19 | 15 | 54 (60,0) | 0,36 ^a |
| | Delgada | 10 | 11 | 15 | 36 (40,0) | |

Fonte: autoria própria. Legenda: ^aQui-quadrado; ^bTeste Exato de Fisher.

Com relação as imagens negativas de cristais de colesterol e as células gigantes multinucleadas, ambas foram mais frequentes nas lesões císticas do que nos granulomas, tendo associação significativa ($p=0,002$, $p=0,036$, respectivamente). Foi observado que a maioria das lesões positivas para cristais de colesterol encontravam-se células gigantes multinucleadas em associação ($p<0,001$) Figura 1.

Figura 1 Achados morfológicos das lesões císticas periapicais.

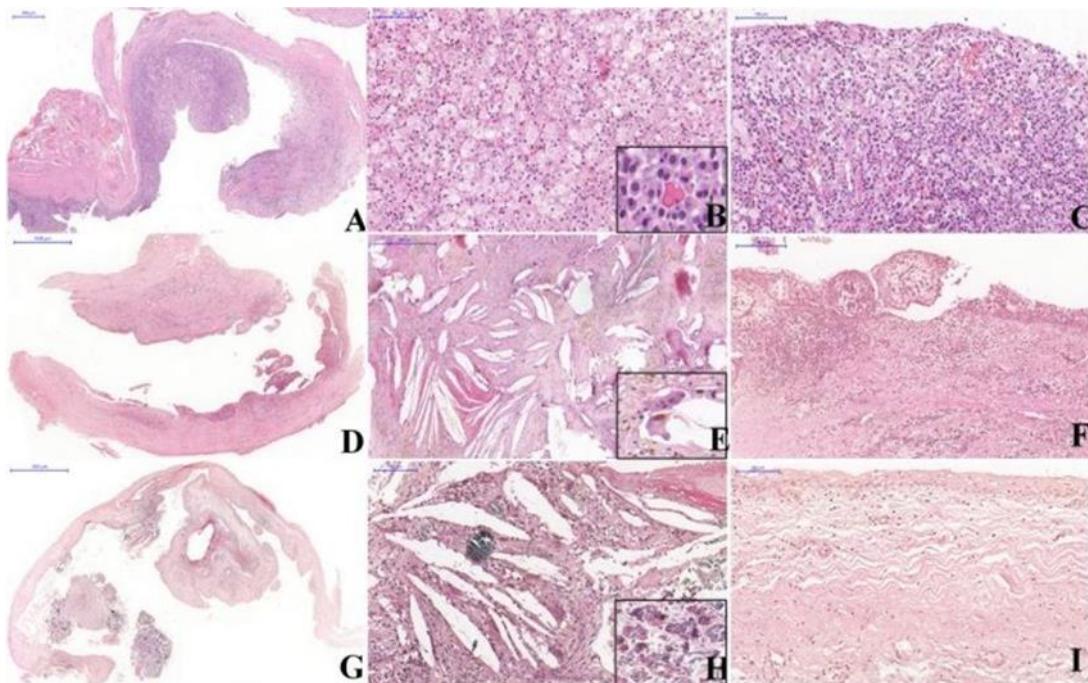


Fonte: Autoria própria. Legenda: A, presença de células mucosas (setas) no cisto radicular residual (50 μ m). B, célula clara no epitélio cístico escamoso estratificado (seta) do cisto radicular residual (50 μ m). C, presença de corpúsculos de Rushton e calcificações no cisto radicular (100 μ m). D, o epitélio cilíndrico laminado ciliado também pode revestir os cistos radiculares (100 μ m).

Em relação a espessura do epitélio cístico, em 61,7% dos casos de CRs e CRRs estudados foi observado atrofia. Além disso, notou-se a presença de epitélio cilíndrico ciliado em um caso de cisto radicular. Com relação ao tamanho, as lesões císticas e com maior tempo de duração apresentaram tamanhos maiores do que os granulomas com diferença estatisticamente significativa (mediana= 2,0cm, $p<0,001$). Foi observado que o tamanho médio da cápsula do GP ($1,74\pm0,61$ mm) e do CR ($1,74\pm0,83$ mm) apresentaram tamanhos maiores quando comparados com os casos de CRRs ($1,47\pm0,67$ mm). Ao correlacionar o tamanho da lesão com o tamanho da cápsula, foi observado uma fraca correlação, porém não significativa ($r_s = -0,13$, $p = 0,20$) Ou seja,

quanto maior o tamanho da lesão menor o tamanho da cápsula a ser observado (Figura 2).

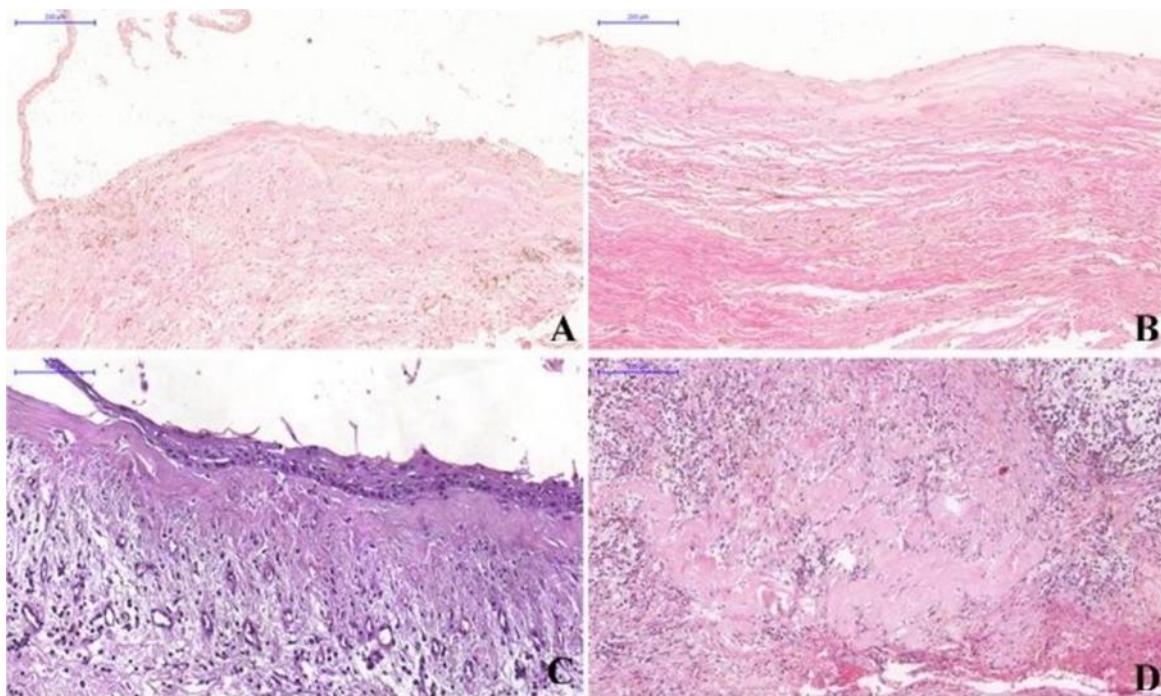
Figura 2 Achados morfológicos das lesões periapicais



Fonte: Autoria própria. Legenda: A, granuloma peripical com presença de cápsula espessa (500 μ m). B, reação de granulação apresentando macrófagos espumosos e corpúsculos de Russel no granuloma peripical (100 μ m). C, infiltrado inflamatório intenso (grau 3) em granuloma peripical (100 μ m). D, cisto radicular apresentando cápsula espessa (1000 μ m). E, imagens negativas de fissuras de colesterol e células gigantes multinucleadas nos cistos radiculares (500 μ m). F, infiltrado inflamatório subepitelial intenso (grau 3) e projeções aciformes do epitélio do cisto radicular (grau 1) (200 μ m). G, cisto radicular residual extenso apresentando grande lúmen e cápsula delgada (2000 μ m). H, imagens negativas de fissuras de colesterol com calcificações no cisto radicular residual (100 μ m). I, infiltrado inflamatório leve (grau 1) no cisto radicular residual (100 μ m).

Nas lesões mais antigas de CRRs podia ser encontrado os mesmos achados morfológicos dos CRs, porém com leve infiltrado inflamatório predominantemente grau 1. Além disso, foi observado extensa área de hialinização subepitelial em 11 casos de CRRs, como pode ser observado na figura 3.

Figura 3 Achados morfológicos das lesões periapicais



Fonte: Autoria própria. Legenda: (A, B) Mesmo caso com hialinização subepitelial e cápsula espessa de tecido conjuntivo com grau 1 de infiltrado inflamatório em cisto radicular residual (200 μ m); C) caso apresentando hialinização subepitelial e grau 2 de infiltrado inflamatório em cisto radicular residual (100 μ m) D) Hialinização e grau 3 de infiltrado inflamatório em cisto radicular (200 μ m).

A análise do infiltrado inflamatório demonstrou que o grau 3 estava mais presente nas lesões de GPs e CRs devido a manutenção do dente necrosado, este resultado teve diferença estatisticamente significativa entre as lesões ($p<0,001$), enquanto que nos CRRs o grau 2 foi o mais frequente, como pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3. Lesões de origem inflamatória e sua relação com a intensidade do infiltrado inflamatório

| Lesões | Grau 1 | Grau 2 | Grau 3 | Mediana | p |
|------------|------------|----------|-----------|---------------|-------------|
| Granulomas | - | 2 (6,7) | 28 (93,3) | 1,0 (1,0-1,0) | $p<0,001^*$ |
| CRs | 1 (3,3) | 7 (23,3) | 22 (73,3) | 1,0 (1,0-2,0) | |
| CRRs | 10 (33,3%) | 12 (40%) | 8 (26,7%) | 2,0 (1,0-3,0) | |

Fonte: autoria própria. Legenda: *Teste Kruskal-Wallis, GPs vs CRs $p = 0,037$, CRs vs CRRs $p<0,001$ e GPs vs CRRs $p<0,001$ teste Mann-Whitney.



2.2. Discussão

De acordo com estudos prévios, dentre as lesões periapicais o GP é o mais frequente, representando cerca de 65.1% dos casos, seguida pelo CR e pelo CRR (BECCONSALL-RYAN et al., 2010; LIN et al., 2010, SLUTZKY-GOLDBERG et al., 2013). O gênero feminino é discretamente mais afetado (LIN et al., 2010; SOUZA et al., 2010; SARMIENTO et al., 2017) com idade média próxima aos 44 anos (BECCONSALL-RYAN et al., 2010; LIN et al., 2010), corroborando os resultados encontrados no presente estudo. No que diz respeito a localização anatômica, foi observado que a maxila foi a mais acometida, particularmente na região anterior (45.6%), seguida pela região posterior (24.4%), dado esse semelhante a outros estudos os quais mostraram que a maxila é o osso gnátilo mais acometido (BECCONSALL-RYAN et al., 2010; LIN et al., 2010; SOUZA et al., 2010; KOIVISTO et al., 2012; SARMIENTO et al., 2017)

No presente estudo, observou-se predominância do epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado nos CR e CRR, onde na maioria dos casos o epitélio se apresentou atrófico (61.7%). Este achado enfatiza a influência dos processos de proliferação e apoptose na caracterização da espessura do epitélio cístico. A apoptose é um mecanismo de morte celular programada, a qual é controlada por meio do equilíbrio entre proteínas antiapoptóticas (BCL-2) e pró-apoptóticas (BAX) (GALLUZZI et al., 2018). Soluk Tekkesin et al. (2012) compararam a imunoexpressão de marcadores apoptóticos entre as lesões odontogênicas notando que, em lesões císticas, há presença de um microambiente pró-apoptótico no epitélio, ocorrendo baixa imunoexpressão de BCL-2 e alta de BAX em ambas as regiões. Além disso, outros estudos mostram que outras proteínas da cascata da apoptose, como a TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) e a caspase-3 estão presentes no epitélio e que estão relacionadas à presença de atrofia ou hiperplasia nessa região (SANTOS et al., 2011; LORETO et al., 2013; BERNARDI et al., 2015).

Adicionalmente, Loreto et al. (2013) relatam que a expressão das moléculas pró-apoptóticas no epitélio cístico indica o envolvimento desse processo na formação de cavidades císticas nos GPs, sugerindo que os mecanismos de sustentação e crescimento dos cistos periapicais são complexos e envolve uma interação entre o epitélio e o tecido conjuntivo. Além disso, a expressão da proteína BAX tanto no revestimento epitelial



quanto na cápsula cística pode estar relacionada ao comportamento clínico não agressivo dessas lesões (SOLUK TEKKESIN et al., 2012; LORETO et al., 2013; BERNARDI et al., 2015).

Como observado na presente pesquisa, um caso de CR exibiu epitélio cilíndrico ciliado e que em seis casos de CRRs houve presença de células mucosas, achados esses semelhantes aos encontrados por Santos et al. (2011), que relatam que essas características nos CRs e CRRs podem ser atribuídas à uma possível metaplasia do epitélio pavimentoso estratificado, o qual pode ser estimulado à sofrer este processo pela inflamação presente na cápsula, como também pelas proteínas presentes no fluido presente na cavidade cística.

Macrófagos são células envolvidas na resposta inata e adquirida das lesões periapicais, essas células podem dar origem a células gigantes multinucleadas (CGMs) através da fusão célula-célula, as quais contribuem para a remoção de substâncias orgânicas e inorgânicas dos tecidos (SANTOS et al. 2011; MILDE et al., 2015). Nos casos analisados, apenas GPs e CRs exibiram macrófagos espumosos, principalmente quando expostos à cristais de colesterol, secretam citocinas como IL-1 e 6, TNF- α e interferons, as quais promovem a inflamação e reabsorção óssea podendo assim contribuir para a progressão do GPs e subsequente formação dos CRs (NAIR, 2004; THOMAS et al. 2011; MANTOVANI et al., 2012; SLUTZKY-GOLDBERG et al., 2013; YANG et al., 2018). Por sua vez, as CGMs foram mais frequentes nos CRs e CRRs, esse fato pode estar associado a uma maior quantidade de cristais de colesterol em ambas as lesões, visto que essas células geralmente são encontradas ao redor desses cristais, entretanto, muitas vezes as CGMs são incapazes de fagocitar o colesterol cristalizado, acredita-se que isso ocorra pela falta de enzimas que seja capaz de degradar o colesterol como também devido ao grande tamanho desses cristais (NAIR, 2004; LIN et al., 2010; SLUTZKY-GOLDBERG et al., 2013).

No que diz respeito aos cristais de colesterol, essas estruturas foram vistas em 28,8% dos casos, corroborando o que é relatado por Lin et al. (2010), Slutz-Goldberg et al. (2013) e Chen et al. (2018), os quais afirmam que os cristais de colesterol são frequentemente encontrados em lesões periapicais, apresentando uma incidência de 18% a 44%. Esses cristais podem se originar da cristalização de lipídios provenientes do plasma sanguíneo ou a partir da produção de metabólitos locais no tecido de granulação



da capsula cística e da fagocitose das membranas celulares de células mortas (NAIR, 2004; LIN et al., 2010; SANTOS et al., 2011; CHEN et al. 2018). A maior quantidade de cristais de colesterol, e consequentemente de macrófagos e CGMs, parece estar associada a lesões mais agressivas, assim como com uma maior taxa de insucesso nos tratamentos endodônticos convencionais (NAIR, 2004; SANTOS et al. 2011; SLUTZKY-GOLDBERG et al., 2013). Dos 6 casos de insucesso com o tratamento endodôntico dos CRs, 3 apresentavam imagens negativas de cristais de colesterol e células gigantes multinucleadas e dos 3 casos de insucesso com o tratamento endodôntico nos CRRs, 2 casos apresentavam cristais de colesterol e CGMs.

Os corpos hialinos foram observados em 10% dos casos avaliados, também apresentando uma maior frequência nos CRRs. Embora seja uma característica microscópica comuns em lesões periapicais, essas estruturas exibem uma frequência muito baixa (HENRIQUES et al., 2013). Acredita-se que a sua origem se dá por meio da implantação de algum corpo estranho, na maioria das vezes partículas de origem vegetal, e que o grau de inflamação pode influenciar na presença dessas estruturas em seus diferentes estágios de desenvolvimento (HENRIQUES et al., 2013).

Por sua vez, os corpúsculos de Rushton foram identificados em 11.1% da nossa amostra, sendo mais frequentes nos cistos residuais. Essas estruturas são encontradas em cistos odontogênicos, particularmente no cisto radicular, onde a sua incidência em lesões císticas periapicais varia de 2.6% a 10.3% (SANTOS et al., 2011; SARODE et al., 2016). Eles são encontrados na superfície ou no interior do epitélio cístico, apresentando-se como um material amorfou formando lamelas concêntricas (SARODE et al., 2016). A origem dos corpúsculos de Rushton ainda não é bem esclarecida, todavia, acredita-se que ele é constituído por uma substância amorfa secretada pelo epitélio odontogênico, na superfície de materiais particulados como restos celulares ou cristais de colesterol, e que posteriormente sofre calcificação (SANTOS et al., 2011; SARODE et al., 2016).

O desenvolvimento de GPs e CRs é um processo biologicamente complexo que é modulado por vários mediadores inflamatórios, essas lesões surgem em resposta a uma estimulação causada por microrganismos, onde a persistência desses estímulos inflamatórios resulta na reabsorção do tecido ósseo, o qual é substituído por tecido de granulação contendo macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Essas células são



responsáveis por secretar várias citocinas que estão envolvidas no desenvolvimento e manutenção do processo inflamatório crônico e na modulação da resposta inflamatória (BRANCKS et al. 2014; BRITO et al. 2018; YANG et al., 2018).

Os nossos resultados mostram uma predominância de intenso infiltrado inflamatório (grau 3) nos GPs e CRs, seguido pelo moderado (grau 2), enquanto que nos CRRs o grau 2 foi o mais frequente. Esse dado vai contra os achados de Lin et al. (2010) e Chen et al. (2018) que encontraram uma maior frequência de moderado infiltrado inflamatório, entretanto é importante enfatizar que a proporção e distribuição das células inflamatórias diferem entre essas lesões, retratando a heterogeneidade desse aspecto nos diferentes estágios de desenvolvimento, progressão e reparo das lesões periapicais (BRANCKS et al. 2014).

O infiltrado inflamatório grau 2 e 3 observados na nossa amostra justifica a presença de corpúsculos de Russell em meio a cápsula cística, uma vez que eles são formados pelo acúmulo de imunoglobulinas no retículo endoplasmático dos plasmócitos (SANTOS et al. 2011). Também observamos que 61,1% dos casos apresentaram ausência de sintomatologia, esse fato pode estar relacionado à secreção do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) pelos macrófagos e por outras células inflamatórias, visto que já foi demonstrado que a alta expressão dessa citocina está relacionada a lesões assintomáticas (GAZIVODA et al., 2009). Além disso, a maioria dos casos exibiram imagem radiolúcida bem circunscrita, assim sugerimos que este fato possa estar relacionado à secreção do TNF- α , pois essa citocina estimula a reabsorção óssea (GRAUNAITE et al., 2012; MANTOVANI et al., 2012). Além disso, Jurisic et al. (2008) relatam que o TNF- α também age na capsula cística promovendo o aumento da sua espessura, o que pode explicar o fato de que em 60% dos casos analisados apresentaram cápsula espessa.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados clínicos e radiográficos das lesões analisadas concordam com os achados comumente relatados na literatura. Além disso, dentro da limitação na obtenção de dados de acompanhamento, os resultados mostram os distintos achados histopatológicos encontrados nos granulomas periapicais, cistos radiculares e cistos residuais.



AGRADECIMENTOS

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

- BECCONSALL-RYAN, K.; TONG, D.; LOVE, R.M. Radiolucent inflammatory jaw lesions: a twenty-year analysis. **International Endodontics Journal**, v. 43, p. 859-865, 2010.
- LIN, H.P.; CHEN, H.M.; YU, C.H. et al. Clinicopathological study of 252 jaw bone periapical lesions from a private pathology laboratory. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 109, p. 810-818, 2010.
- SLUTZKY-GOLDBERG, I.; BAEV, V.; VOLKOV, A. et al. Incidence of cholesterol in periapical biopsies among adolescent and elderly patients. **Journal of Endodontics**, v. 39, p. 1477-1480, 2013.
- SOUZA, L.B.; GORDÓN-NÚÑEZ, M.A.; NONAKA, C.F.W. et al. Odontogenic cysts: Demographic profile in a Brazilian population over a 38-year period. **Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal**, v. 15, p. 583-590, 2010.
- SARMIENTO, L.V.; ROBERTSON, J.P.; OCAMPO, A.M. et al. Prevalence and distribution of odontogenic cysts in a Mexican sample. A 753 cases study. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 9, p. 531-538, 2017.
- KOIVISTO, T.; BOWLES, W.R.; ROHRER, M. Frequency and distribution of radiolucent jaw lesions: a retrospective analysis of 9723 cases. **Journal of Endodontics**, v. 38, p. 729–732, 2012.
- GALLUZZI, L.; VITALE, I.; AARONSON, S.A. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. **Cell Death and Differentiation**, v. 25, p. 486-541, 2018.
- SOLUK TEKKESIN M.; MUTLU, S.; OLGAÇ, V. Expression of bax, bccl-2 and Ki-67 in odontogenic keratocysts (Keratocystic Odontogenic Tumor) in Comparison with Ameloblastomas and Radicular Cysts. **Turk Patoloji Dergisi**, v. 28, p. 49-55, 2012.
- SANTOS, L.C.S.; BÔAS, D.S.V.; OLIVEIRA, G.Q.V. et al. Histopathological study of radicular cysts diagnosed in a Brazilia population. **Brazilian Dental Journal**, v. 22, p. 449-454, 2011.
- LORETO, C.; GALANTI, C.; LEONARDI, R. et al. Possible role of apoptosis in the pathogenesis and clinical evolution of radicular cyst: an immunohistochemical study. **International Endodontics Journal**, v. 46, p. 642-648, 2013.



- BERNARDI, L.; VISIONI, F.; NÖR, C. et al. Radicular cyst: Na update of the biological factors related to lining epithelium. **Journal of Endodontics**, v. 41, p. 1951-1961, 2015.
- MILDE, R.; RITTER, J.; TENNENT, G.A. et al. Multinucleated giant cells are specialized for complement-mediated phagocytosis and large target destruction. **Cell Reports**, v. 13, p. 1937-1948, 2015.
- NAIR, P.N. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v. 15, p. 348-381, 2004.
- THOMAS, M.V.; PULEO, D.A. Infection, inflammation and bone regeneration: a paradoxical relationship. **Journal of Dental Research**, v. 90, p. 1052-1061, 2011.
- MANTOVANI, A.; BISWAS, S.K.; GALDIERO, M.R. et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling. **Journal of Pathology**, v. 229, p. 176-185, 2013.
- YANG, N.Y.; ZHOU, Y.; ZHAO, H.Y. et al. Increased interleukin 1 α and interleukin 1 β expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth. **BMC Oral Health**, v. 18, p. 124, 2018.
- CHEN, J.H.; TSENG, C.H.; WANG, W.C. et al. Clinicopathological analysis of 232 radicular cysts of the jawbone in a population of southern Taiwanese patients. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 34, p. 249-254, 2018.
- HENRIQUES, A.C.G.; PEREIRA, J.S.; NONAKA, C.F.W. et al. Analysis of the frequency and nature of hyaline ring granulomas in inflammatory odontogenic cysts. **International Endodontics Journal**, v. 46, p. 20-29, 2013.
- SARODE, G.S.; SARODE, S.C.; TUPKARI, J.V. et al. Pathogenesis of Rushton bodies: A novel hypothesis. **Medical Hypotheses**, v. 93, p. 166-169, 2016.
- BRANCKS, I.V.; ARMADA, L.; GONÇALVES, L.S. et al. Distribution of Mast Cells and Macrophages and Expression of Interleukin-6 in Periapical Cysts. **Journal of Endodontics**, v. 40, p. 63-68, 2014.
- BRITO, L.N.S.; ALMEIDA, M.M.R.L.; SOUZA, L.B. et al. Immunohistochemical analysis of galectins-1, -3, and -7 in periapical granulomas, radicular cysts, and residual radicular cysts. **Journal of Endodontics**, v. 44, p. 728-733, 2018.
- GAZIDOVA, D.; DZOPALIC, T.; BOZIC, B. et al. Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 38, p. 605-611, 2009.
- GRAUNAITE, I.; LODIENE, G.; MACIULSKIENE, V. Pathogenesis of apical periodontitis: A literature review. **Journal of Oral and Maxillofacial Research**, v. 2, p. 1, 2012.
- JURISIC, V.; TERZIC, T.; COLIC, C. et al. The concentration of TNF-alpha correlate with number of inflammatory cells and degree of vascularization in radicular cysts. **Oral Disease**, v. 14, p. 600-605, 2008.



KOIVISTO, T.; BOWLES, W.R.; ROHRER, M. Frequency and distribution of radiolucent jaw lesions: a retrospective analysis of 9723 cases. **Journal of Endodontics**, v. 38, p. 729-732, 2012.

THOMAS, M.V.; PULEO, D.A. Infection, inflammation and bone regeneration: a paradoxical relationship. **Journal of Dental Research**, v. 90, p. 1052–1061, 2011.

TSAI, C.; WENG, S.; YANG, L. et al. Immunohistochemical localization of tissue-type plasminogen activator and type I plasminogen activator inhibitor in radicular cysts. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 33, p. 156-61, 2004.

DOENÇAS INFECIOSAS E PARASITÁRIAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

VOLUME II

