



ATUALIDADES EM PARASITOLOGIA HUMANA

ORGANIZADORAS
Denise Barguil Nepomuceno
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur



AMPLLA
EDITORA



ATUALIDADES EM PARASITOLOGIA HUMANA

ORGANIZADORAS
Denise Barguil Nepomuceno
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur



AMPLLA
EDITORA



2022 - Editora Ampla

Copyright © Editora Ampla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Higor Costa de Brito

Atualidades em parasitologia humana 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 Ampla. 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 Ampla.

ISBN: 978-65-5381-023-5

DOI: 10.51859/ampla.aph2135-0

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil
contato@amplaeditora.com.br
www.amplaeditora.com.br



2022

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
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia
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
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande
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
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henriques 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
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodrê 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 Eufrazio – 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 do Amazonas
Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
Michele Antunes – Universidade Feevale
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
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
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia
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 Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Sabryna 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 R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus
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



2022 - Editora Ampla

Copyright © Editora Ampla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Higor Costa de Brito

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Atualidades em parasitologia humana [livro eletrônico] /
organização Denise Barguil Nepomuceno, Tatiana Paschoalette
Rodrigues Bachur. -- Campina Grande : Editora Ampla, 2022.
123 p.

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5381-023-5

1. Parasitologia. 2. Entomologia. 3. Protozoologia.
4. Helmintologia. I. Nepomuceno, Denise Barguil.
II. Bachur, Tatiana Paschoalette Rodrigues. III. Título.

CDD-616.96

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213
(SC Assessoria Editorial, SP, Brasil)

Índices para catálogo sistemático:

1. Parasitologia 616.96

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil
contato@amplaeditora.com.br
www.amplaeditora.com.br



2022

PREFÁCIO

Se considerarmos a Parasitologia um universo, Entomologia, Protozoologia, e Helmintologia seriam os seus três principais planetas. Neles encontramos os mais diversos organismos, e mesmo os que parecem mais simples à primeira vista podem na verdade ser os mais letais.

Conhecer os objetos de estudo da Parasitologia permite entender como se dá a dinâmica entre agentes infecciosos, vetores, e doenças, e buscar compreender como eles evoluíram junto à sociedade humana, tornando-se quase uma parte indissociável desta. É na Parasitologia Humana onde encontramos os agentes etiológicos de várias das doenças tropicais negligenciadas, e também é nela onde estão agrupados alguns dos animais considerados os mais letais do mundo: os mosquitos, assim designados especialmente por serem os atores principais da transmissão de alguns dos principais agentes infecciosos que afetam a humanidade.

Os problemas são antigos, mas as tentativas de solucioná-los estão em incansável atualização. Afinal, não é possível solucionar um problema insistindo em algo que ao longo dos anos perdeu sua eficácia ou que sucessivamente não produza resultados satisfatórios. Assim, mesmo com todos os desafios frequentemente impostos ao “fazer ciência”, as pesquisas em Parasitologia tornam-se cada vez mais refinadas, e mostram que sim, é necessário seguir em frente, é necessário persistir.

Portanto, a obra “Atualidades em Parasitologia Humana” foi idealizada na perspectiva de reunir estudos que contemplem a ciência, tecnologia e inovação em Parasitologia e que possam não só aprofundar os nossos conhecimentos, mas também gerar ideias e promover debates.

Obrigada, e boa leitura!

Denise Barguil Nepomuceno

*Professora no Centro de Formação em Saúde da Universidade Federal do Sul da Bahia
Doutora em Parasitologia pela Universidade Federal de Minas Gerais
Mestre em Parasitologia pela Universidade Federal de Minas Gerais
Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAP*

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - <i>PEDICULUS HUMANUS CORPORIS</i> E <i>RICKETTSIA PROWAZEKII</i>: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O TIFO EPIDÊMICO.....	8
CAPÍTULO II - ESTRATÉGIAS DE CONTROLE VETORIAL SOB A PERSPECTIVA DO USO DE PRODUTOS NATURAIS	20
CAPÍTULO III - EFICÁCIA DE REPELENTE CONTRA O MOSQUITO <i>Aedes aegypti</i>: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	32
CAPÍTULO IV - VIAS DE RESISTÊNCIA DO MOSQUITO <i>Aedes aegypti</i> A INSETICIDAS.....	49
CAPÍTULO V - ANÁLISE PROTEÔMICA SALIVAR DE <i>Aedes aegypti</i>: UMA REVISÃO.....	66
CAPÍTULO VI - USO DA TERAPIA LARVAL NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS DE PÉ DIABÉTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	74
CAPÍTULO VII - ESQUISTOSSOMOSE: AVANÇOS E PANORAMA DO BRASIL	88
CAPÍTULO VIII - VARIZES ESOFÁGICAS E GÁSTRICAS EM PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE :UMA REVISÃO DA LITERATURA	102
CAPÍTULO IX - PRESENÇA DE PARASITAS E MATÉRIAS ESTRANHAS EM FRUTAS E HORTALIÇAS DE LANCHES COMERCIALIZADOS EM DIFERENTES LANCHONETES NA CIDADE DE BELÉM-PARÁ	113

PEDICULUS HUMANUS CORPORIS E RICKETTSIA PROWAZEKII: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O TIFO EPIDÊMICO

PEDICULUS HUMANUS CORPORIS AND RICKETTSIA PROWAZEKII: LITERATURE REVIEW ON EPIDEMIC TYPHUS

DOI: 10.51859/AMPLLA.APH2135-1

Carlos Germano Bringel Ferreira¹
Affonso Henrique Sobreira Xavier¹
Ana Carolina Nogueira Rocha Lima¹
Ana El Ingre Verçosa de Lima¹
Caio Pessoa Cruz¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

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

² Professora Doutora do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

RESUMO

As rickettsioses são infecções que acometem o homem e outros animais causadas por bactérias transmitidas por artrópodes que desempenham o papel de vetores. Nesse contexto, destaca-se o vetor *Pediculus humanus corporis* e o tifo epidêmico, rickettsiose que representa importante ameaça para a saúde pública mundial, sobretudo pela persistência de condições sanitárias precárias e acometimento humano. O presente estudo teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica com enfoque na transmissão da *Rickettsia prowazekii* por *Pediculus humanus corporis*, o piolho do corpo humano, as características do vetor e da doença, sendo os resultados da pesquisa apresentados aqui como uma revisão narrativa de literatura. O piolho do corpo humano é um inseto hemimetábolo e hematófago que parasita o homem, atuando como vetor para a bactéria *R. prowazeki*, agente etiológico do tifo epidêmico em humanos, rickettsioses de importante relevância, sanitária cuja ocorrência está associada a condições favoráveis à proliferação do vetor. O inseto se infecta ao alimentar-se do sangue de um indivíduo portador da *R. prowazeki*. A infecção humana manifesta-se por sinais e sintomas que podem ser severos, cursando com alta mortalidade, apontando a necessidade de medidas profiláticas rigorosas voltadas à contenção da proliferação do vetor. Portanto, o conhecimento sobre as características e biologia do *P. humanus corporis* é importante para a adoção de medidas apropriadas de prevenção do tifo endêmico. Também é de suma importância o manejo e a conduta adequada para com os enfermos, fontes de infecção para o vetor, a fim de conter o ciclo de transmissão da doença.

Palavras-chave: *Rickettsia prowazekii*. *Pediculus humanus corporis*. Tifo epidêmico.

ABSTRACT

Rickettsiosis are infections that affect humans and other animals caused by bacteria transmitted by arthropods that play the role of vectors. In this context, the vector *Pediculus humanus corporis* and epidemic typhus, a rickettsiosis that represents an important threat to world public health, stand out, especially due to the persistence of precarious sanitary conditions and human involvement. The present study aimed to carry out a bibliographic research focusing on the transmission of *Rickettsia prowazekii* by *Pediculus humanus corporis*, the human body louse, the characteristics of the vector and the disease, and the research results are presented here as a narrative literature review. The human body louse is a hemimetabolous and hematophagous insect that parasitizes humans, acting as a vector for the bacterium *R. prowazeki*, the etiological agent of epidemic typhus in humans, rickettsiosis of important sanitary relevance whose occurrence is associated with favorable conditions for proliferation of vector. The insect becomes infected by feeding on the blood of an individual carrying *R. prowazeki*. Human infection is manifested by signs and symptoms that can be severe, with high mortality, indicating the need for rigorous prophylactic measures aimed at containing the proliferation of the vector. Therefore, knowledge about the characteristics and biology of *P. humanus corporis* is important for the adoption of appropriate measures to prevent endemic typhus. It is also of paramount importance to manage and conduct adequate treatment with the sick, sources of infection for the vector, in order to contain the cycle of transmission of the disease.

Keywords: *Rickettsia prowazekii*. *Pediculus humanus corporis*. Epidemic typhus.



1. INTRODUÇÃO

As Rickettsias são bacilos Gram negativos e parasitos intracelulares obrigatórios, que foram primeiramente descritos como “bacilo da febre maculosa das montanhas rochosas” pelo pesquisador H. T. Ricketts (RODINO, 2019). Estas bactérias foram inicialmente classificadas como grandes vírus por conta de suas estruturas peculiares, impossibilidade de isolamento em meio de cultura artificial, ausência de complexos enzimáticos completos e, também, pelo fato de serem obrigatoriamente parasitos intracelulares (GURGEL *et al.*, 2009). Porém, atualmente, já são descritos alguns processos de isolamento das espécies de Rickettsias em meios de cultura artificiais (TELLO-MARTIN *et al.*, 2018).

A família taxonômica das Rickettsias é dividida em dois grandes grupos principais, de acordo com suas proteínas de membrana: o grupo do tifo e o grupo da febre maculosa. O grupo do tifo inclui alguns organismos como *R. prowazekii* (tifo endêmico) e *R. typhi* (tifo murino), enquanto o grupo da febre maculosa inclui *R. rickettsia* e *R. felis*, dentre outras espécies (TELLO-MARTIN *et al.*, 2018).

As rickettsioses são infecções causadas pelas Rickettsias e ocorrem em surtos, com uma alta relação caso/letalidade (GURGEL *et al.*, 2009). São, primariamente, transmitidas por artrópodes, através da picada do vetor infectado; porém, também é possível a transmissão através da transfusão sanguínea e contaminação com aerossol (RODINO, 2019; TELLO-MARTIN *et al.*, 2018).

A transmissão da *Rickettsia prowazekii* está associada à infecção do piolho do corpo humano, o *Pediculus humanus corporis* (ANGELAKIS; BECHAH; RAOULT, 2018). Diferentemente do que ocorre com outras espécies de Rickettsias, o vetor de *R. prowazekii* não funciona como um reservatório, uma vez que a infecção pela bactéria é letal para o piolho. Deste modo, em muitas regiões do planeta, o ser humano é a principal fonte de infecção (RODINO, 2019).

Dentre os artrópodes, são descritas duas espécies de piolhos, notadamente conhecidas por parasitar seres humanos, sendo considerados como ectoparasitos, o *Pediculus humanus* e o *Pthirus pubis*. Os piolhos humanos são insetos hemimetábolos que pertencem à ordem Phthiraptera. O *Pediculus humanus* é um ectoparásita hematófago exclusivo de seres humanos que apresenta dois ecótipos, o piolho da



cabeça (*P. humanus capitis*) e o piolho do corpo (*Pediculus humanus corporis*). Esses dois ecótipos apresentam morfologia semelhante, mas diferem quanto aos padrões alimentares e quanto ao nicho ecológico (AMANZOUGAGHENE *et al.*, 2019).

O *Pediculus humanus corporis* atua como vetor da bactéria *Rickettsia prowazekii*, causadora do tifo epidêmico. Essa doença é conhecida por sua alta mortalidade, representando importante ameaça para a saúde pública mundial devido à persistência de condições sanitárias precárias em alguns locais do mundo, condições estas associadas à proliferação do vetor (ANGELAKIS, BECHAH e RAOULT, 2018; GURGEL *et al.*, 2009; BECHAH *et al.*, 2008).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo demonstrar de que forma ocorre a transmissão da bactéria *Rickettsia prowazekii* e do tifo epidêmico pelo seu principal vetor, o piolho do corpo humano (*Pediculus humanus corporis*). O trabalho enfoca, portanto, nas características do vetor, exibindo seus aspectos morfológicos, hábitat, ciclo biológico, infecção e transmissão do patógeno, assim como destaca aspectos da infecção, sua sintomatologia, os métodos diagnósticos e a conduta terapêutica.

2. METODOLOGIA

Este trabalho é resultante de uma pesquisa bibliográfica realizada entre os meses de janeiro e fevereiro de 2022, apresentada na forma de revisão de literatura construída a partir de artigos científicos relacionados ao tema em questão.

Foram realizadas buscas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE, PUBMED e SCIENCE DIRECT, via Portal Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Portal de Periódicos CAPES), com acesso via Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), através do uso dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Pediculus”, “Entomologia”, “Rickettsia”, “Tifo Epidêmico”, “Taxonomia”, “Rickettsia prowazekii”, “Tifo Epidêmico Transmitido por Piolhos” e os termos equivalentes na língua inglesa. Foi utilizado o operador booleano AND sendo realizadas as seguintes combinações de descritores: “Pediculus AND Rickettsia”, “Pediculus AND Taxonomia”, “Rickettsia AND Taxonomia”, “Tifo epidêmico transmitido por piolhos AND Rickettsia prowazekii”, “Tifo epidêmico transmitido por piolhos AND Rickettsia”, “Rickettsia AND



Entomologia”. Foram, inicialmente, selecionados artigos cuja leitura do título e do resumo revelou relação com o escopo da pesquisa em questão, confirmados através de posterior leitura completa, sendo considerados artigos originais publicados entre os anos de 2003 e 2020, em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra e com abordagem referente ao assunto. Revisões de literatura foram analisadas para possível detecção de referências não alcançadas pelas buscas nas bases de dados. Artigos em duplicata e não enquadrados nesses critérios foram excluídos.

A triagem inicial por meio da leitura do título resultou na seleção de 32 artigos, dos quais foram excluídos oito; a partir da leitura do resumo e confirmação após leitura na íntegra, 24 artigos foram selecionados para a produção deste trabalho. Após a leitura minuciosa dos artigos, os resultados da pesquisa bibliográfica foram apresentados de forma descritiva, com divisão em tópicos temáticos apresentados a seguir.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. BREVE HISTÓRIA

Organismos do gênero *Rickettsia* são encontrados em todo o mundo e estão distribuídos entre uma variedade de vetores artrópodes hematófagos, incluindo carrapatos, piolhos, ácaros e pulgas (FANG; BLANTON; WALKER, 2017). A *Rickettsia prowazekii* é transmitida principalmente através das fezes de piolhos que habitam a roupa humana (*Pediculus humanus corporis*) ou por meio de ciclo biológico silvestre; nos Estados Unidos, é também transmitida por meio do contato com ectoparasitos de esquilos voadores (MINERVINO, *et al.*, 2020).

O tifo epidêmico, causado por *Rickettsia prowazekii*, foi descrito pela primeira vez por Hipócrates (460 d.C.), na Grécia, e se traduz como “fumaça”, em analogia com o estupor e a febre característicos da doença (PATEL; LEVEL, 2020). Além disso, afirma-se que os principais registros da febre tifoide ocorreram na Europa, no cerco de Granada em 1489, e passou a dizimar exércitos, mudando a história pelos próximos cinco séculos. Isso levou ao colapso da Sé de Nápoles em 1528, deixando o Papa dependente da Espanha, causando turbulência conjugal para o rei Henrique VIII da Inglaterra. A doença acometia exércitos (sendo nomeado “febre do campo”), navios de guerra (recebendo o título de “febre dos navios”), prisões (“febre da prisão”) e mendigos (“febre das ruas”).



A ligação entre piolho e tifo só foi descoberta em 1909 pelo bacteriologista francês Charles Nicolle, o que lhe rendeu o Prêmio Nobel em 1928. Atualmente, as epidemias de tifo ocorrem principalmente nas populações mais pobres, principalmente em países subdesenvolvidos (PATEL; LEVELL, 2020).

3.2. MORFOLOGIA DO VETOR

Os piolhos são ectoparasitos obrigatórios que se alimentam exclusivamente do sangue dos hospedeiros infestados, sendo, portanto, hematófagos. Esses insetos pertencem à ordem dos Phthiraptera, a qual é dividida, principalmente, nos seguintes grupos: piolhos sugadores, que compreende a subordem Anoplura; e piolhos mastigadores, que compõem as subordens Amblycera, Ischnocera e Rhynchophthirina. Os piolhos parasitados dos seres humanos pertencem ao grupo dos sugadores, mais especificamente aos gêneros *Pthirus* e *Pediculus*. Entre as milhares de espécies pertencentes a esses gêneros, apenas *Pthirus pubis* (piolho púbico) e *Pediculus humanus* requerem humanos como hospedeiros. A espécie *P. humanus* é composta por dois ecótipos que diferem principalmente em seu habitat no hospedeiro: *Pediculus humanus capitis* (piolho da cabeça) e *Pediculus humanus humanus* (piolho do corpo), o qual é o foco deste trabalho por atuar como vetor da bactéria *Rickettsia prowazekii*, causadora do tifo epidêmico (COATES *et al.*, 2020; COULAUD *et al.*, 2015; KITTLER; KAYSER; STONEKING, 2003; VERACX; RAOULT, 2012).

O *P. humanus corporis* possui o corpo dividido em cabeça, tórax e abdome, não possuem asas (são ápteros), têm antenas curtas e três pares de patas com garras presas ao abdome. Esses insetos são visíveis a olho nu, medindo cerca de 2 a 4 mm, apresentando forma ovalada, comprida e corpo achatado dorsoventralmente. Durante o desenvolvimento, passam pelas fases de ovo (lêndea), ninfas de primeiro, segundo e terceiro estádios e adultos machos e fêmeas, sendo, portanto, insetos hemimetábolos (BARBOSA *et al.*, 2003; COATES *et al.*, 2020; KO; ELSTON, 2004).

3.3. HABITAT DO *PEDICULUS HUMANUS CORPORIS*

Os piolhos do corpo são cosmopolitas e vivem nas roupas do hospedeiro, especificamente seres humanos, durante todo o seu ciclo de vida. Esses insetos habitam principalmente nos locais das costuras das vestimentas, onde as fêmeas depositam os



ovos. Os *P. humanus corporis* se prendem à pele do hospedeiro próxima do vestuário para se alimentar de sangue, visto que precisam se alimentar cerca de cinco vezes por dia para sobreviver, não sobrevivendo mais de dois dias sem se alimentar (BECHAH *et al.*, 2008; COATES *et al.*, 2020; KO; ELSTON, 2004; NYERS; ELSTON, 2020; REED *et al.*, 2004).

A temperatura e a umidade são essenciais para a sobrevivência dos piolhos do corpo no seu habitat, sendo susceptíveis à desidratação rápida e não sobrevivendo em temperaturas acima de 50 °C. Essa condição da temperatura pode ser utilizada para eliminar os piolhos do corpo das vestimentas, visto que lavar roupas em temperaturas maiores que 50 °C mata esses insetos. Em relação à umidade, os piolhos do corpo têm fezes muito secas (apenas 2% de água) e pulverulentas e não podem sobreviver em um ambiente com umidade abaixo de 40%. As fezes desses insetos também contêm amônio, que funciona como atrativo para outros piolhos do corpo. Portanto, a densidade populacional do *P. humanus corporis*, que é um dos principais fatores de transmissão do tifo epidêmico, aumenta em climas frios e úmidos. Além disso, como os piolhos do corpo vivem nas roupas, os hábitos higiênicos dos seres humanos desempenham uma atribuição relevante em sua proliferação. Por isso, o *P. humanus corporis* está associado principalmente à falta de higiene das roupas (vestimentas sujas) e àqueles indivíduos que vivem em condições precárias (BECHAH *et al.*, 2008; COATES *et al.*, 2020; LIGHT; TOUPS; REED, 2008; VERACX; RAOULT, 2020).

Além de serem ectoparasitos hematófagos, os *P. humanus corporis* são vetores das bactérias causadoras do tifo epidêmico (*Rickettsia prowazekii*), febre das trincheiras (*Bartonella quintana*) e febre recorrente (*Borrelia recurrentis*) (REED *et al.*, 2004; VERACX; RAOULT, 2020).

3.4. CICLO BIOLÓGICO DO VETOR E TRANSMISSÃO DA *RICKETTSIA PROWAZEKII*

Os *Pediculus humanus* são ectoparasitos hematófagos obrigatórios de mamíferos placentários, como os seres humanos. Esses animais costumam viver em roupas onde colocam seus ovos para perpetuar sua espécie. O ciclo biológico desses animais pode variar de 27-60 dias com fêmeas que produzem um volume de 4-12 ovos diários e com maior ocorrência em ambientes frios, úmidos e com pouca higiene



(BONILLA *et al.*, 2013; ANGELAKIS, BECHAH e RAOULT, 2018; LAROCHE, RAOULT e PAROLA, 2018).

P. humanus corporis buscam por humanos saudáveis para a sua alimentação, evitando corpos febris. Estando infectados com *Rickettsia prowazekii*, esta vive em seu trato digestivo, onde inicia a sua multiplicação até causar a morte do inseto por meio de um rompimento intestinal que gera extravasamento de sangue para a cavidade abdominal e, conseqüentemente, morte do artrópode. Desse modo, em aproximadamente sete dias, o piolho não sobrevive à infecção bacteriana, tornando-se incapaz de perpetuá-la à sua prole. Deste modo, *R. prowazekii* necessita de um hospedeiro vertebrado que funcione como um reservatório em seu ciclo biológico, permitindo que outros insetos possam ser infectados após o contato com o sangue humano contaminado (ANGELAKIS, BECHAH e RAOULT, 2018).

Os principais mecanismos de transmissão humana consistem na contaminação horizontal, através da eliminação de fezes do piolho, nas quais a bactéria pode sobreviver por cerca de 100 dias, bem como pela regurgitação do inseto, tendo em vista que a *R. prowazekii* é encontrada no trato digestivo do piolho. Outra forma de contágio do ser humano através do piolho consiste no contato com o corpo esmagado do inseto infectado (ANGELAKIS; BECHAH; RAOULT, 2018; LAROCHE; RAOULT; PAROLA, 2018).

3.5. PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES DA INFECÇÃO POR *RICKETTSIA PROWAZEKII*

Uma vez inoculadas na pele, a *R. prowazekii* é fagocitada por células dendríticas e transportada, via vasos linfáticos, para linfonodos locais, onde se replicam. Os microrganismos entram, então, na corrente sanguínea e se distribuem amplamente, infectando o endotélio da microcirculação. À medida que a infecção endotelial disseminada ocorre, o dano celular desencadeia o processo inflamatório que leva ao aumento da permeabilidade vascular e suas repercussões sistêmicas: erupções cutâneas e, quando grave, pneumonia intersticial, meningoencefalite, lesão renal aguda e falência de múltiplos órgãos (BLANTON, 2019). Ademais, há relato na literatura que registra um período de latência da *R. prowazekii* no organismo humano que pode durar anos e cujo fim está associado a eventos e períodos muito estressantes, mas o mecanismo não é bem elucidado (COATES *et al.*, 2020).



As rickettsioses do grupo do tifo são, tipicamente, caracterizadas por início súbito de febre acompanhada de cefaleia e mialgias, também podendo ser acompanhadas de desconforto respiratório leve (BLANTON, 2019; MINERVINO *et al.*, 2020). Ambas as formas de tifo (endêmico e murino) têm uma incidência variável de erupções cutâneas agudas, menos frequentemente observadas em pacientes com pele de pigmentação escura (BLANTON, 2019; COATES *et al.*, 2020). Embora uma lesão de inoculação semelhante a uma escara tenha sido descrita em um paciente com tifo murino, a escara não é reconhecida como uma manifestação clássica de rickettsioses do grupo tifo. Sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos, são observados em cerca de metade dos pacientes. O tifo transmitido por piolhos (endêmico) é mais grave e está mais frequentemente associado a manifestações neurológicas (por exemplo, delírio, convulsões, estupor e coma) do que o tifo murino (transmitido por pulgas). Além disso, durante o exame físico, o paciente pode apresentar taquicardia, taquipneia, saturação de O₂ abaixo de 92% e linfadenopatia inguinal, sendo importante excluir borreliose de Lyme no processo de diagnósticos diferenciais (MINERVINO *et al.*, 2020).

Segundo Blanton (2019), a taxa de mortalidade de casos de tifo endêmico é de 13%, mas já foi relatada até 50% nas condições mais adversas. Em contraste, o tifo associado ao esquilo voador e o tifo recrudescente (doença de Brill-Zinsser) são menos graves e nunca foram atribuídos a um caso letal (BLANTON, 2019).

3.6. DIAGNÓSTICO, SEGUIMENTO E MANEJO TERAPÊUTICO

O diagnóstico de tifo deve ser baseado em uma boa história clínica complementada por dados de exame físico, lembrando de se obter informações sobre interações com potenciais fontes de contaminação por *Rickettsia ssp.*, e levar em consideração as condições socioeconômicas e de higiene do indivíduo. Além disso, pode-se lançar mão de teste laboratoriais que viabilizem a conclusão dos achados clínicos. A coleta do artrópode no local da ferida ou até mesmo escara com intuito de detecção do patógeno, caso disponível, pode ser utilizado para complementar. Logo, é de extrema importância que os profissionais de saúde estejam a par dos testes disponíveis para diagnóstico da patologia. Outrossim, trombocitopenia, transaminite e hiponatremia podem ser encontrados em exames de laboratório em geral (ABDAD *et al.*, 2018).



Na grande maioria dos países desenvolvidos, os laboratórios de referências são capazes de fornecer testes que possuem a capacidade de diagnosticar, em momentos iniciais, a infecção por *Rickettsia ssp.* por meio de sorologia. Com o intuito de melhorar o diagnóstico das rickettsioses, outras alternativas têm sido propostas como o isolamento do patógeno por meio de cultura de células, ensaios sorológicos e ainda através de experimentos moleculares especializados que visam caracterizar o microrganismo (ABDAD *et al.*, 2018).

De acordo com Abdad e colaboradores (2018), os testes sorológicos para *Rickettsia ssp.* em geral tendem a positivar em tempo de 7 a 10 dias de sintomas da doença, entretanto em algumas espécies esse prazo pode chegar até 25 dias. No tifo esfoliante, a sorologia mais utilizada e considerada como padrão-ouro é a imunofluorescência (IFA).

Portanto, mesmo que os testes sorológicos persistam em ser utilizados por diagnóstico clínico no mundo todo, novos métodos como os testes moleculares complementares tendem a tornar a janela diagnóstica na fase aguda mais ampliada, assim levando a possibilidade de uma certeza maior sobre essa infecção. Entretanto, a realização da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), atualmente, só é oferecida em laboratórios de referência mundial e necessitam de cultura em célula para sua confecção (ABDAD *et al.*, 2018).

No que diz respeito ao tratamento, este deve ser levado em conta sempre, tendo em vista a alta capacidade de ser fatal em sua ausência, principalmente na febre maculosa mediterrânea, febre maculosa das Montanhas Rochosas, tifo da mata ou tifo epidêmico, que são exemplos de grandes infecções por *Rickettsia ssp.* Sendo assim, a antibioticoterapia eficaz e adequada deve ser imediatamente iniciada quando houver suspeita dessa doença (TODD *et al.*, 2015; GAILLARD *et al.*, 2017).

Como tratamento de referência, utiliza-se a doxiciclina com posologia de 200 mg por dia num período de 7 dias para o grupo de febre maculosa e, para o grupo tifo, uma dose única de 200 mg. Em caso de alergia à doxiciclina ou idade inferior a 8 anos, é recomendada a utilização de macrolídeos, como a azitromicina, embora, em casos graves em crianças, a doxiciclina deva ser mantida (TODD *et al.*, 2015; GAILLARD *et al.*, 2017). Os antibióticos betalactâmicos não devem ser utilizados, uma vez que estes são



ineficazes. A antibioticoprofilaxia sistêmica em caso de picada sem manifestação de sintomas não é recomendada (ELDIN; PAROLA, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As rickettsioses, infecções causadas pelas bactérias Rickettsias são doenças que geralmente se apresentam com uma alta taxa de mortalidade, ocorrendo tipicamente em surtos. Essas patologias são enquadradas em grupos de acordo com as bactérias específicas que as causam. Por exemplo, as *R. typhi* e *R. prowazekii* pertencem ao grupo do tifo e as *R. rickettsia* e *R. felis* pertencem ao grupo da febre maculosa. Tais bactérias normalmente são transmitidas por artrópodes, revelando a associação direta entre a presença de artrópodes específicos e a ocorrência das rickettsioses.

Dessa maneira, conhecer sobre esses vetores artrópodes, dando enfoque aos aspectos morfológicos, ciclo biológico, habitat, infecção e transmissão do patógeno, é fundamental para evitar a ocorrência de tais infecções, que geralmente são letais para alguns indivíduos.

Nesse contexto, o tifo epidêmico se apresenta como uma das principais rickettsioses, pois é uma doença que afeta os seres humanos, causando sinais e sintomas indesejáveis como mialgia, cefaleia, febre e, eventualmente, leve desconforto respiratório. A doença em questão é causada pela bactéria *R. prowazekii*, sendo transmitida pelo vetor *P. humanus corporis*. Essa associação vetor-bactéria reforça a necessidade de controle da proliferação do *P. h. corporis* para evitar a ocorrência de surtos de tifo epidêmico.

Aliado ao controle da proliferação, é crucial reforçar a relevância de uma anamnese bem coletada associada a um emprego adequado dos métodos diagnósticos disponíveis para assegurar uma identificação acurada dos pacientes com essa doença. Ademais, a conduta terapêutica correta em relação ao enfermo também contribui para a erradicação do ciclo de transmissão da bactéria.

Assim, conclui-se que o controle da proliferação do inseto, bem como medidas diagnósticas e terapêuticas para o doente são essenciais para diminuir a transmissão do patógeno pelo piolho. É imperativo compreender que a permanência das condições sanitárias precárias embasa a ocorrência de surtos de determinadas doenças, incluindo



o tifo epidêmico. Tal fato fomenta a necessidade de investimentos em infraestrutura sanitária para assegurar melhor qualidade de vida à população e evitar a recorrência dessas doenças.

AGRADECIMENTOS

A Deus e aos colegas que participaram da elaboração do presente trabalho, bem como à professora orientadora Dra. Tatiana Bachur por se dispor a orientar o trabalho com imensa dedicação.

REFERÊNCIAS

- ABDAD, M. Y. *et al.* A Concise Review of the Epidemiology and Diagnostics of Rickettsioses: *Rickettsia* and *Orientia* spp. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 8. 2018. Doi: 10.1128/JCM.01728-17.
- AMANZOUAGHENE, Nadia *et al.* Where are we with human lice? A review of the current state of knowledge. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 474, 2020.
- ANGELAKIS, E; BECHAH, Y; RAOULT, D. The history of epidemic typhus. **Paleomicrobiology of Humans**, p. 81-92, 2016.
- BARBOSA, Júlio Vianna *et al.* Pediculose no Brasil. **Entomol. Vect**, v. 10, n. 4, p. 579-86, 2003.
- BECHAH, Yassina *et al.* Epidemic typhus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 7, p. 417-426, 2008.
- BLANTON, Lucas S. The rickettsioses: a practical update. **Infectious Disease Clinics**, v. 33, n. 1, p. 213-229, 2019.
- BONILLA, D.L. *et al.* The biology and taxonomy of head and body lice—implications for louse-borne disease prevention. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 11, 2013.
- COATES, Sarah J. *et al.* Ectoparasites: pediculosis and tungiasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 3, p. 551-569, 2020.
- COULAUD, Pierre-Julien *et al.* Hemocytes from *Pediculus humanus humanus* are hosts for human bacterial pathogens. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 4, p. 183, 2015.
- ELDIN, C.; PAROLA, P. Rickettsioses. **La Revue du Praticien**, v. 70, n. 2, p. 201-205. 2020.



- FANG, Rong; BLANTON, Lucas S.; WALKER, David H. Rickettsiae as emerging infectious agents. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 37, n. 2, p. 383-400, 2017.
- GAILLARD, T. *et al.* The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. *Malar J*, v. 16, n. 1, p. 148. 2017. Doi: 10.1186/s12936-017-1797-9.
- GURGEL, C. B. F. M. *et al.* Investigações das riquetsioses: contribuições de cientistas brasileiros. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 256-260, 2009.
- KITTLER, Ralf; KAYSER, Manfred; STONEKING, Mark. Molecular evolution of *Pediculus humanus* and the origin of clothing. **Current Biology**, v. 13, n. 16, p. 1414-1417, 2003.
- KO, Christine J.; ELSTON, Dirk M. Pediculosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 1, p. 1-12, 2004.
- LAROCHE, M.; RAOULT, D.; PAROLA, P.. Insects and the transmission of bacterial agents. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 5, p. 6.5. 10, 2018.
- MINERVINO, Antonio HH *et al.* Typhus Group Rickettsiosis, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 9, p. 2294, 2020.
- NYERS, Emily S.; ELSTON, Dirk M. What's eating you? human body lice (*Pediculus humanus corporis*). **Cutis**, v. 105, n. 3, p. 118-120, 2020.
- PATEL, P.; LEVELL, N. J. Typhus: the fifth horseman of the apocalypse?. In: **British Journal of Dermatology**. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY, 2020. p. 184-185.
- RODINO, Kyle G. Rickettsioses in the United States. **Clinical Microbiology Newsletter**, v. 41, n. 13, p. 113-119, 2019.
- SHPYNOV, S. N. *et al.* New approaches in the systematics of rickettsiae. **New Microbes and New Infections**, v. 23, p. 93-102, 2018.
- TELLO-MARTIN, R. *et al.* Approaches for the successful isolation and cell culture of American Rickettsia species. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 55, n. 4, p. 258, 2018.
- TODD, S. R. *et al.* No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. *J Pediatr*, v. 166, n. 5, p. 1246-1251. 2015.
- VERACX, Aurélie; RAOULT, Didier. Biology and genetics of human head and body lice. **Trends in Parasitology**, v. 28, n. 12, p. 563-571, 2012.



ESTRATÉGIAS DE CONTROLE VETORIAL SOB A PERSPECTIVA DO USO DE PRODUTOS NATURAIS

STRATEGIES OF VECTOR CONTROL USING NATURAL PRODUCTS

DOI: 10.51859/AMPLLA.APH2135-2

Grendha Pereira Silva Alves¹
Luziane Aparecida Pereira Silva¹
Denise Barguil Nepomuceno²

¹Graduanda em Medicina. Universidade Federal do Sul da Bahia - UFSB

²Professora Substituta – Centro de Formação em Saúde – Universidade Federal do Sul da Bahia – UFSB.

RESUMO

O desenvolvimento de novos compostos com atividade inseticida é crucial para interromper o aumento das taxas de resistência e tornar o combate a vetores uma ação factível e sustentável ao longo prazo. Sob tal perspectiva, plantas são elementos valiosos a serem explorados no desenvolvimento de inseticidas naturais, mas também na busca por compostos ativos que poderiam ser purificados e aplicados a formulações sintéticas. Considerando a necessidade do desenvolvimento de alternativas sustentáveis para o controle de vetores, este trabalho teve por objetivo discutir sobre o uso de produtos naturais como estratégia de controle vetorial contra mosquitos, flebotomíneos e triatomíneos. Atualmente, os inseticidas naturais têm sido cada vez mais requisitados, apresentando inúmeras vantagens quando comparados ao emprego de inseticidas sintéticos, pois são obtidos de recursos renováveis e rapidamente degradados, não deixando resíduos em alimentos e no ambiente. No entanto, o desenvolvimento destes compostos requer tempo e também um estudo sistematizado que preencha requisitos, tais como seletividade contra inimigos naturais, baixa toxicidade em mamíferos, biodegradabilidade e ausência de fitotoxicidade, além dos requisitos econômicos para que sua produção em alta escala seja viável.

Palavras-chave: Controle. Vetores. Compostos. Botânicos.

ABSTRACT

The development of new compounds with insecticidal activity is crucial to stop the increase in resistance rates and make the fight against vectors a feasible and sustainable action in the long term. From this perspective, plants are valuable elements to be explored in the development of natural insecticides, but also in the search for active compounds that could be purified and applied to synthetic formulations. Considering the need to develop sustainable alternatives for vector control, this work aimed to discuss the use of natural products as a vector control strategy against mosquitoes, sandflies and triatomines. Currently, natural insecticides have been focus of many scientific researches regarding vector control, presenting numerous advantages when compared to the use of synthetic insecticides, as they are obtained from renewable and rapidly degraded resources, leaving no residues in food and in the environment. However, the development of these compounds requires time and a systematic study that fulfills a set of requirements, such as selectivity against natural enemies, low toxicity in mammals, biodegradability and absence of phytotoxicity, in addition to the economic requirements for their large-scale production to be viable.

Keywords: Vector. Control. Botanical. Compounds.



1. INTRODUÇÃO

O surgimento, dispersão e manutenção de uma doença resultam da complexa associação entre patógenos, hospedeiros, e ambiente, e no caso de muitas delas, o hospedeiro é afetado apenas na presença concomitante de um vetor competente (CHOUIN-CARNEIRO, Dos SANTOS, 2017).

No cenário mundial, existem mais de 100 tipos de arbovírus dos quais aproximadamente 30 podem causar doenças em humanos. Nos últimos anos, particularmente, três arbovírus têm desafiado cientistas e autoridades de saúde pública, sendo eles: dengue, zika e Chikungunya. Em resposta ao impacto em saúde pública ocasionado pela presença de tais vírus observa-se grandes investimentos na busca por vacinas e fármacos eficazes (POWELL, 2018, SOUZA-NETO et al., 2019).

No Brasil, a transmissão vetorial dos referidos arbovírus está associada ao mosquito *Aedes aegypti*, considerado a única espécie fora do continente africano que preenche todos os critérios que o tornam um vetor eficiente: apresentam humanos como principal fonte para repasto sanguíneo, colonizou eficazmente os centros urbanos, e são permissivos ao rápido crescimento e multiplicação de patógenos humanos, transmitindo-os por sua saliva. Uma vez que o mosquito se adaptou a ter humanos como principal fonte para repasto sanguíneo, teria ocorrido uma pressão evolutiva para adaptação dos arbovírus ao mosquito, assim, aumentando das chances de transmissão (TSERTSAKIN et al., 2011; RITCHIE, 2014; POWELL, 2018).

Por doença negligenciada entende-se doenças de elevada endemicidade em áreas rurais e/ou urbanas, com precária infraestrutura habitacional e socioeconômica, de países em desenvolvimento, as quais não só se concentram em regiões empobrecidas, como contribuem para a manutenção da desigualdade (IPEA, 2011). Dentre as principais que ocorrem no Brasil estão doença de Chagas e as leishmanioses, que há décadas desafiam os gestores de saúde pública e provocam prejuízos à população e à economia.

Tendo como agente etiológico o protozoário *Trypanosoma cruzi*, cuja transmissão vetorial é feita por insetos popularmente conhecidos como barbeiros (CHAGAS, 1910; CRUZ, 1915), a doença de Chagas permanece como problema de saúde pública especialmente nos grandes centros urbanos, com predominância de casos

crônicos decorrentes de transmissão vetorial em anos passados. A doença de Chagas é a quarta causa de morte no Brasil entre as doenças infecto-parasitárias, afetando mais de seis milhões de pessoas com estimativa de 6000 mortes por ano (SIMÕES et al., 2018).

Apesar dos resultados promissores obtidos a partir da contenção do principal vetor, *Triatoma infestans*, a doença adquiriu um novo perfil epidemiológico que se mostrou independente da presença dessa espécie. Atualmente, os principais vetores de importância epidemiológica que ocorrem no intra e peridomicílio são *Panstrongylus geniculatus*, *Panstrongylus lutzi*, *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius nasutus*, *Rhodnius neglectus*, *Rhodnius robustus*, *Rhodnius pictipes*, *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma maculata*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma rubrovaria*, *Triatoma rubrofasciata*, *Triatoma sordida* e *Triatoma vitticeps* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Insetos dos gêneros *Lutzomyia* (novo mundo) e *Phlebotomus* (velho mundo) atuam como vetores dos protozoários do gênero *Leishmania*, os quais agem como agente etiológico das leishmanioses, um complexo de doenças antropozoonóticas. O Brasil é considerado um país endêmico, concentrando cerca de 90% e 96% dos casos mundiais de leishmaniose tegumentar e de leishmaniose visceral, respectivamente, sendo a maior parte dos casos registrados no norte e nordeste brasileiros. Os agentes etiológicos mais importantes da forma tegumentar e da forma visceral são respectivamente *Leishmania (Viannia) braziliensis* e *Leishmania (Leishmania) infantum* (*L. chagasi*). Nesse caso, os principais vetores seriam *Lutzomyia whitmani*, *L. intermedia*, *L. migonei*, *L. wellcomei* e *L. complexa* for *L. (V.) braziliensis*, e *L. longipalpis* para *L. (L.) infantum* (RANGEL, LAINSON, 2009; MAROLI et al., 2013; GUIMARÃES et al., 2014).

Contudo, apesar da disparidade quanto à relevância dada a essas mazelas, todas convergem ao mesmo ponto: na falta de vacinas eficazes e de alternativas medicamentosas seguras. Muito se deve à falta de interesse do setor privado e das grandes indústrias farmacêuticas em focar tempo e recursos no desenvolvimento de produtos cujo principal público-alvo seria formado por pessoas de baixa renda (DECIT, 2010). Nesse sentido, o combate é primariamente feito pelo controle dos vetores.

Atualmente, o controle de vetores recai primariamente no uso de inseticidas químicos. Contudo, o uso dessa estratégia se traduz em vários inconvenientes como:



resistência, contaminação ambiental, além do custo, e efeito residual limitado. Além disso, particularmente os mosquitos foram alguns dos organismos mais bem-sucedidos em desenvolver adaptações comportamentais e fisiológicas que lhe conferiram resistência à maior parte dos inseticidas - piretroides, organofosforados e carbamatos - atualmente em uso, em todo o mundo (MOYES et al., 2017).

Considerando a necessidade do desenvolvimento de alternativas sustentáveis para o controle de vetores, este trabalho teve por objetivo discorrer sobre o uso de produtos naturais como estratégia de controle vetorial contra mosquitos, flebotomíneos e triatomíneos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O desenvolvimento de novos compostos com atividade inseticida é crucial para interromper o aumento das taxas de resistência e tornar o combate a vetores uma ação factível e sustentável ao longo prazo. Sob tal perspectiva, plantas são elementos valiosos a serem explorados no desenvolvimento de inseticidas naturais, mas também na busca por compostos ativos que poderiam ser purificados e aplicados a formulações sintéticas (ISMAN & AKHTAR, 2007).

Na verdade, compostos botânicos com propriedades inseticidas são usados há anos em diversas localidades pelo mundo. Antes da descoberta dos primeiros inseticidas organoclorados nas décadas de 30-40, inseticidas botânicos já eram produtos relevantes no combate a pestes nos países industrializados (ISMAN, 1997). Comparados aos produtos sintéticos, são considerados mais seguros e menos dispendiosos economicamente, biodegradáveis em subprodutos atóxicos, e sem prejuízos aos demais organismos que não constituem seu alvo de ação (KIM et al., 2005; MOREIRA et al., 2007). Além disso, em oposição aos inseticidas químicos convencionais que são baseados em uma molécula ativa, inseticidas botânicos são formulados com base em um conjunto de compostos químicos capazes de afetar padrões comportamentais e processos fisiológicos dos insetos, o que reduz as chances de surgimento de resistência (CHERAGHI et al., 2016).

Compostos botânicos que tiveram atividade inseticida caracterizada são metabólitos secundários desses organismos e são produzidos como proteção contra



predadores. Assim, podem agir de muitas formas: como repelentes – ao interferirem na percepção sensorial dos insetos -, impedindo a oviposição, como inibidores de crescimento, ou alterando seu hábito alimentar – levando-os à morte pela privação de nutrientes (REGNAULT-ROGER, 1997; KIM et al., 2005). Sabe-se ainda que alguns componentes químicos de óleos essenciais têm propriedades inseticidas, e, na busca por alternativas, aqueles extraídos de plantas aromáticas tem despertado particular interesse (PAVELA, 2009; ZOUBIRI & BAALIOUAMER, 2014). Nesse sentido, os principais produtos derivados de plantas em uso para controle de insetos são piretro, neem, rotenona e óleos essenciais (EL-WAKEIL, 2013).

O termo piretro refere-se ao pó puro da flor de *Chrysanthemum cinerariaefolium*, e “piretrina” refere-se a seis ésteres quimicamente relacionados que ocorrem naturalmente nesse material bruto; entre esses ésteres, os denominados piretrina I e piretrina II são os mais abundantes e detém a maior parte da atividade inseticida. As piretrinas penetram na cutícula do inseto e agem como neurotoxinas no sistema nervoso, ligando-se a canais de sódio e induzindo a perda de função das células nervosas, o que resulta em convulsões e na morte do inseto (efeito *knockdown*). Os inseticidas piretroides atualmente em uso representam um dos poucos casos de produtos químicos sintéticos baseados em um modelo natural; entretanto, ressalta-se que várias modificações na estrutura química molecular foram feitas visando ao aperfeiçoamento das formulações, de modo que os compostos modernos compartilham poucas semelhanças com as piretrinas naturais (KARERU, et al., 2013; EL-WAKEIL, 2013).

Azadirachta indica é uma planta de cujas sementes se extrai o óleo de neem, que contem em torno de 100 compostos biologicamente ativos e dentre os quais os mais relevantes são triterpenos conhecidos como limonoides, sendo o mais importante a azadiractina. O óleo de neem é considerado um inseticida de contato, com atividade sistêmica e translaminar; tem amplo espectro de ação e age alterando diversos processos fisiológicos, como crescimento, reprodução e fertilidade (Brahmachari. 2004; Campos et al., 2016). Além da azadiractina, salanina e outros limonoides que compõem o óleo afetam a produção hormonal, a exemplo do seu efeito inibitório na enzima que catalisa o estágio final da produção de 20-hidroxiecdisona, hormônio responsável pelo processo de metamorfose de insetos (MORGAN, 2009; SHANNAG et al., 2015).



Óleos essenciais são definidos como óleos voláteis constituídos por um forte componente aromático, o que confere aroma, sabores e/ou odores distintos a uma planta (Koul et al., 2008). Esses óleos são misturas orgânicas complexas constituídas por hidrocarbonetos (terpenos e sesquiterpenos), e compostos oxigenados (fenóis, lactonas, cetonas, aldeídos, entre outros). A atividade biológica desses produtos irá depender primariamente da sua composição química, o que está sujeita à parte da planta usada para extração, do método de extração, idade da planta, época da coleta, e demais condições ambientais (NERIO et al., 2010; MOSSA, 2016). Dentre os óleos essenciais mais difundidos estão os derivados de *Nepeta cataria*, *Trachyspermum sp* e *Eucalyptus globules*, os quais têm em comum, entre outras características, efeito tóxico em *Aedes aegypti* (Angioni et al., 2006; Said-Al Ahl et al., 2017).

Os óleos essenciais contam com diversas características que contribuem para sua eficácia como inseticidas. Eles tanto são fitoquimicamente diversos quanto possuem vários análogos de uma mesma classe, propriedade que pode ser explorada na formulação de compostos com moléculas que atuam de modo sinérgico, aumentando o potencial inseticida total. Alguns desses óleos têm mecanismo de ação específico, a exemplo dos que agem inibindo o citocromo P450 e, assim, interferindo na capacidade de depuração química dos insetos; ainda, já foram descritos compostos que agem inibindo a enzima acetilcolinesterase, e outros que atuam nos receptores GABA (BERNARDS, 2010; REGNAULT-ROGER et al., 2012).

Repelentes também têm importante papel em controle de vetores, estando mais relacionados à proteção de indivíduos que adentram em áreas onde não é possível a aplicação de inseticidas residuais, como matas e florestas. Tais compostos são substâncias oleosas voláteis que requerem uma via fisiologicamente aceitável para aplicação na pele. Natural ou sintético, o mecanismo de ação de repelentes consiste na formação de uma camada de vapor sob a pele, cujo odor evita a aproximação dos insetos. Diferentes óleos essenciais já mostraram considerável efeito repelente contra uma variedade de artrópodes hematófagos, dentre os quais convém destacar citriodora (*Corymbia citriodora*), citronela (*Cymbopogon sp*), e andiroba (*Carapa guianensis*) (HARREWIJN et al., 1995; TISGRATOG et al., 2016; TAVARES et al., 2018).

Physalis angulata é planta conhecida por sua ação anti-inflamatória (conhecida popularmente como camapú, pertencente à família Solanaceae. De *P. angulata* são



extraídas substâncias chamadas fisalinas, e algumas já tiveram seu potencial avaliado quanto à mortalidade de barbeiros, tendo-se verificado que a alta mortalidade dos insetos ocorreu porque as substâncias aumentaram a atividade de uma enzima envolvida na regulação de uma das vias de ativação da resposta imune do inseto, de modo que futuramente pode haver o desenvolvimento de um inseticida natural contra barbeiros (FONTOURA, 2009).

O cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*) cujo principal componente é o eugenol, seguido pelo β -cariofileno e menores quantidades de outros componentes, tais como álcool benzílico, mas as proporções variam amplamente. O eugenol exibe comprovadas atividades como antibacteriano, antimicótico, antimicrobiano, antiinflamatório, anestésico, antiséptico, antioxidante, alelopático e repelente. Em larvas do mosquito *Aedes aegypti* o óleo essencial de cravo-da-índia tem potencial larvicida, mas as pesquisas devem ser continuadas para viabilizar o uso do extrato no controle da população do mosquito *Aedes aegypti*. (FILHO, BARBOSA e SILVA, 2020, p.16-18)

As plantas mais conhecidas usadas como repelentes, pertencem às famílias *Myrtaceae*, *Lauraceae*, *Rutaceae*, *Lamiaceae*, *Asteraceae*, *Apiaceae*, *Cupressaceae*, *Poaceae*, *Zingiberaceae* e *Piperaceae*. Dentro da família *Poaceae* se destaca a citronela (*Cymbopogon nardus* L. Rendle). O óleo de citronela ou o composto de citronelal ainda é o repelente natural mais confiável e mais utilizado no mundo no combate a mosquitos transmissores de malária, dengue e febre amarela, sendo usado na superfície da pele ou através de bombeamento ao ar livre (DAFLON; HUTHER et al. 2021).

Em estudo que avaliou a atividade inseticida de óleo essencial de *Trixis vauthieri* sobre adultos selvagens de *Lutzomyia longipalpis*, verificou-se que os óleos essenciais preparados a partir das folhas frescas de *T. vauthieri* mostraram-se tóxicos aos flebotomíneos da espécie e a toxicidade variou de acordo com as concentrações, horário da coleta do material vegetal e com o tempo de exposição. Além disso, a análise dos constituintes químicos revelou a presença de triterpenos e/ou esteróides, taninos, flavonóides, alcalóides, saponinas e cumarinas (NAKATANI et al., 2004).

Momordica charantia L (Cucurbitales: Cucurbitaceae), é uma trepadeira de importância econômica, alimentícia e farmacêutica, devido sua bioatividade comprovada por estudos com extratos de diversas partes da planta. Este estudo avaliou a atividade inseticida de extratos de *M. charantia* sobre adultos selvagens de *Lu*.



longipalpis. e extratos de *M. charantia* já mostraram potencial inseticida sobre *Lu. longipalpis*, sendo o mais eficiente o extrato hidroalcoólico de partes aéreas da planta. A triagem fitoquímica indicou a presença de alcalóides, cumarinas, saponinas e esteróides e ou/ triterpenos nos extratos, que podem estar envolvidos na atividade inseticida de *M. charantia* sobre *Lu. longipalpis* devido às propriedades específicas que estes metabólitos possuem (SANTOS, 2018).

As plantas tornaram-se importante alternativa como fonte de produtos naturais biologicamente ativos, com vasta aplicação na agropecuária e na saúde pública. O Brasil é um país de grande riqueza botânica, com 56 mil espécies de plantas das 256 mil existentes no mundo, possuindo um grande potencial como fonte de compostos biologicamente ativos provenientes de plantas. As interações inseto-planta são um exemplo de coevolução e, devido a isto, ao longo do processo evolutivo, as plantas desenvolveram mecanismos físicos e químicos para interagir com o meio. Atualmente, os inseticidas naturais têm sido cada vez mais requisitados, apresentando inúmeras vantagens quando comparados ao emprego de inseticidas sintéticos, pois são obtidos de recursos renováveis e rapidamente degradados, não deixando resíduos em alimentos e no ambiente. No entanto, o desenvolvimento destes compostos requer tempo e também um estudo sistematizado que preencha requisitos, tais como seletividade contra inimigos naturais, baixa toxicidade em mamíferos, biodegradabilidade e ausência de fitotoxicidade, além dos requisitos econômicos para que sua produção em alta escala seja viável (NAKATANI et al., 2004).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por serem recursos abundantes, naturais e sustentáveis, a pesquisa por compostos secundários derivados de plantas com potencial uso no combate a vetores tem sido alvo de intensa investigação científica, particularmente em países tropicais como o Brasil, os quais contam com uma diversidade imensurável a ser estudada. Nesse sentido algumas plantas citadas nas pesquisas têm sido de grande relevância para combate de insetos e que de fato tem benefício não só como repelente, mas como forma de controle tendo uma taxa alta na mortalidade dos mesmos. No entanto, para a inserção definitiva e segura, estudos sobre mecanismos de ação, fitotoxicidade, ainda



são necessários. Pesquisas em produtos alternativos para o controle de doenças zoonóticas tropicais podem representar uma alternativa culturalmente aceitável pela população local, sendo um recurso de baixo custo e menor impacto sobre os ecossistemas.

REFERÊNCIAS

- ANGIONI A, et. al. **Chemical composition, seasonal variability and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. spp. *stoechas* essential oils from stem/ leaves and flowers.** J. Agric. Food Chem., 2006. p.64-70.
- ARAUJO RN, et. al. RNA interference of the salivary gland nitrophenol 2 in the triatomine bug *Rhodnius prolixus* (Hemiptera: Reduviidae) by dsRNA ingestion or injection. *Insect biochemistry and molecular biology.* 2006. p.683-693.
- BARACHO, A. O. **Avaliação do potencial inseticida de extratos de *Caryocar brasiliense* (Caryocaraceae) sobre *Lutzomyia longipalpis* (Diptera; Psychodidae).** Tese (Pós-Graduação em Biologia Animal) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, 2018. p. 57.
- BAN, D. et. al. Comparison of pyrethrins extraction methods efficiencies. **Afr. J. Biotechnol.** 2010. p. 2702-2708.
- BERNARDS MA. Plant natural products: a primer. **Can. J. Zool.** 2010. 88:601-14
- BRAHMACHARI, G. 2004. Neem—an omnipotent plant: a retrospection. **Chembiochem** 5, 408-421
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde.** Rev Saúde Pública, 2010. 44:200-2.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico- Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013.** v.46, n.21. 2015
- CAMPOS, E.V. et. al. **Neem Oil and Crop Protection: From Now to the Future.** Front Plant Sci. 2016. 7:1494.
- CANTRELL C L, DAYAN FE, DUKE SO. 2012. **Natural products as sources for new pesticides.** J. Nat. Prod., 75:1231-1242
- CHAGAS, C. **Nova entidade mórbida do homem.** Brazil-Medico. 1910, p.423-428, 433-437, 443-447.



- CHERAGHI, N. M. et. al. **An Evidence-Based Review on Medicinal Plants Used as Insecticide and Insect Repellent in Traditional Iranian Medicine.** Iran Red Crescent Med J. 2016. 18(2):e22361.
- CHOUIN-CARNEIRO T, DOS-SANTOS FB. **Transmission of major arboviruses in Brazil: the role of Aedes aegypti and Aedes albopictus vectors.** In: Shields VDC. Biological control of pest and vector insects. Rijeka: InTech. 2017.
- CRUZ, O.G. **Algumas moléstias produzidas por protozoários: conferência feita na Biblioteca Nacional pelo dr. Oswaldo Cruz.** Brazil-Medico, 1915. 29:345-346.
- DAFLON, T. da M. et. al. **O uso da citronela no controle da dengue: revisão.** Saúde E Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar. 2021, v.10, p.170–182.
- EL-WAKEIL, N.E. **Botanical Pesticides and Their Mode of Action.** Gesunde Pflanzen, 2013. 65:125-149.
- FILHO, E. M. A; et. al. **Produção e aplicação do óleo de cravo da Índia como alternativa do controle das larvas dos mosquitos Aedes Aegypti.** Revista acadêmica online, 2020. v.6, n.1, p. 1-23.
- GUIMARÃES, V.C.F.V. et.al. **Molecular detection of Leishmania in phlebotomine sand flies in a cutaneous and visceral leishmaniasis endemic area in northeastern Brazil.** Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 2014. v.56 n.4. p.357-360.
- HARREWIJN, P., MINKS, A.K., MOLLEMA, C. **Evolution of plant volatile production in insect-plant relationships.** Chemoecology. 1995. p.55–73 .
- HEMINGWAY J, HAWKES LM, RANSON H. 2004. **The molecular basis of insecticide resistance in mosquitoes.** Insect Biochemistry and Molecular Biology. 2004. 34: 653-665.
- IPEA. Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República. **Epidemiologia das doenças negligenciadas no Brasil e gastos federais com medicamentos.** Brasília-DF. 2011. Texto para discussão- 1607.
- ISMAN, M.B. **Neem and Other Botanical Insecticides: Barriers to Commercialization.** Phytoparasitica. 1997. v.25 n.4 p.339-344
- ISMAN M.B., AKHTAR Y. **Plant Natural Products as a Source for Developing Environmentally Acceptable Insecticides.** In: Ishaaya I., Horowitz A.R., Nauen R. (eds) Insecticides Design Using Advanced Technologies. Springer, Berlin, Heidelberg. 2007.
- KARERU, P. ROTICH, Z.K. MAINA, E.W. **Use of Botanicals and Safer Insecticides Designed in Controlling Insects: The African Case.** 2013.



- KIM S. et. al. **Screening of Some Crude Plant Extracts for Their Acaricidal and Insecticidal Efficacies.** J. Asia-Pacific Entomol. 2005 v.8 n.1 p. 93 -100.
- KOUL O, WALIA S, DHALIWA GSL. **Essential Oils as Green Pesticides: Potential and Constraints.** Biopestic. Int. 2008. v.4 n.1 p.63–84.
- MACORIS, M.D. et. al. **Resistance of Aedes aegypti from the State of Sao Paulo, Brazil, to organophosphates insecticides.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003, v.98, p.703-708.
- MAROLI M. et. al. **Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern.** Med Vet Entomol. 2013. v.27. p.123-47.
- MOREIRA, MD, PICANÇO MC; BARBOSA LCA; GUEDES RNC; CAMPOS MR; SILVA GA; MARTINS JC. 2007. **Plant compounds insecticide activity against Coleoptera pests of stored products.** Pesq. agropec. bras. 42: 909-915.
- MORGAN, E.D. **Azadirachtin, a scientific gold mine.** Bioorg. Med. Chem. 2009. v.17, p.4096–4105.
- MOSSA, A.T.H. 2016. **Green pesticides: Essential oils as biopesticides in insect-pest management.** J. Environ. Sci. Technol. 2016, v.9, p.354-378.
- MOYES, C.L. et. al. **Contemporary status of insecticide resistance in the major Aedes vectors of arboviruses infecting humans.** PLoS Negl Trop Dis. 2017.
- NERIO, L.S. OLIVERO-VERBEL, J. STASHENKO, E. **Repellent activity of essential oils: a review.** *Bioresour Technol.* 2010. 101:372-8.
- PAVELA R. **Larvicidal property of essential oils against Culex quinquefasciatus Say (Diptera: Culicidae).** Industr Crops Products. 2010, v.30, p.311-315.
- PEREIRA DA CUNHA M. et. al. **Monitoring of resistance to the pyrethroid cypermethrin in Brazilian Aedes aegypti (Díptera: Culicidae) popuylations collected between 2001 and 2003.** Mem Inst Osw Cruz. 2005, v.100, p.441-444.
- POWELL JR. 2018. **Mosquito-Borne Human Viral Diseases: Why Aedes aegypti?** J Trop Med Hyg. 2018, v.98, p.1563-1565.
- RANGEL, E.F. LAINSON, R. **Proven and putative vectors of American cutaneous leishmaniasis in Brazil: aspects of their biology and vectorial competence.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009, v.104, p.937-54
- REGNAULT-ROGER, C. 1997. **The potential of botanical essential oils for insect pest control.** Integrated Pest Management Reviews 1997, v.2, p.25–34.



- RITCHIE SA. **Dengue vector bionomics: why *Aedes aegypti* is such a good vector.** Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, 2014. 2ª ed. Oxfordshire, United Kingdom, p.455–480.
- ROSA, G.A. **Avaliação da atividade inseticida do óleo essencial de *Trixis vauthieri* DC sobre *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae).** Tese (Pós-Graduação em Biologia Animal) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, p. 71. 2020
- SAID-AL AHL HAH, HIKAL WM, TKACHENKO KG. **Essential Oils with Potential as Insecticidal Agents: A Review.** Internl J Environml Plann Manag. 2017, v.3, p.23-33.
- SANTOS, D. D. M. **Avaliação do efeito inseticida de *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) sobre *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae), vetor da leishmaniose visceral no Brasil.** Tese (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, p. 67. 2018
- SHANNAG HK, CAPINERA JL, FREIHAT NM. 2015. **Effects of Neem-Based Insecticides on Consumption and Utilization of Food in Larvae of *Spodoptera eridania* (Lepidoptera: Noctuidae).** J. Insect Sci. 2015, v.15, n.1, p.152.
- SIMÕES, T.C. et. al. **Chagas disease mortality in Brazil: A Bayesian analysis of age-period-cohort effects and forecasts for two decades.** PLoS Negl Trop Dis. 2018, 28;12(9)
- SOUZA-NETO JA, POWELL JR, BONIZZONI M. ***Aedes aegypti* vector competence studies: A review.** Infect Genet Evol. 2019, v.67, p.191-209.
- TAVARES M,. **Trends in insect repellent formulations: A review.** *Int J Pharm.* 2018. 25;539190-209.
- TISGRATOG, R. et. al. **Plants traditionally used as mosquito repellents and the implication for their use in vector control.** *Acta Trop.* 2016, v.157, p.136-44
- TSETSARKIN, K.A. CHEN, R. SHERMAN, M.B. WEAVER, S.C. **Chikungunya virus: evolution and genetic determinants of emergence.** *Curr Opin Virol.* 2011, v.1, p.310-317.
- ZOUBIRI S, BAALIOUAMER A. **Potentiality of plants as source of insecticide principles.** *Journal of Saudi Chemical Society.* 2014, 18: 925-938.



EFICÁCIA DE REPELENTE CONTRA O MOSQUITO AEDES AEGYPTI: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EFFECTIVENESS OF REPELLENTS AGAINST AEDES AEGYPTI MOSQUITO: AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.APH2135-3

Laiany Oliveira de Jesus¹
Pedro Diógenes Peixoto de Medeiros²
Vinícia de Holanda Cabral²
Sara Diógenes Peixoto de Medeiros³
Gerlane Modesto da Silva⁴

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA

² Acadêmicos do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Facisa – UNIFACISA

⁴ Docente do curso de Medicina. Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA

RESUMO

Os repelentes são utilizados como um método de proteção contra a picada do mosquito *Aedes aegypti* e, por consequência, contra a transmissão de agentes causadores de arboviroses, como os vírus da dengue, febre amarela, chikungunya e zika. Diante disso, o presente estudo visa fazer um levantamento bibliográfico acerca dos repelentes contra o *A. aegypti* e sua efetividade. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados SCOPUS, EMBASE, LILACS e MEDLINE. Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos originais, associados com a temática, publicados entre os anos de 2016 e 2022, em português, espanhol e inglês, sendo selecionados 31 artigos. A coleta de dados foi realizada em ficha documental e, para análise dos artigos na íntegra, foi utilizada uma ficha de extração de dados composta das variáveis: objetivo, tipo de estudo, abordagem metodológica, tipos de repelentes, princípios ativos, tipos de aplicação e resultados. Nos resultados obtidos foram apresentados testes diversos que mediam a efetividade dos repelentes. Em geral, verificou-se que os repelentes tradicionais, largamente distribuídos comercialmente, a exemplo do DEET (N,N-Dietil-m-toluamida), ainda detém melhores índices de eficácia. Apesar disso, alguns repelentes naturais têm se mostrado bem promissores; como os óleos essenciais de orégano e *Lippia pedunculosa*; e, em muitos casos, precisam apenas de uma formulação adequada para ter uma eficácia semelhante aos tradicionais. Tendo em vista que até o momento atual ainda não existe um repelente de insetos ideal, maiores estudos que abordem a temática são extremamente relevantes.

Palavras-chave: DEET. IR3535. Óleos essenciais. Citronela. Orégano.

ABSTRACT

Repellents are used as a method of protection against the bite of the *Aedes aegypti* mosquito and, consequently, against the transmission of agents that cause arboviruses, such as dengue, yellow fever, chikungunya and zika viruses. Therefore, the present study aims to make a bibliographic survey about repellents against *A. aegypti* and their effectiveness. To this end, a literature search was conducted in the SCOPUS, EMBASE, LILACS and MEDLINE databases. The following inclusion criteria were used: original articles associated with the theme, published between 2016 and 2022, in Portuguese, Spanish and English, with 31 articles selected. Data collection was carried out in a document form and, for the analysis of the articles in full, a data extraction form was used, composed of the variables: objective, type of study, methodological approach, types of repellents, active principles, types of application and results. In the results obtained, several tests were presented that measured the effectiveness of repellents. In general, it was found that traditional repellents, widely distributed commercially, such as DEET, still have better efficacy rates. Despite this, some natural repellents have shown great promise; such as oregano and *Lippia pedunculosa* essential oils; and, in many cases, they just need a suitable formulation to have an effectiveness similar to the traditional ones. Considering that to date there is still no ideal insect repellent, further studies that address the issue are extremely relevant.

Keywords: DEET. IR3535. Essential oils. Citronella. Oregano.



1. INTRODUÇÃO

Os repelentes são utilizados como um método de proteção contra a picada do mosquito *Aedes aegypti* e, por consequência, contra a transmissão de agentes causadores de arboviroses, como os vírus da dengue, febre amarela, chikungunya e zika. No Brasil, por exemplo, essas doenças foram responsáveis por mais de 7 mil óbitos nos últimos 10 anos (BRASIL, 2020). Outrossim, de acordo com Teich, Arinelli e Fahham (2016), o país gasta, anualmente, 374 milhões de reais com diagnóstico, tratamento e recuperação dos pacientes acometidos por doenças transmitidas pelo *A. aegypti*. Isso ilustra os impactos negativos que esse vetor causa nas sociedades.

Dentre os principais vetores de arbovírus, está o *Aedes aegypti*. Esse mosquito costuma picar durante o dia, possui estreita associação com o ambiente doméstico e é frequentemente descrito como um “mosquito urbano” (M.J. PERICH, 2003; SITHIPRASASNA R., 2003; RITCHIE S. A., 2014). Ele tem uma grande distribuição em áreas urbanas de regiões tropicais e subtropicais e é o principal vetor dos vírus da dengue, febre amarela, chikungunya e zika. A transmissão dos patógenos causadores dessas arboviroses ocorre durante a picada, uma vez que as fêmeas necessitam de sangue de vertebrados para obter nutrientes essenciais para a reprodução (ATTARDO *et al.*, 2005 ; HANSEN *et al.*, 2014 ; GONZALES *et al.*, 2015). Nos dias de hoje, a dengue é endêmica em mais de 100 países e cerca de metade da população mundial está em risco (OMS, 2019). O Zika tornou-se notório não apenas por causa de seu surto explosivo na América do Sul que levou a uma pandemia global em 2016, mas também por estar associado a casos de microcefalia congênita (MOORE C. A. *et al.*, 2016).

Buscando uma alternativa para prevenção da ocorrência dessas doenças, estão disponíveis no mercado, diversos repelentes, que são de grande relevância, uma vez que a prevenção à picada do mosquito hematófago é a primeira escolha no combate à disseminação das arboviroses, dado o fato da erradicação desses vetores ser de difícil realização.

Repelentes de mosquitos têm sido usados para proteção pessoal, desde do século XX, e são cada vez mais recomendados para a prevenção de doenças transmitidas por mosquitos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças - CDC (2005) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016). Os repelentes tradicionais são

considerados os mais recomendados em todo mundo, sendo o principal deles o DEET (N,N-Dietil-m-toluamida) (RODRIGUEZ *et al.*, 2017 ; RODRIGUEZ *et al.*, 2015). Considerando que o DEET tem sido amplamente utilizado desde os anos 1950, poucos problemas de saúde foram relatados na literatura científica até o momento (GOODYER e BEHRENS 1998). Entretanto, algumas desvantagens envolvem o uso do DEET, a exemplo da irritação dérmica, o que faz com que as pessoas recorram a produtos alternativos (KATZ *et al.* 2008 ; MAIA e MOORE, 2011). Nessa perspectiva, os extratos de óleos vegetais surgiram como alternativa para os repelentes tradicionais. Atualmente, alguns desses extratos de plantas, como citronela, capim-limão, piretro e gerânio, estão comercialmente disponíveis e são usados como repelentes de mosquitos (THAVARA U.; TAWATSIN A.; CHOMPOOSRI J., 2002). Outros, ainda, estão sendo estudados e não se encontram livremente no mercado.

Diante do impacto que as arboviroses transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti* causa na sociedade e da importância dos repelentes como alternativa para a proteção contra esse vetor, o objetivo do presente trabalho constitui na realização de um levantamento bibliográfico sobre a efetividade dos repelentes contra o *A. aegypti*.

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura mediante pesquisa qualitativa descritiva em bases de dados. Inicialmente, o tema estabelecido foi "Eficácia de repelentes disponíveis contra o mosquito *Aedes aegypti*", e a pergunta norteadora foi "Quais são os principais repelentes disponíveis contra o mosquito *Aedes aegypti*". Os critérios de inclusão escolhidos foram: artigos originais associados com a temática, publicados entre os anos de 2016 e 2022, em português, espanhol e inglês. Em paralelo, os critérios de exclusão foram: metanálises, artigos de revisão, teses e dissertações, cartas ao editor e editoriais.

A busca foi realizada a partir dos descritores correspondentes de cada base de dados: Entree para a Embase; palavras-chave para a Scopus; Medical Subject Headings (MeSH) para a Medline e Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) para a Lilacs. As estratégias de busca utilizadas, assim como as combinações entre os descritores e as bases em uso estão apresentadas no Quadro 1.



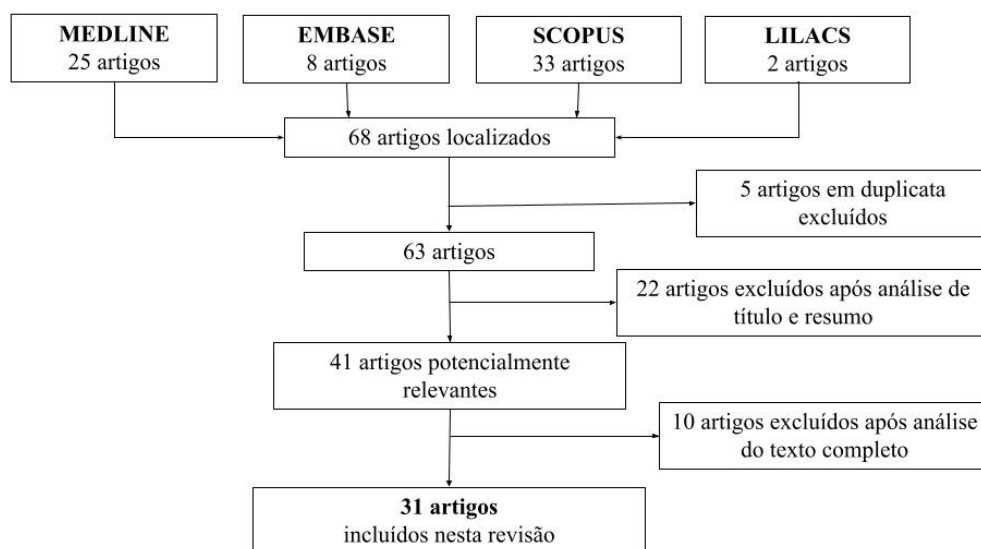
Quadro 1 – Estratégia de busca nas bases de dados, Brasil, 2022.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de achados
LILACS	"Efficacy" AND "Insect Repellents" AND "Aedes"	2
EMBASE	"Aedes aegypti" AND "Insect repellents" AND "Efficacy parameters"	8
MEDLINE	Repellents AND "Aedes aegypti"	25
SCOPUS	"Insect Repellents" AND "aedes aegypti" AND "Efficacy"	33

Fonte: Autoria própria.

As etapas do processo de seleção que produziram a obtenção dos 31 artigos incluídos nesta revisão estão representadas na Figura 1.

Figura 1 –Diagrama do fluxo das etapas de seleção dos artigos para formar a revisão.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 31 artigos incluídos, 5 (16,1 %) foram publicados na EMBASE, 9 (29%) foram publicados na PUBMED e 17 (54,9%) foram publicados na SCOPUS. O local de publicação foi oriundo de 13 países e o idioma predominante foi o inglês. O país que mais publicou foi o Estados Unidos, com 7 artigos (22,6%), seguido do Brasil (4; 12,9%) e Malásia (4; 12,9%).

Observou-se que no período de publicação de cada artigo não houve um padrão crescente de publicações, estes períodos apresentaram oscilações no número de artigos. Em 2017 houve mais publicações sobre a temática, decrescendo a partir de 2018. Quanto ao tipo de publicação, praticamente todos os artigos foram publicados em revistas médicas (27; 87,1%) e apenas 4 (12,9%) em revistas de farmácia.

Acerca do espectro metodológico dos estudos, identificou-se 25 estudos experimentais e 6 ensaios clínicos.

O Quadro 2 e 3 apresentam um conjunto de dados dos trabalhos incluídos nesta revisão, segundo autor, país/ano, bases de dados, tipo de aplicação do repelente, repelentes tradicionais, repelentes naturais e princípio ativo.

Quadro 2 – Síntese dos estudos incluídos envolvendo os repelentes tradicionais, Brasil, 2022.

Referência	País (ano)	Base de dados	Tipo de repelente tradicional (ou princípio ativo)	Tipo de aplicação do repelente
Kuri-Morales et al.	México (2017)	PUBMED	Óxido de piperitenona e R(-) limoneno	Aerossol, spray, creme corporal, pulseira e adesivo
Msangi, Kweka e Mahande	Tanzânia (2018)	SCOPUS	15% N,N-Dietil-Benzamida e 20% N,N -Metil-Toluamida	Tópico
Bugahiar, Devine e Ritchie	Austrália (2017)	SCOPUS	Metoflutrina	Spray
Misni, Nor e Ahmad	Malásia (2019)	SCOPUS	DEET*	Tópico
Bugahiar, Devine e Ritchie	Austrália (2017)	SCOPUS	Metoflutrina	Espacial
Fernandes et al.	Brasil (2021)	SCOPUS	DEET spray (10% a 20%) , IR3535 , eucalipto (solução	Spray



			25%) , DEET loção (20%) e citronela loção (10%) .	
Silva <i>et al.</i>	Brasil (2018)	PUBMED	IR3535* e Icaridin	Spray
Chauhan <i>et al.</i>	EUA (2021)	SCOPUS	Gel repelente compreendendo 20 e 33% de deet ou 20 e 33% picaridina	Tópico
Tangena <i>et al.</i>	Vietnã (2018)	SCOPUS	PMD**, DEET e permetrina	Tópico
Jiang, Yang e Bloomquist	EUA (2019)	EMBASE	DEET, IR3535, transflutrina, permetrina	Espacial
Kulkarni <i>et al.</i>	Índia (2021)	PUBMED	DEET e piperinas	Não indicado
Narawi <i>et al.</i>	Malásia (2020)	SCOPUS	Óleo de noz-moscada	Tópico
Mbuba <i>et al.</i>	Tanzânia (2021)	SCOPUS	Pomada repelente tópica contendo 15% de DEET	Tópico
Carrol, Venturino e Davies	EUA (2019)	SCOPUS	Repelente com 40% de Citriodiol	Tópico

*IR3535: Etilbutilacetilaminopropionato

**PMD: para-metano-3,8-diol

Fonte: Autoria própria.

Quadro 3 – Síntese dos estudos incluídos envolvendo os repelentes naturais, Brasil, 2022.

Referência	País (ano)	Base de dados	Tipo de repelente natural (ou princípio ativo)	Tipo de aplicação do repelente
Nascimento <i>et al.</i>	Brasil (2016)	PUBMED	Óleos essenciais de plantas encontradas no Nordeste do Brasil: <i>Xylopi laevigata</i> , <i>Xylopi frutescens</i> e <i>Lippia pedunculosa</i>	Tópico
Kuri-Morales <i>et al.</i>	México (2017)	PUBMED	Óxido de piperitenona e (R)- limoneno	Aerossol, spray, creme corporal, pulseira e adesivo
Carroll <i>et al.</i>	Reino Unido (2017)	EMBASE	Óleo essencial de orégano (<i>Origanum onites</i>)	Tópico
Demirci <i>et al.</i>	Países Baixos (2017)	EMBASE	Óleo essencial (OE*) das partes aéreas de <i>Rhanterium epposum Oliv.</i> (Asteraceae)	Tópico
Mamood <i>et al.</i>	Malásia (2017)	SCOPUS	Óleo essencial (OE) de <i>Piper aduncum Linnaeus</i>	Tópico
Eden <i>et al.</i>	Indonésia (2020)	SCOPUS	Óleo de <i>Cymbopogon winterianus</i> (Java citronella)	Tópico
Hidayatulfathi <i>et al.</i>	Malásia (2017)	EMBASE	Óleos essenciais de <i>Litsea elliptica</i> , <i>Piper aduncum</i> e <i>Piper sarmentosum</i>	Tópico
Thanigaivel <i>et al.</i>	Índia (2017)	SCOPUS	Extratos brutos de sementes de <i>T. chebula</i> (Seeds of <i>T. chebula</i> were used as plant material)	Tópico



Referência	País (ano)	Base de dados	Tipo de repelente natural (ou princípio ativo)	Tipo de aplicação do repelente
Ali <i>et al.</i>	EUA (2020)	PUBMED	Óleos essenciais de partes de <i>M. grandiflora</i> (extratos dos óleos essenciais, folhas, flores, frutos imaturos e maduros e sementes de <i>M. grandiflora</i>)	Tópico
Benelli <i>et al.</i>	África (2020)	SCOPUS	Óleos essenciais de <i>H. voyronii</i> (OEs de madeira do caule, casca fresca e seca)	Tópico
Karthi <i>et al.</i>	Índia (2020)	SCOPUS	Extratos brutos de folhas de <i>Rhizophora mucronata</i>	Tópico
Misni, Nor e Ahmad	Malásia (2019)	SCOPUS	Óleo de casca de <i>Citrus grandis</i>	Tópico
Misni <i>et al.</i>	Malásia (2021)	SCOPUS	Óleo de casca de pomelo (<i>Citrus grandis</i>)	Tópico
Clarkson <i>et al.</i>	EUA (2021)	PUBMED	<i>Nootkatone</i>	Spray
Affonso <i>et al.</i>	Brasil (2017)	PUBMED	Extrato etanólico caseiro de cravo-da-índia (<i>Syzygium aromaticum</i> L.)	Spray
Fernandes <i>et al.</i>	Brasil (2021)	SCOPUS	Óleo de mamona , óleo de canela , óleo de cedro , óleo de citronela , óleo de cravo , óleo de milho , óleo de hortelã de milho , óleo de semente de algodão , óleo de alho , óleo de capim-limão , óleo de hortelã-pimenta , óleo de linhaça ,óleo de alecrim , óleo de gergelim , óleo de soja e óleo de tomilho.	Spray
Jiang, Yang e Bloomquist	EUA (2019)	EMBASE	Óleo de citronela	Espacial
Inocente <i>et al.</i>	EUA (2018)	EMBASE	Extrato de casca de <i>Cinnamosma fragrans</i> (CINEX)	Tópico
Tan <i>et al.</i>	Taiwan (2019)	PUBMED	Repelente à base de cravo-da-índia	Não indicado
Valbon <i>et al.</i>	EUA (2022)	PUBMED	Piretróides	Espacial

*OE: óleo essencial.

Fonte: Autoria própria.

Após leitura criteriosa dos artigos selecionados foram identificadas 14 publicações a respeito de repelentes tradicionais e 20 publicações a respeito de repelentes naturais, enquanto 3 trabalhos abordavam ambos os tipos de repelentes.

3.1. O USO DE REPELENTE TRADICIONAIS

Os artigos selecionados apresentaram diversos repelentes tradicionais disponíveis, com destaque para o DEET, IR3535 e icaridina.

Desde a década de 1950, o DEET é utilizado de forma ampla pela sociedade, tendo se mostrado seguro até o momento (MITRA *et al.*, 2019). Esse princípio ativo pode proporcionar proteção por até 8 horas (MISNI; NOR; AHMAD, 2019).

Devido a sua alta eficácia, o DEET é considerado o padrão comparativo para novos produtos que tentam se inserir no mercado. Esse fato foi ratificado no estudo de Kuri-Morales *et al.* (2017) que ao comparar 29 repelentes, sendo 16 sintéticos e 13 naturais, revelaram que os produtos com o DEET proporcionaram os maiores tempos de proteção e duração contra *Aedes aegypti*, apesar de divergirem dos tempos de proteção dos fabricantes.

No entanto, esse composto apresenta algumas desvantagens, como odor desagradável, sensação gordurosa na pele, além de irritação e efeito de sensibilização (MISNI; NOR; AHMAD, 2019). Ademais, observa-se que o DEET é indicado somente para crianças acima de dois anos de idade (STEFANI *et al.*, 2009). O DEET é liberado para ser usado durante a gestação (TAVARES, 2021).

Nesse sentido, Msangi *et al.* (2018) realizaram testes de comparação entre o DEET e os compostos IR3535 e icaridina, revelando a superioridade em geral do tempo de repelência e da eficácia do DEET, apesar de certa proximidade na sua eficácia com o IR3535 e com a icaridina (FERNANDES *et al.*, 2021).

Algumas formulações do IR3535 são eficazes por pelo menos 8 horas (PAUMGARTTE e DELGADO, 2016). O seu uso em crianças pode ser realizado a partir dos 6 meses de idade (STEFANI *et al.*, 2009). Esse composto tem baixa toxicidade, mas pode desencadear irritações nos olhos e pele, geralmente benignas. Pode ser usado por gestantes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

O princípio ativo icaridina/picaridina, derivado da piperidina, encontrada na pimenta preta (*Piper nigrum*), na concentração entre 20 e 25%, mostrou-se bastante eficaz na repelência contra o mosquito *A. aegypti*, além de possuir baixo indicativo de sensibilidade e ser seguro para o uso em crianças maiores de 2 anos (SILVA *et al.*, 2018). Em algumas formulações, o tempo de proteção desse princípio ativo é de,



aproximadamente, 10 horas (STEFANI *et. al.*, 2009). Observa-se que a icaridina evapora mais lentamente do que o DEET e, diferente desse outro composto, praticamente não exerce nenhuma irritação na pele ou nos olhos. É seguro para ser usado durante a gravidez (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Dessa forma, apesar de existirem diversas alternativas tradicionais, elas ainda apresentam efeitos adversos indesejados ou contraindicações que fazem com que muitos trabalhos foquem no desenvolvimento de repelentes à base de produtos naturais.

3.2. USO DE REPELENTE NATURAIS

Com relação aos repelentes naturais, os principais mencionados nos artigos selecionados serão descritos a seguir.

O óleo de citronela é obtido da *Cymbopogon nardus* (tipo Ceilão) ou *Cymbopogon winterianus* (tipo Java) e possui como princípios ativos mais abundantes o citronelol, citronelal e geraniol (MITRA *et al.*, 2019). Em estudo de Eden e colaboradores (2020), o potencial repelente desses componentes foi testado. A atividade repelente de cada um foi medida avaliando o período de proteção contra as picadas de *Aedes aegypti* em uma hora. O resultado identificou o geraniol como o componente com maior atividade repelente. A repelência estimada em um período de uma hora foi 78% para geraniol, 77,34% para citronelol e 71,33% para citronelal. Apesar do fato da análise estatística não mostrar diferença significativa entre geraniol e citronelol, a repelência deste último variou substancialmente dos outros dois componentes, embora todos os três apresentem redução de eficácia ao longo do tempo como resultado de sua alta volatilidade sendo, portanto, significativamente menos eficazes que o DEET.

Os botões florais secos do cravo-da-índia, *Syzygium aromaticum*, são utilizados no Brasil na preparação de repelentes caseiros. As gemas, geralmente, são maceradas em etanol por 4 a 10 dias e o filtrado é aplicado sobre a pele para proteção contra as picadas dos mosquitos, principalmente o *Aedes aegypti*. Em estudo de Affonso e colaboradores (2017), o potencial repelente do óleo de cravo-da-índia foi testado a partir da comparação com o DEET. Os resultados confirmaram a atividade de repelência da *S. aromaticum*. Em contrapartida, Tan *et. al.* (2019), constataram que um repelente caseiro a base de cravo-da-índia era ineficaz como repelente e que os seus ingredientes



possuem maior valor que o DEET, o qual é consolidado como um repelente de alto desempenho.

O óleo essencial de orégano, *Origanum onites*, apresentou boa atividade repelente contra *Ae. aegypti* com uma dosagem mínima efetiva (MED) de $0,011 \pm 0,000$ mg/cm² em comparação com o controle de referência DEET (MED = $0,007 \pm 0,003$ mg/cm²) quando testado usando voluntários humanos. O composto majoritário carvacrol (75,70%) foi o que apresentou maior potencial repelente. O segundo composto mais abundante, linalol (9,0%), apresentou repelência leve. O terceiro composto principal, p-cimeno (4,33%) não foi repelente na dose mais alta testada de 1,5 mg/cm². Ademais, uma vez que carvacrol e timol têm sido implicados como sensibilizantes cutâneos, as questões alergênicas e de sensibilização devem ser consideradas em qualquer desenvolvimento de óleo essencial de orégano como um produto repelente a ser usado na pele (CARROLL *et. al*, 2017).

Os óleos essenciais de *Piper aduncum* e *Piper sarmentosum* apresentam propriedades repelentes. As menores doses eficazes contra mosquitos adultos foram 0,5% e 0,4% para *P. sarmentosum* e *P. aduncum*, respectivamente. Em testes de laboratório com seres humanos, os géis forneceram mais de 90,0% de repelência em uma hora após a aplicação e mais de 80,0% de repelência em quatro horas, em comparação com 100% e 95,8% de proteção após uma e quatro horas, respectivamente, pelo DEET. No campo, géis com concentrações ED95 de *P. aduncum* e *P. sarmentosum* forneceram 97,5% e 100% de proteção, respectivamente, em duas horas (HIDAYATULFATHI *et al.*, 2017).

Óleo essencial de *Lippia pedunculosa*, planta encontrada no nordeste do brasileiro, foi testado, por Nascimento e colaboradores (2017), para observar a existência de atividade repelente contra o mosquito *A. aegypti*. No estudo foi observado que o óleo essencial de *L. pedunculosa* e, o seu mais abundante constituinte, o óxido de piperitenona isolado suprimiram 100% dos mosquitos pousando na pele humana, em concentrações inferiores a 1%. No caso da *L. pedunculosa*, a ação repelente deve-se, principalmente, à ação dos dois principais constituintes químicos, (R)-limoneno e óxido de piperitenona. Entretanto, o óxido de piperitenona provou ser mais eficaz do que o óleo essencial de *L. pedunculosa*.



A *Magnolia grandiflora* (Magnoliaceae) é uma árvore nativa da América do Norte que possui valores medicinais e ornamentais, sendo seu uso relatado na medicina indígena americana (ALI *et. al.*, 2020). Ali e colaboradores (2020) testaram óleos essenciais extraídos de diferentes partes da *Magnolia grandiflora* por GC-FID e GC-MS, observando um efeito repelente significativo no óleo essencial das sementes da planta, semelhante ao DEET contra mosquitos *Aedes aegypti*, identificando-se o 1-Decanol como o princípio ativo responsável por essa ação.

Benelli *et al.* (2020) ao estudarem o uso de *Hazomalania voyronii* como repelente para mosquitos como *Aedes aegypti* e compararem ao DEET, detectaram proteção quase completa (> 80%) por 30 minutos quando o óleo essencial puro da casca fresca foi aplicado no braço dos voluntários, um tempo menor que o DEET a 10%, que repeliu mais de 80% dos mosquitos até 2h da aplicação. Dessa forma, apesar de mostrar um repelente eficaz, o óleo essencial da casca de *Hazomalania voyronii* necessita de uma formulação de liberação prolongada, a fim de ampliar seu tempo de atuação no ambiente.

Portanto, percebe-se que há inúmeros princípios ativos extraídos de plantas que são promissores no âmbito da repelência contra o *A. aegypti*. Entretanto, o tempo de ação desses compostos, em muitos casos, são reduzidos devido à alta volatilidade apresentada por eles. Assim, são necessários estudos que visem desenvolver formulações, a fim de aumentar o tempo de ação dos repelentes naturais e disponibilizar tais ativos em larga escala comercial.

3.3. DESAFIOS E AVANÇOS NO USO DE REPELENTE

Sem grandes novidades entre os repelentes sintéticos, e na busca de maior inserção em um contexto sustentável e holístico, as buscas por repelentes naturais são significativas. No entanto, esses repelentes, mesmo que aparentemente presente em diversos vegetais, enfrentam desafios para superar a eficácia dos tradicionais sintéticos comercializados.

Até o presente momento, ainda não existe um repelente de insetos ideal: que não tenha nenhum grau de toxicidade, não cause irritações na pele, nem prejuízos à camada de ozônio, que pode ser usado com segurança por gestantes e crianças, além de resistência ao suor, vento e temperatura (SILVA *et al.*, 2018).



Dessa forma, a busca na natureza de novos repelentes implica identificação do composto repelente e seu nível de toxicidade, assim como suas formas de uso, liberação e conservação carecem de mais estudos para que possam apresentar eficácia comparável, especialmente no que diz respeito ao seu tempo de ação, aos repelentes tradicionais sintéticos.

Nesse sentido, como um avanço na possibilidade de melhora na eficácia de repelentes naturais, Misni, Nor e Ahmad (2019) destacaram a aplicação da técnica de microencapsulação do óleo essencial da casca da *Citrus grandis*, fruta nativa do Sudeste Asiático e da China conhecida por sua ação repelente contra mosquitos. Os autores citados revelaram em seu estudo que o uso dessa técnica melhorou a estabilidade do óleo essencial volátil, assim como sua eficácia, com efeitos comparáveis ao padrão-ouro, o DEET.

Atualmente, a microencapsulação vem sendo amplamente estudada em todo o mundo como uma técnica de liberação prolongada, fornecendo o revestimento externo que envolve a partícula de óleo essencial utilizando polímero natural ou sintético. Nesse contexto, o tamanho do diâmetro da microcápsula é fundamental, pois quanto menor o diâmetro, maior a taxa de liberação devido a maior área de superfície (MISNI; NOR; AHMAD, 2019).

Misni *et al.* (2021) aprofundaram as investigações sobre essa técnica e desenvolveram um estudo no qual analisaram a estabilidade física e a eficácia de uma formulação repelente composta por óleo essencial encapsulado de *Citrus grandis* sob diferentes condições de armazenamento durante um período de 12 meses. Foi demonstrado que a microencapsulação ajudou a preservar a estabilidade da formulação, o que resultou na manutenção de alta proteção por mais de 12 meses de armazenamento.

Outra estratégia que vem sendo desenvolvida na tentativa de aumentar a estabilidade de repelentes naturais é a utilização de uma nanoemulsão (de óleo de noz-moscada) como carreador, sendo constatado efeito prolongado do repelente de noz-moscada nesses casos (NARAWI *et al.*, 2020).

Outro avanço veio com o produto Neo-Innova, o qual possui como base uma fórmula com 40% de Citriodiol, que quando comparado com as opções atuais de repelentes botânicos e padrão, representa um marco no desenvolvimento de repelentes



e suporta aplicações "uma vez por dia" como uma estratégia prática para proteção pessoal contra mosquitos (CARROLL; VENTURINO; DAVIES, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de repelentes é imprescindível no combate a vetores de doenças, como as arboviroses, febre amarela e zika, muito relevantes no contexto da saúde pública mundial. Este estudo conseguiu sintetizar e descrever os principais repelentes, tanto tradicionais quanto naturais, presentes na literatura, comparando os seus níveis de eficácia, toxicidade e limitações, assim como alguns avanços que vêm sendo desenvolvidos nesse campo de estudo.

Verificou-se que, apesar de os substratos naturais fornecerem uma participação efetiva nesse combate, carecem de maior aprofundamento no desenvolvimento da sua forma de apresentação, pois apresentam maior volatilidade. Nesse sentido, alguns estudos já apresentam algumas alternativas, como o microencapsulamento dessas substâncias, mas é algo ainda a ser disseminado nos meios científico e comercial.

Portanto, mesmo que ainda apresentem alguns efeitos adversos, especialmente cutâneos, os repelentes tradicionais sintéticos, como o DEET, continuam apresentando eficácia mais prolongada na ação repelente contra insetos vetores de doenças.

REFERÊNCIAS

- AFFONSO, R.S. *et al.* Quantification through TLC-densitometric analysis, repellency and anticholinesterase activity of the homemade extract of Indian cloves. **Biomedical Chromatography**, v. 32, n. 2, p. 1-31, 2017.
- ALI, A. *et al.* Insecticidal and Biting Deterrent Activities of Magnolia grandiflora Essential Oils and Selected Pure Compounds against Aedes aegypti. **Molecules**, v. 25, n. 6, p. 1359, 2020.
- ATTARDO, G.M. *et al.* Nutritional regulation of vitellogenesis in mosquitoes: implications for anautogeny. **Insect Biochemistry And Molecular Biology**, v. 35, n. 7, p. 661-675, 2005.
- BENELLI, G. *et al.* Insecticidal and mosquito repellent efficacy of the essential oils from stem bark and wood of Hazomalania veyron. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 248, p. 1-30, 2020.



BRASIL. Ministério da Saúde. Óbitos por arboviroses no Brasil. Boletim epidemiológico, v. 51, n. 33 , 2020.

BUHAGIAR, T.S.; DEVINE, G.J.; RITCHIE, S.A. Effects of sublethal exposure to metofluthrin on the fitness of *Aedes aegypti* in a domestic setting in Cairns, Queensland. **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2017.

BUHAGIAR, T.S.; DEVINE, G.J.; RITCHIE, S.A. Metofluthrin: investigations into the use of a volatile spatial pyrethroid in a global spread of dengue, chikungunya and zika viruses. **Parasites & Vectors**. **Springer**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2017.

CARROLL, J.F. *et al.* Repellency of the *Origanum onites* L. essential oil and constituents to the lone star tick and yellow fever mosquito. **Taylor and Francis Online**, v. 31, n. 18, p. 2192-2197, 2017.

CARROLL, S.P.; VENTURINO, J.; DAVIES, J.H. A Milestone In Botanical Mosquito Repellents: novel pmd-based formulation protects more than twice as long as high-concentration deet and other leading products. **Journal Of The American Mosquito Control Association**, v. 35, n. 3, p. 186-191, 2019.

CDC. CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS . 2005. *CDC Division of Vector-Borne Infectious Diseases*. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/>. Acesso em: 18 de mar. de 2022.

CHAUHAN, K.R. *et al.* Evaluation of a Novel User-Friendly Arthropod Repellent Gel, Verdegen. **Journal Of Medical Entomology**, v. 58, n. 6, p. 2479-2483, 2021.

CLARKSON, T.C. *et al.* Nootkatone Is an Effective Repellent against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Insects**, v. 12, n. 5, p. 1-18, 2021.

DEMIRCI, Betul *et al.* *Rhanterium epapposum* Oliv. essential oil: chemical composition and antimicrobial, insect-repellent and anticholinesterase activities. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 5, p. 703-708, 2017.

EDEN, W.T. *et al.* The Mosquito Repellent Activity of the Active Component of Air Freshener Gel from Java Citronella Oil (*Cymbopogon winterianus*). **Journal Of Parasitology Research**, v. 2020, p. 1-5, 2020.

FERNANDES, M.R.G. *et al.* Efficacy and safety of repellents marketed in Brazil against bites from *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: a systematic review. **Travel Medicine And Infectious Disease**, v. 44, n. 102179, 2021.

GONZALES, K.K. *et al.* Blood serum and BSA, but neither red blood cells nor hemoglobin can support vitellogenesis and egg production in the dengue vector *Aedes aegypti*. **Peerj**, v. 3, p. 2-13, 2015.

GOODYER, L.; BEHRENS, R.H. Short report: The safety and toxicity of insect repellents. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. v.59 , n.2 , p. 323-324, 1998.



- HANSEN, I.A. *et al.* Four-way regulation of mosquito yolk protein precursor genes by juvenile hormone-, ecdysone-, nutrient-, and insulin-like peptide signaling pathways. **Frontiers In Physiology**, v. 5, n. 103, p. 1-5, 2014.
- HIDAYATULFATHI, O. *et al.* Three repellent gels that contain essential oils from local Malaysian plants against dengue vector. **Trop Biomed.** v. 34, n. 3 , p. 540-549, 2017.
- INOCENTE, E.A. *et al.* A natural agonist of mosquito TRPA1 from the medicinal plant *Cinnamosma fragrans* that is toxic, antifeedant, and repellent to the yellow fever mosquito *Aedes aegypti*. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 2, p. 1-19, 2018.
- JIANG, S.; YANG, L.; BLOOMQUIST, J. R.. High-throughput screening method for evaluating spatial repellency and vapour toxicity to mosquitoes. **Medical And Veterinary Entomology**, v. 33, n. 3, p. 388-396, 2019.
- KARTHI, S. *et al.* Larvicidal Enzyme Inhibition and Repellent Activity of Red Mangrove *Rhizophora mucronata* (Lam.) Leaf Extracts and Their Biomolecules against Three Medically Challenging Arthropod Vectors. **Molecules**, v. 25, n. 17, p. 1-18, 2020.
- KATZ, T.M.; MILLER, J.H.; HEBERT, A.A. Insect repellents: historical perspectives and new developments. **Journal Of The American Academy Of Dermatology** v. 58, n. 5, p. 865-871, 2008.
- KULKARNI, A.S. *et al.* Identification of a Novel Series of Potent Organosilicon Mosquito Repellents. **ACS Omega**, v. 6, n. 46, p. 31236-31243, 2021.
- KURI-MORALES, P.A. *et al.* Repellency of 29 Synthetic and Natural Commercial Topical Insect Repellents Against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Central Mexico. **Journal of Medical Entomology**, v. 54, n. 5, p. 1305–1311, 2017.
- MAIA, M.F. *et al.* Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. **Malaria Journal**, v. 10, n. 1, p. 2-11, 2021.
- MAMOOD, S.N.H. *et al.* The formulation of the essential oil of *Piper aduncum* Linnaeus (Piperales: piperaceae) increases its efficacy as an insect repellent. **Bulletin Of Entomological Research**, v. 107, n. 1, p. 49-57, 2016.
- MBUBA, E. *et al.* Single blinded semi-field evaluation of MAÏA® topical repellent ointment compared to unformulated 20% DEET against *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis* and *Aedes aegypti* in Tanzania. **Malaria Journal**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2021.
- MISNI, M.; NOR, Z.M.; AHMAD, R. Microencapsulation of Citrus Grandis Peel Oil Using Interfacial Precipitation Chemistry Technique for Repellent Application. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v.18, n. 1, p. 198–209, 2019.



- MISNI, N. *et al.* Microencapsulation Preservation of the Stability and Efficacy of Citrus Grandis Oil-Based Repellent Formulation against *Aedes aegypti* during Storage. **Molecules**, v. 26, n. 12, p. 1-13, 2021.
- MITRA, S. *et al.* Efficacy of Active Ingredients From the EPA 25(B) List in Reducing Attraction of *Aedes aegypti* (Diptera: culicidae) to humans. **Journal Of Medical Entomology**, p. 1-8, 2019.
- MOORE, C.A, *et al.* Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. **JAMA Pediatrics**, v. 171 , n. 3 , p. 288–295, 2016.
- MSANGI, S.; KWEKA, E.; MAHANDE, A. Repellent Activity of TRIG (N-N Diethyl Benzamide) against Man-Biting Mosquitoes. **Journal Of Tropical Medicine**, v. 2018, p. 1-5, 2018.
- NARAWI, M.M. *et al.* Biocompatible Nutmeg Oil-Loaded Nanoemulsion as Phyto-Repellent. **Frontiers In Pharmacology**, v. 11, p. 1-15, 2020.
- NASCIMENTO, A.M.D. *et al.* Repellency and Larvicidal Activity of Essential oils from *Xylopi* *laevigata*, *Xylopi* *frutescens*, *Lippia* *pedunculosa*, and Their Individual Compounds against *Aedes aegypti* Linnaeus. **Springer**, v. 46, ed. 2, p. 223-230, 2016.
- OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE . Dengue and severe dengue 2019. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 18 de mar. de 2022.
- OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global technical strategy for malaria 2016–2030. 2016. Disponível em: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/en/> . Acesso em: 18 de mar. de 2022.
- PAUMGARTTEN, F. J. R.; DELGADO, I. F. Repelentes de mosquitos, eficácia para prevenção de doenças e segurança do uso na gravidez. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 4, n. 2, p. 1-2, 2016.
- Perich M.J. *et al.* Field evaluation of a lethal ovitrap against dengue vectors in Brazil. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 17, n.2 , p. 205-210 , 2003.
- RITCHIE, S.A. Dengue vector bionomics: Why *Aedes aegypti* is such a good vector. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**, ed.2 , 2014.
- Rodriguez, S. D. *et al.* 2017. Efficacy of some wearable devices compared with spray-on insect repellents for the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.)(Diptera: Culicidae). **Journal of Insect Science**, v.17 , n.1 , p. 1-6 , 2017.
- Rodriguez, S. D. *et al.* The efficacy of some commercially available insect repellents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). **Journal of Insect Science (online)**, v. 15 , n. 1 , p. 140 , 2015.



- SILVA, B.O. *et al.* Efficacy of the main repellents available in the Brazilian market against *Aedes aegypti* bites under concentrations applied to pediatric populations. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 2, p. 256-257, 2018.
- SITHIPRASASNA, R. *et al.* Field evaluation of a lethal ovitrap for the control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand. **Journal of Medical Entomology**, v. 40 , n. 4 , p. 455-462 , 2003
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Dermatologia (2019-2021). Repelentes e outras medidas protetoras contra insetos na infância. 2020.
- STEFANI, G. P. *et al.* Repelentes de insetos: recomendações para uso em crianças. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, n. 1, p. 81-89, 2009.
- TAN, K. *et al.* A popular Indian clove-based mosquito repellent is less effective against *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* than DEET. **Plos One**, v. 14, n. 11, p. 1-13, 2019.
- TANGENA, J.A. *et al.* Field evaluation of personal protection methods against outdoor-biting mosquitoes in Lao PDR. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2018.
- TAVARES, R. F. S. Repelentes tópicos em pediatria: aspectos toxicológicos e de segurança. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v. 21, n.1, p. 16-19, 2021.
- TEICH, V.; ARINELLI, R.; FAHHAM, L.. *Aedes aegypti* e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 9, n. 3, p. 267-276, 2017.
- THANIGAIVEL, A. *et al.* Impact of *Terminalia chebula* Retz. against *Aedes aegypti* L. and non-target aquatic predatory insects. **Ecotoxicology And Environmental Safety**, v. 137, p. 210-217, 2017.
- VALBON, W. *et al.* Bioallethrin activates specific olfactory sensory neurons and elicits spatial repellency in *Aedes aegypti*. **Pest Management Science**, v. 78, n. 2, p. 438-445, 2021.

VIAS DE RESISTÊNCIA DO MOSQUITO AEADES AEGYPTI A INSETICIDAS

RESISTANCE PATHWAYS OF THE AEADES AEGYPTI MOSQUITO TO INSECTICIDES

DOI: 10.51859/AMPLLA.APH2135-4

Ruan Pablo Cruz Fonteles¹
 Antônio Eudes Soares de Sousa¹
 João Batista Tavares De Lima Junior¹
 Thayson Silva Pinheiro¹
 João Antônio Soares de Sousa²
 Emanuele Ribeiro Ramo³
 Luis Flávio Mendes Saraiva⁴

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

² Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC

³ Professora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁴ Professor do curso de Biologia. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O mosquito *Aedes aegypti* é um vetor responsável pela transmissão de várias doenças, dentre elas: dengue, Chikungunya e Zika. Diante disso, sabe-se que muitas classes de inseticidas se tornaram populares e, em alguns casos, imprescindíveis no combate à espécie. Contudo, o uso indiscriminado dessas substâncias químicas tem gerado resistência variadas nas populações de *Aedes aegypti*. Assim, esse estudo tem como objetivo avaliar as vias de resistência fomentadas pelo uso desses compostos. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados EMBASE, LILACS, SCOPUS, MEDLINE e SCIELO, onde foram selecionados 8 artigos para compor essa revisão. A análise dos estudos evidenciou que, após exposição aos inseticidas, os mosquitos desenvolveram mecanismos de resistência gênicas, relacionados aos canais de sódio sensíveis à voltagem, bem como alterações enzimáticas que permitiram uma maior capacidade de metabolismo dessas substâncias.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*. Resistência. Inseticidas.

ABSTRACT

The *Aedes aegypti* mosquito is a vector responsible for the transmission of several diseases, including: dengue, Chikungunya and Zika. Therefore, it is known that many classes of insecticides have become popular and, in some cases, essential in combating the species. However, the indiscriminate use of these chemical substances has generated resistance in populations of *Aedes aegypti*. Thus, this study aims to evaluate the resistance pathways promoted by the use of these compounds. For this, a bibliographic search was carried out in the EMBASE, LILACS, SCOPUS, MEDLINE and SCIELO databases, where 8 articles were selected to compose this review. The analysis of the studies showed that, after exposure to insecticides, mosquitoes developed mechanisms of genetic resistance, related to voltage-sensitive sodium channels, as well as enzymatic alterations that allowed a greater capacity for metabolism of these substances.

Keywords: *Aedes aegypti*. Resistance. Insecticides.



1. INTRODUÇÃO

O *Aedes aegypti*, uma espécie de mosquito encontrada em áreas tropicais e subtropicais do mundo, é responsável pela transmissão de vários arbovírus e pelos contínuos surtos de dengue, Chikungunya, Zika e febre amarela na América do Sul (SALGUEIRO, 2019). No Brasil, o vetor tem notoriedade dentre as discussões a respeito de saúde pública desde o século XX, sendo considerado o principal transmissor de agentes etiológicos que afetam diretamente a saúde do homem (BRAGA, 2007).

A transmissão dessas arboviroses, em locais endêmicos, representam um execrável impacto econômico e cultural, afetando todos os níveis sociais, principalmente populações mais pobres que vivem em situações de riscos, uma vez que estão mais suscetíveis ao contato com os vetores, notabilizando a importância de se adotar medidas profiláticas. No entanto, entre todas as arboviroses cujos agentes etiológicos são transmitidos pelo *Aedes aegypti*, somente a febre amarela e a dengue possuem vacinas. À vista disso, por ainda não haver vacina disponível para os outros arbovírus transmitidos pelo *Aedes aegypti*, a melhor maneira de reduzir a morbidade e a mortalidade causadas por essas doenças é controlando o seu vetor. Controle esse sendo possível com a utilização de alguns métodos, como o controle mecânico, biológico e químico (SÁ, 2019).

Apesar dos diferentes meios de contenção, o controle do vetor continua sendo um grande desafio para a saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento como é o caso do Brasil, pois a falta de infraestrutura das cidades, relacionada, por exemplo, à coleta de lixo e ao abastecimento de água irregulares, não colaboram para o êxito de alguns dos métodos aplicados (SÁ, 2019). Somado a tal situação, o uso indiscriminado de diferentes inseticidas, nos últimos anos, fez com que eles ficassem constantemente expostos, levando, conseqüentemente, a uma resistência em algumas populações desses vetores, representando um prejuízo para mais uma das formas de controle vetorial na sociedade (BRAGA, 2007).

Diante disso, conhecer os diferentes mecanismos de ação dos inseticidas e os meios de resistência adquiridos pelo mosquito é de suma importância para um eficaz controle desse vetor. Desse modo, o esclarecimento da capacidade de algumas



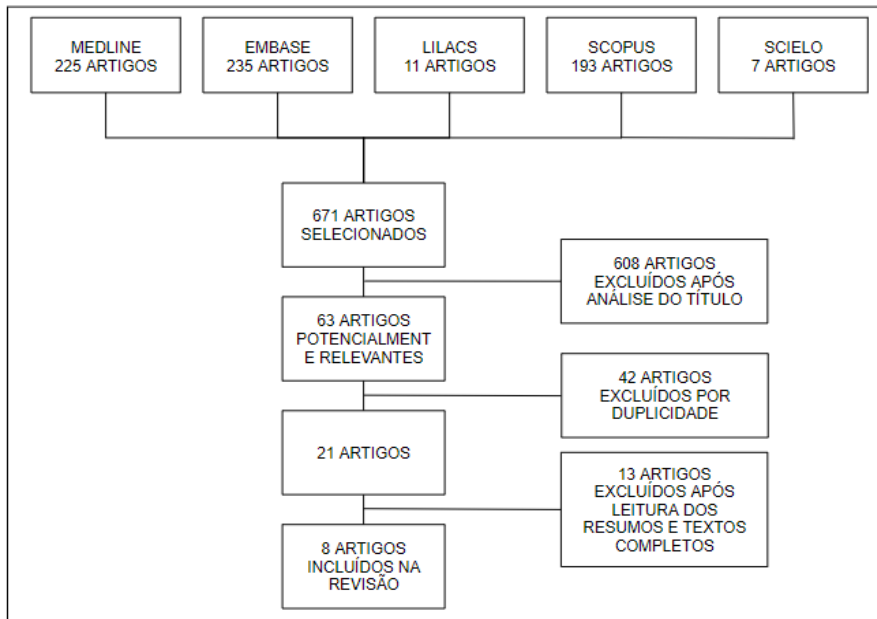
populações de mosquitos em sobreviver a doses de inseticidas que seriam letais para a maioria, destacando os mecanismos genéticos e não genéticos de resistência, desde o desenvolvimento e uso dos principais organossintéticos, será crucial no desenvolvimento de estratégias contra o mosquito.

Portanto, o presente capítulo tem por objetivo analisar as vias de resistência associadas ao longo do uso inadvertido dos principais tipos de inseticidas disponíveis atualmente no mercado. Isso possibilita um amplo conhecimento do perfil de resistência das populações de *Aedes aegypti*, o qual pode contribuir com programas de controle para desenvolver estratégias e procedimentos operacionais mais eficientes para combater esse vetor.

2. MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de caráter descritivo acerca das mudanças bioquímicas relacionadas à resistência gerada pelo uso de inseticidas no combate ao mosquito *Aedes aegypti*. Esse estudo ocorreu entre os meses de janeiro e fevereiro de 2022, nas fontes de informação LILACS, MEDLINE, EMBASE, SCOPUS e SCIELO, por meio dos descritores “*Aedes aegypti*”, “Inseticidas” e “Resistência a Inseticidas”, além de seus correspondentes na língua inglesa, validados pelos vocabulários estruturados DeCS, MeSH e Emtree, associados aos operadores booleanos disponíveis nessas fontes de dados respectivas.

Figura 1 - Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica



Fonte: Autoria própria

Para seleção adequada dos estudos, foram aplicados critérios de inclusão, sendo eles: artigos originais ou relatos de caso, publicados nos últimos 5 anos, e escritos em português, inglês ou espanhol. Ao mesmo tempo, os critérios de exclusão foram: estudos restritos e/ou duplicados. Considerando isso, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 8 artigos neste capítulo, como descrito na Figura 1.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. CARACTERIZAÇÃO DO *Aedes aegypti*

O mosquito *Aedes aegypti*, pertencente à ordem *Diptera* e à família *Culicidae* (KNIGHT; STONE, 1977), tem na região da Etiópia a sua provável origem (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). No Brasil, sabe-se que a dispersão desse inseto teve início no século XVII, a partir dos comércios marítimo e escravista (SILVA *et al.*, 1998; KYLE; HARRIS, 2008), foi orientada para as regiões de intensa atividade antrópica e de climas adequados ao seu ciclo reprodutivo, principalmente regiões tropicais e subtropicais (CLEMENTS, 1992; CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 2002). Relata-se que, a partir da metade do século XX, houve a erradicação do vetor, mas falhas no controle epidemiológico possibilitaram o retorno do *Aedes aegypti* (TEIXEIRA *et al.*, 2002).



De acordo com os aspectos morfológicos e ambientais, o *Aedes aegypti* pode ser dividido em duas subespécies, a *Aedes aegypti aegypti* e a *Aedes aegypti formosus*, sendo a primeira relacionada ao ambiente urbano e, portanto, associada à transmissão de doenças (arboviroses, por exemplo) ao ser humano (TABACHNICK; POWELL, 1979). Esse inseto holometábolo apresenta um ciclo de vida dividido em quatro etapas: ovo, larva (quatro estágios; L1, L2, L3 e L4), pupa e adulto (FARNESI *et al.*, 2012). A fêmea do mosquito possui hábito diurno e realiza, nesse período do dia, a sua oviposição em reservatórios aquáticos naturais, como plantas, ou artificiais, como tampas de garrafa e caixas d'água. Durante o seu ciclo gonadotrófico, alimenta-se com o sangue de mamíferos (hábito hematófago), a exemplo do ser humano, para maturação de seus ovos (TAUIL, 2002; FORATTINI, 2002). Um dos fatores que, somado ao microambiente e à temperatura adequados, contribui para a reprodução e, conseqüentemente, para a dispersão do mosquito é a capacidade de o ovo interromper o desenvolvimento embrionário em meio a condições não favoráveis para tal processo, conhecida como quiescência (dormência), e, em seguida, retorná-lo no momento oportuno (OLIVA *et al.*, 2018).

O mosquito *Aedes aegypti* é um vetor biológico para algumas arboviroses, tais como a dengue, sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4; febre amarela urbana; febre chikungunya e febre Zika (POWELL, 2018). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a dengue, doença mais prevalente transmitida por esse vetor, teve aumento expressivo do número de casos entre os anos 2000 e 2019, sendo 505.430 em 2000 e 5,2 milhões em 2019, e do de óbitos entre os anos 2000 e 2015 (de 960 para 4032; a população jovem foi a mais afetada); já no Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico de janeiro de 2021, foram contabilizados 987.173 casos prováveis de janeiro a novembro de 2020 (com um acréscimo nas doze primeiras semanas, em comparação ao mesmo período de 2019) e 554 óbitos confirmados (OMS, 2022; BRASIL, 2021).

3.2. FORMAS DE CONTROLE

O controle mecânico de vetores no Brasil tem sido desenvolvido por agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate a Endemias (ACE), com auxílio da população. Esse método tem como objetivo a detecção, eliminação e drenagem de



reservatórios naturais e artificiais que possam abrigar criadouros para o *Aedes aegypti*, reduzindo, assim, a população desse mosquito. Já o controle biológico é realizado a partir da utilização de predadores naturais do vetor, seja durante as fases imatura, larval ou adulta do inseto. O uso de mosquitos do gênero *Toxorhynchites*, copépodos e peixes da espécie *Gambusia affinis* que se alimentam de larvas e pupas do *Aedes aegypti* são alguns exemplos de controle biológico (SÁ, 2019). E por último, o controle químico é realizado por meio da utilização de potentes substâncias sintetizadas em laboratórios, na qual representam os modernos inseticidas, sendo esse método um dos últimos a serem utilizados no contexto de saúde pública (BRASIL, 2016).

3.3. CLASSES DE INSETICIDAS

Após o advento dos inseticidas organossintéticos, inaugurados com o diclorodifeniltricloroetano (DDT) na década de 1940, consolidou-se um novo paradigma de controle de insetos vetores por meio do uso de tecnologias, representadas nos modernos inseticidas, mesmo após os problemas advindos do uso contínuo e desregrado desses subsídios de controle, os quais induziram a resistência dos insetos alvos, a contaminação do meio ambiente e a intoxicação de vários níveis na cadeia trófica; ao mesmo tempo, como resposta a essas complicações, foram desenvolvidas novas classes de produtos ativos menos tóxicos, como organofosforados e piretróides (WERMELINGER, 2022). Atualmente, esses compostos químicos podem ser divididos em classes, sendo alguns deles organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides (ALVES *et al.*, 2011).

Os organoclorados são inseticidas que contêm carbono, hidrogênio e cloro. Sabe-se que o grupo mais antigo dos organoclorados é o difenil alifático, que inclui DDT, DDD, dicofol, etileno, clorobenzilato e metoxicloro. Outro tipo conhecido é o hexaclorociclohexano (HCH), também conhecido como hexaclorobenzeno (BHC), tem propriedades inseticidas que foram descobertas em 1940 por entomologistas franceses e britânicos; em seu grau técnico, existem cinco isômeros, alfa, beta, gama, delta e épsilon. Outros bastante utilizados são os ciclodienos, que são inseticidas persistentes, estáveis no solo e relativamente estáveis à radiação ultravioleta da luz solar, sendo essa a causa de serem usados em maior quantidade como inseticidas de solo (especialmente clordano, heptacloro, aldrin e dieldrin), com o objetivo de controlar cupins e insetos do



solo cujos estágios larvais se alimentam das raízes das plantas. Por fim, podemos destacar os policloroterpenos, sendo eles: toxafeno e estrobano. Foi observado que o toxafeno teve o maior uso na agricultura, enquanto o estrobano era relativamente insignificante. (WERE *et al.*, 2004).

Organofosforados (OPs) é a classe com com fósforo em sua composição. Os OPs agem inibindo certas enzimas importantes do sistema nervoso, especificamente a colinesterase (ChE). Diz-se que a enzima está fosforilada quando se liga à porção de fósforo do inseticida, uma ligação que é irreversível. Isso resulta no acúmulo de acetilcolina (ACh) nas junções ou sinapses neurônio/neurônio e neurônio/músculo (neuromuscular), gerando contrações rápidas dos músculos voluntários e, finalmente, paralisia. Podem ser divididos em seis subclasses diferentes: fosfatos, fosfonatos, fosforotioatos, fosforoditioatos, fosforotiolatos e fosforamidatos (MOURA *et al.*, 2020; WERE *et al.*, 2004).

Os carbamatos são derivados do ácido carbâmico (como os OPs são derivados do ácido fosfórico) e o seu modo de ação é o de inibir a enzima vital colinesterase (ChE). Os carbamatos inibem a colinesterase (ChE) como os OPs, e se comportam de maneira quase idêntica em sistemas biológicos, mas com duas diferenças principais: alguns carbamatos são inibidores potentes da aliesterase (esterases alifáticas diversas cujas funções exatas não são conhecidas), e sua seletividade às vezes é mais pronunciada contra a ChE de diferentes espécies; em segundo lugar, a inibição de ChE por carbamatos é reversível. Quando a ChE é inibida por um carbamato, diz-se que é carbamilada, como quando um OP resulta na fosforilação da enzima (SOYDAN *et al.*, 2020; WERE *et al.*, 2004).

Os piretróides compartilham modos de ação semelhantes, assemelhando-se ao do DDT, e são considerados venenos axônicos. Eles aparentemente funcionam mantendo abertos os canais de sódio nas membranas neuronais. Existem dois tipos de piretróides. O tipo I, entre outras respostas fisiológicas, possui coeficiente de temperatura negativo, semelhante ao do DDT. O tipo II, em contraste, possui um coeficiente de temperatura positivo, apresentando aumento da morte com o aumento da temperatura ambiente. Os piretróides afetam tanto o sistema nervoso periférico quanto o central do inseto. Eles inicialmente estimulam as células nervosas a produzirem descargas repetitivas e, eventualmente, causam paralisia (efeito



knockdown, Kdr). Tais efeitos são causados por sua ação no canal de sódio, um pequeno orifício através do qual os íons de sódio podem entrar no axônio para causar excitação. O efeito estimulante dos piretróides é muito mais pronunciado do que o do DDT (COSTA *et al.*, 2008; WERE *et al.*, 2004).

3.4. VIAS DE RESISTÊNCIA DO MOSQUITO AOS INSETICIDAS

O uso contínuo e perdulário dos diversos tipos de inseticidas, sem monitoramento periódico da resposta da população a esses produtos químicos, vem resultando na seleção de mosquitos geneticamente resistentes e agravando ainda mais a disponibilidade de inseticidas para o controle de arbovirose pelo mundo (GUIDEZ, 2021). As mutações gênicas associadas à resistência desses mosquitos vetores às principais classes de inseticidas, vem se tornando um problema cada vez mais presente. Resistência a organoclorados, carbamatos e, principalmente, piretróides e organofosforados foi identificada na análise de recentes estudos de populações de vetores das Américas, com alguns dos mecanismos de resistência já bem esclarecidos (SÁ, 2019).

Em uma pesquisa elaborada por SENE *et al.* (2021), realizada em nove localidades do Senegal (de 2017 a 2019), com o objetivo de compreender o status e as vias de resistência a diversas classes de inseticidas nessas regiões, foi observado que, após 24h de exposição ao carbamato bendiocarb 0,1%, a taxa de mortalidade foi de 100% (n = 106) ; além disso, todos os mosquitos (n = 945) expostos ao carbamato propoxur 0,1% apresentaram resistência à ação da substância em todas as localidades analisadas (mortalidade < 90%). Com base nesse estudo, 908 mosquitos (*Aedes aegypti*) mostraram ser suscetíveis ao inseticida malathion 5%, com taxas de mortalidade maiores ou igual a 98% em todas as 9 cidades do Senegal. Já o uso, segundo o mesmo trabalho, de malathion 0,8% gerou uma mortalidade de 100% em apenas duas localidades (Matam, n = 100; e Kedougou, n = 105), enquanto que, nas outras regiões, as taxas de mortalidades variaram de 4% a 87,73%; tal fato sugere que a resistência a um tipo de pesticida organofosforado possa ter relação com sua concentração. O mesmo estudo também manifesta a resistência do *Aedes aegypti* ao inseticida pirimifós-metil 0,05%, em todas as cidades (mortalidade < 37,62%), e ao fenitrotion 1% em apenas três (Louga, Mbour e Barkedji, com as respectivas taxas de mortalidade: 70,4%, 89,6% e



87%, respectivamente). Em relação ao grupo dos piretróides, observou-se que a suscetibilidade dos mosquitos à permetrina 0,75% estava presente em quase todas as regiões analisadas, exceto em Touba, Louga e Barkédji (taxas de mortalidade: 66,32%, 96,29% e 61,00%, respectivamente); embora também tenha sido percebido que, com exceção da população de Kédougou, todas as outras manifestaram resistência à permetrina 0,25%. Ainda estudando o comportamento dos artrópodes aos piretróides, foi verificado que apenas duas populações (as de Kédougou; e de Zinguinchor) foram suscetíveis aos piretróides do tipo II testados - deltametrina 0,05%, alfa-cipermetrina 0,05% e lambda-cialotrina 0,05%; já as das demais localidades manifestaram ou confirmação ou suspeição de resistência. No que se refere ao organoclorado DDT, a resistência foi ratificada em todas as regiões (Touba registrou a maior taxa de mortalidade: 65,11%). No trabalho, não foram identificadas quaisquer mutações nos genes responsáveis pelos canais de sódio sensíveis à voltagem e, conseqüentemente, ao efeito knockdown (kdr) que esclarecessem a resistência aos piretróides por parte das populações de algumas regiões; as mutações que foram procuradas foram estas: F1534C, V1016I, V1016G e S989P). Os autores explicam que esse resultado pode estar associado ou com um possível desconhecimento da mutação envolvida nesse processo ou com a associação da resistência com uma organização metabólica peculiar do mosquito. Em relação à resistência dos organofosforados, os pesquisadores indicaram como provável explicação a superexpressão do gene da enzima esterase (*CCEae3a*) em populações de cinco localidades (Louga, Touba, Fatick, Dakar e Mbour).

SOLIS-SANTOYO *et al.* (2021) avaliou o nível de suscetibilidade a piretróides em 26 regiões de Tapachula (México), após 5 anos da mudança do programa que substituiu piretróides por organofosforados. Foi constatado que, após esse período, a resistência à permetrina (piretróide tipo I) estava elevada, com razão de resistência (RR) - razão entre as concentrações letais para 50% da população de mosquitos analisada (LC50s) de cada uma das 26 regiões e as LC50s da cepa padrão da cidade de New Orleans (EUA) - variando de 11,4 a 43,1 em 24 regiões e, em apenas duas, a RR foi moderada (inferior a 6). Em se tratando dos piretróides tipo II, as populações de mosquitos mostraram elevado perfil de resistência à deltametrina em todas as regiões analisadas; no entanto, a variação das RR's não foi estatisticamente significativa (p-valor = 0,37). Em relação aos organofosforados e carbamatos, os quais inibem a enzima colinesterase, destacamos o



clorpirifós, que apresentou RR's baixas em 10 locais, moderadas em 15 e alta em apenas um (RR = 10,2); o malathion expressou baixa RR em todas as 26 regiões, com uma variação significativa dessa razão entre os quatro quadrantes (Nordeste, NE; Sudeste, SE; Noroeste, NW; Sudoeste, SW), cujas regiões estão inseridas, $p = 0,03$; e o bendiocarb manifestou uma baixa razão de resistência em 19 localidades (RR = 1,2 a 4,8) - não houve diferença significativa entre os quadrantes ($p = 0,57$).

Os autores do artigo supracitado realizaram uma investigação sobre as mutações nos loci V1016I e F1534C nos genes nos canais de Na^+ dependentes de voltagem, em amostra de 45 - 50 indivíduos de cada local, e foi observado que a frequência alélica do gene resistente I1016 variou de 0,16 a 0,71; a frequência alélica do gene resistente C1534 foi determinada em 22 dos 26 sítios (variação: 0,85 - 1,00). Verificou-se, ainda, aplicando o teste estatístico de Spearman, uma correlação significativa entre as LC50s de piretróides - permetrina e deltametrina - e a frequência dos genótipos homozigotos resistentes I1016/I1016 e C1534/C1534 (valores de $p < 0,05$) em comparação com a cepa padrão de New Orleans. Esses resultados fornecem uma possível explicação para a continuidade da resistência aos piretróides analisados mesmo após 5 anos de sua retirada do processo de pulverização externa de Tapachula. Acresça-se, ainda, que o clorpirifós, após 5 anos de uso, apresentou RR's baixas em 10 regiões, moderadas em 15 e alta em apenas uma (no quadrante SW). Em relação ao malathion, todas as populações das 26 regiões estudadas apresentaram suscetibilidade (variação de RR = 1 a 5); os autores destacaram que seriam necessários estudos futuros para compreender melhor o nível de resistência ao malathion, pois esse organofosforado foi implementado no programa de controle de vetores em 2017.

Em um estudo realizado por HELVECIO e colaboradores, 2020, realizado em Recife-PE, Brasil, buscou-se investigar a função das enzimas glutathione-S-transferases (enzimas de desintoxicação do *Aedes aegypti* - GST) e a expressão do gene responsável por sua produção (GSTE2) na resistência ao organofosforado temefós a partir de uma comparação dos níveis de suscetibilidade a inseticidas de outras classes - cipermetrina 0,4%, deltametrina 0,05%, lambda-cialotrina 0,03% e DDT 4% - em cepas de mosquitos *Aedes aegypti* com graus distintos de resistência ao temefós (RecR - cepa altamente resistente; RecL - cepa suscetível na cidade do Recife, PE, mantida por 15 anos em laboratório; e Rockefeller - cepa padrão de suscetibilidade ao organofosforado). Em um



teste enzimático de GST elaborado pelos autores, composto por 118/113 larvas ReCL/RecR e 106/78 adultos ReCL/RecR, verificou-se que as larvas e os mosquitos adultos das cepas pernambucanas resistentes apresentaram uma alteração da expressão dessa substância catalítica, estando a atividade enzimática acima do 99º percentil da cepa padrão Rockefeller, com superioridade de 81% e 42%, respectivamente. Neste teste, também foi observado que a expressão do gene GSTE2 em espécimes RecR mostrou uma superioridade significativa (cerca de três vezes) em relação a espécimes ReCL. No que se refere à suscetibilidade a inseticidas de outras classes, foi analisado que a cepa RecR foi suscetível aos três piretróides utilizados e resistente ao DDT (taxa de mortalidade próxima a 9%); devido à ausência de mutações Kdr, o trabalho indicou que a resistência ao DDT e ao temefós, em *Aedes aegypti* RecR, pode estar relacionado a processos metabólicos específicos, especialmente os que têm como componente a GST.

No trabalho realizado por AYRES e colaboradores, 2020, com o intuito de investigar a existência das mutações V410L, V1016I e F1534C dos genes de resistência ao knockdown e, dessa maneira, buscar a associação entre essas alterações e as características de resistência aos piretróides, foi realizada a genotipagem kdr de mosquitos *Aedes aegypti* presentes na Angola, em Cabo Verde e na Ilha da Madeira durante os surtos de arboviroses transmitidas por esses artrópodes ocorridos nessas regiões africanas. Para a realização dessa pesquisa, foram coletados 354 mosquitos (Angola: 95; Cabo Verde: 168; Ilha da Madeira: 91). Amostras de mosquitos de Cabo Verde e de Luanda-Angola foram fenotipadas para avaliar a suscetibilidade à deltametrina 0,05% e à permetrina 0,75%; já na Ilha da Madeira, a cifluthrina (0,15%) foi testada em vez de deltametrina. As taxas de mortalidade pelos inseticidas testados variaram entre as regiões, sendo as mais elevadas nas populações das ilhas de Cabo Verde (89,9%-100,0%) e as menores em Luanda-Angola (2,6%-7,4%). Após análise do DNA dos insetos, em Luanda, houve a associação significativa entre fenótipos de resistência e frequências genotípicas para mutações V1016I (0,91) e V410L (0,71). Nas demais cidades não foram encontradas relações entre a resistência e os genótipos.

Em um estudo realizado por GRANADA e colaboradores (2021), na Colômbia, avaliou-se a suscetibilidade de dez populações de *Aedes aegypti*, um total de 32.760 mosquitos, a dois inseticidas, sendo eles: a permetrina (piretróide de 3ª geração) e a



lambda-cialotrina (um piretróide de 4ª geração). Evidenciou-se que todas as populações apresentaram resistência à permetrina e menor nível de resistência para lambda-cialotrina. Após analisar cerca de 552 mosquitos, o ensaio de PCR alelo-específico (AS-PCR) evidenciou a alta frequência das três mutações (V1016I, V410L e F1534C) relacionadas ao canal de sódio no *Aedes aegypti* colombiano capturado em campo. Nas populações mais suscetíveis à lambda-cialotrina, a frequência do alelo mutante V410L variou entre 0,05–0,08, enquanto as populações mais resistentes apresentaram frequências alélicas variando de 0,61–0,65 após exposição. Por outro lado, em todas as populações, a mutação F1534C foi encontrada em altas frequências, com frequências alélicas superiores a 0,55, enquanto na cepa controle não apresentou o alelo mutado em nenhum dos casos. Também, em geral, observou-se que as frequências alélicas das mutações V410L e V1016I diminuíram significativamente quando os mosquitos foram mantidos sem pressão de inseticida. No entanto, após pressão com o inseticida lambda-cialotrina, a resistência à permetrina e lambda-cialotrina aumentou 32 e 22 vezes, respectivamente, mas as frequências alélicas dos alelos mutados não mudaram de modo considerável. Também, após analisar a atividade de algumas enzimas degradantes de inseticidas entre mosquitos que sofreram ou não pressão de seleção com o inseticida lambda-cialotrina, durante seis gerações, a população exposta ao inseticida mostrou atividade consideravelmente maior nas enzimas AChE e glutathione S-transferases (GST). Por outro lado, níveis mais altos de atividade de β -EST, uma esterase, foram observados em outro grupo de mosquitos sem pressão de seleção. Destaca-se que ambas as populações mostraram os mesmos níveis de atividade das enzimas de desintoxicação, Oxidases de Função Mista (MFO) e α -EST. Desse modo, evidencia-se, por meio das análises moleculares e bioquímicas dos insetos, tanto alterações gênicas, quanto mudanças nas atividades enzimáticas, como oxidases de função mista e esterases, indicando que tais modificações estão envolvidas na expressão do fenótipo de resistência.

Em um estudo realizado por VULU *et al.* (2021), com 4.802 *Aedes* de estágios imaturos coletados pertencentes a duas espécies: *Aedes aegypti* (2.558 espécimes) e *Aedes albopictus* (2.244 espécimes), observou-se que os *Aedes aegypti* foram totalmente suscetíveis ao bendiocarb e malathion (100% de mortalidade) e também suscetíveis ao propoxur (98% de mortalidade). A resistência suspeita foi detectada à



permetrina (97% mortalidade), e foi detectada resistência à deltametrina e ao DDT com taxas de mortalidade de 73% e 25%, respectivamente. Ademais, foram encontradas mutações F1534C e V1016I em um total de 75 fêmeas de *Aedes aegypti* (todas do tipo selvagem), ao passo que a mutação V410L foi encontrada em 54 fêmeas *Aedes aegypti*.

GUIDEZ *et al.* (2020), em um estudo realizado sobre a resistência do *Aedes aegypti* ao inseticida deltametrina (piretróide) na Guiana Francesa, coletou mosquitos *Aedes aegypti* no estágio larval entre 2010 e 2016 em diferentes locais do departamento francês. Cada mosquito adulto foi moído individualmente com um moedor estéril. O DNA foi extraído usando o kit de extração de DNA genômico Purelink e quantificado usando um espectrofotômetro. Os locais genômicos 1016 e 1534 foram então identificados. Um total de 621 e 567 amostras foram genotipadas para os locais 1534 e 1016, respectivamente, e 550 com o genótipo duplo. O genótipo mutante duplo é conhecido por conferir uma vantagem seletiva maior sob pressão de inseticidas. O estudo revelou resistência bem instalada e o aumento de alelos no gene de tensão de sódio, conhecido por conferir resistência a piretróides. Além disso, observou-se que as populações eram resistentes ao malato (organofosforados) e à alfacipermetrina (piretróide). Alguma resistência também foi detectada em moléculas da família carbamate. A resistência mostrou índice acima de 90% para as populações estudadas com mutações kdr e índice de 95% para a mutação dupla.

O estudo de SÁ *et al.* (2019), que teve o intuito de verificar o estado de resistência do *Aedes aegypti* de 10 populações distribuídas por todo o estado de Tocantins, Brasil, coletou um total de 55.687 ovos do inseto. Os ovos foram estimulados a eclodir e as larvas foram criadas até a idade adulta para produzir colônias. Os adultos foram separados por espécies e apenas os mosquitos *Aedes aegypti* foram testados. A testagem se deu em forma de ensaios moleculares e conduzidos para detectar mutações kdr, que estão relacionadas à resistência à deltametrina (piretróide) e temefós (organofosfato). Foi utilizada a genotipagem TaqMan para identificar mutações nos locais 1016 e 1534 do gene ligado ao fechamento do canal de sódio. Das 10 populações avaliadas, nove apresentaram genes de resistência aos temefós, com 8 das 10 populações apresentando resistência acima de 50%. Os dados envolvendo a substância temefós também indicaram que menores índices de resistência foram encontrados nos municípios mais distantes da rodovia mais movimentada, federal, que corta o estado,



indicativo de que um grande fluxo de pessoas e cargas pode contribuir para a infestação do *Aedes aegypti* e, potencialmente, para a disseminação da resistência. Quanto à deltametrina, todas as populações analisadas se mostraram resistentes, entretanto, os níveis de resistência entre as populações foram bem diversificados. 5 das 10 populações apresentaram resistência acima de 50% à deltametrina, sendo Palmas, a capital do estado, com índice de 75% de resistência ao piretróide.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os padrões de fluxo genético transfronteiriço entre as populações de *Aedes aegypti*, e, conseqüentemente, a dispersão de genes de resistência a inseticidas observados neste levantamento de dados, evidenciaram a necessidade de uma efetiva vigilância de vetores e colaboração transnacional entre os países e estados vizinhos para avaliar as estratégias implementadas de controle sustentável de vetores. Além disso, métodos alternativos de controle de vetores e pragas devem ser investigados para, eventualmente, recuperar a eficácia do produto, reforçar o controle larval e apoiar um plano de manejo de resistência. Esse estudo também mostrou uma grande variabilidade entre os resultados, provavelmente, uma consequência da intensificação do uso doméstico e descontrolado de agentes de controle químicos durante períodos de alta infestação. Os dados gerados podem ajudar os programas de controle de vetores sobre o uso consciente de inseticidas, bem como para a tomada de decisão para alcançar um controle vetorial mais eficaz, ambientalmente seguro e apropriado para cada local.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, especialmente, aos nossos orientadores, Prof^a Emanuele Ribeiro Ramos e Prof^o Luis Flávio Mendes Saraiva, por todo o apoio, incentivo e disponibilidade, que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

AYRES, Constância FJ et al. The V410L knockdown resistance mutation occurs in island and continental populations of *Aedes aegypti* in West and Central Africa. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 14, n. 5, p. e0008216, 2020.



- ALVES, Stênio Nunes; TIBÚRCIO, Jacqueline Domingues; MELO, Alan Lane de. Suscetibilidade de larvas de *Culex quinquefasciatus* a diferentes inseticidas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 44, p. 486-489, 2011.
- AYRES, Constância FJ et al. The V410L knockdown resistance mutation occurs in island and continental populations of *Aedes aegypti* in West and Central Africa. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 14, n. 5, p. e0008216, 2020.
- BRAGA, Ima Aparecida et al. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Dados Epidemiológicos*, v. 47. nº 38, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Dados Epidemiológicos*, v. 52. nº 36, 2021.
- CONSOLI, Rotraut AGB; OLIVEIRA, Ricardo Lourenço de. *Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil*. Editora Fiocruz, 1994.
- COSTA, Lucio G. et al. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Biosci*, v. 13, n. 4, p. 1240-1249, 2008.
- CLEMENTS, A. Vol. 1: Development, nutrition and reproduction. London [etc]: Chapman & Hall, 1992.
- FARNESI, Luana C. et al. Physiological and morphological aspects of *Aedes aegypti* developing larvae: effects of the chitin synthesis inhibitor novaluron. *PLoS One*, v. 7, n. 1, p. e30363, 2012.
- FORATTINI, O. P. *Culicidologia Médica*, vol. 2 São Paulo: Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, p. 1-860, 2002.
- GRANADA, Yurany et al. Molecular surveillance of resistance to pyrethroids insecticides in Colombian *Aedes aegypti* populations. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 15, n. 12, p. e0010001, 2021.
- GUIDEZ, Amandine et al. Spatiotemporal multiple insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations in French Guiana: need for alternative vector control. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 115, 2021.
- HELVECIO, Elisama et al. Polymorphisms in *GSTE2* is associated with temephos resistance in *Aedes aegypti*. *Pesticide biochemistry and physiology*, v. 165, p. 104464, 2020.
- KNIGHT, Kenneth L. *A catalog of the mosquitoes of the world (Diptera: Culicidae)*. Thomas Say Found. Entomol. Soc. Am., v. 6, p. 1-611, 1977.
- KYLE, J. L.; HARRIS, E. Global Spread and persistence of Dengue. *Annual review of microbiology*, Polo Alto, v. 62, p. 71 – 92, out. 2008.



- MOURA, Luiza Taciana Rodrigues de et al. Occupational exposure to organophosphate pesticides and hematologic neoplasms: a systematic review. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 23, 2020.
- OLIVA, Luciana O. et al. Quiescência no *Aedes aegypti*: As diferenças de interpopulação contribuem para a dinâmica populacional e a capacidade vetorial. *Insetos*, v. 9, n. 3, p. 111, 2018.
- POWELL, Jeffrey R.; GLORIA-SORIA, Andrea; KOTSAKIOZI, Panayiota. Histórico recente do *Aedes aegypti*: Genômica vetorial e registros epidemiológicos. *Biociência*, v. 68, n. 11, p. 854-860, 2018.
- SÁ, Eric Luiz Rodrigues de et al. Evaluation of insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations connected by roads and rivers: the case of Tocantins state in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 114, 2019.
- SALGUEIRO, Patrícia et al. Liaisons dangereuses: cross-border gene flow and dispersal of insecticide resistance-associated genes in the mosquito *Aedes aegypti* from Brazil and French Guiana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 114, 2019.
- SENE, Ndeye Marie et al. Insecticide resistance status and mechanisms in *Aedes aegypti* populations from Senegal. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 15, n. 5, p. e0009393, 2021.
- SILVA, Heloísa Helena Garcia da; SILVA, Ionizete Garcia da; LIRA, Kênia da Silva. Metodologia de criação, manutenção de adultos e estocagem de ovos de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) em laboratório. 1998.
- SOLIS-SANTOYO, Francisco et al. Insecticide resistance in *Aedes aegypti* from Tapachula, Mexico: Spatial variation and response to historical insecticide use. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 15, n. 9, p. e0009746, 2021.
- SOYDAN, Ercan et al. Investigation of pesticides on honey bee carbonic anhydrase inhibition. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 35, n. 1, p. 1923-1927, 2020.
- TABACHNICK, Walter J.; POWELL, Jeffrey R. A world-wide survey of genetic variation in the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Genetics Research*, v. 34, n. 3, p. 215-229, 1979.
- TAUIL, Pedro Luiz. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 18, p. 867-871, 2002.
- TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; COSTA, M. C. N.; FERREIRA, L. D. A.; VASCONCELOS, P. F. C. Avaliação de impacto de ações de combate ao *Aedes aegypti* na cidade de Salvador, Bahia. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 5, n° 1, p. 108 – 115, 2002.



VULU, Fabien et al. Insecticide susceptibility of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894) in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. bioRxiv, 2021.

WARE, George W.; WHITACRE, David M. An introduction to insecticides. The pesticide book, v. 6, 2004.

WERMELINGER, Eduardo Dias. Interdisciplinaridade na estratégia de controle dos vetores urbanos das arboviroses: uma dimensão necessária para o Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 38, 2022.

WHO. Dengue e dengue grave. world Health Organization, 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Acesso em: 08, Fev e 2022

ANÁLISE PROTEÔMICA SALIVAR DE *Aedes* *Aegypti*: UMA REVISÃO

SALIVARY PROTEOMIC ANALYSIS OF *Aedes Aegypti*: A REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.APH2135-5

Diego Costa Bezerra¹
 Gustavo Moreira Siqueira¹
 Letícia Teles Mesquita¹
 Ruan Pablo Cruz Fonteles¹
 João Teles Lima¹
 Denis Francisco Gonçalves de Oliveira²
 Sthefane Gomes Feitosa³

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

² Enfermeiro do Departamento de Patologia e Medicina Legal. Universidade Federal do Ceará – UFC

³ Professora de Patologia Geral do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Os artrópodes do gênero *Aedes*, principalmente os das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, possuem forte ligação com as epidemias de arboviroses no mundo. Assim, tais enfermidades são consideradas problema de saúde pública em diversas regiões, visto que apresentam um elevado fator de difusão em várias populações. Por conseguinte, é de suma importância desenvolver ferramentas capazes de mapear de forma precisa os seus vetores e os determinantes envolvidos na transmissão dessas doenças. Destarte, o objetivo deste estudo consistiu em realizar uma revisão de literatura sobre análise proteômica de complexos proteicos encontrados na saliva de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*. Para tanto, realizou-se buscas no PubMed, Livivo, Embase, Scopus e Web of Science. Com a busca identificamos 62 estudos, sendo que 4 deles satisfizeram os critérios de elegibilidade. Estes estudos foram publicados entre os anos de 2017 e 2021, sendo que na síntese narrativa dos achados, observou-se que muitas proteínas foram identificadas na saliva do *Aedes aegypti*, sendo que a regulação dessas proteínas variou de acordo com a infecção viral. Por conseguinte, esses achados podem permitir o desenvolvimento de novas estratégias para a vigilância do mosquito e controle da transmissibilidade.

Palavras-Chave: *Aedes aegypti*. Proteômica. Proteínas e Peptídeos Salivares.

ABSTRACT

The arthropods of the genus *Aedes*, mainly the species *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, have a strong connection with the arbovirus epidemics in the world. These diseases are considered a public health problem in several regions due to their high diffusion factor in different populations. Of note, to develop tools capable of accurately mapping their vectors and the determinants involved in the transmission of these diseases is very important. Therefore, this study has aimed to review the literature on proteomic analysis of protein complexes found in the saliva of *Aedes aegypti*. For this, PubMed, Livivo, Embase, Scopus and Web of Science were searched for articles. A total of 62 registers were retrieved from databases. From these articles, 4 were included. These studies were published between 2017 and 2021, and in the narrative synthesis of the findings, we observed that a large number of proteins were identified in the saliva of *Aedes aegypti*. The regulation of these proteins varied according to the viral infection. Thus, these findings allow the development of new strategies for mosquito surveillance and control of transmissibility.

Keywords: *Aedes aegypti*. Proteomics. Salivary Proteins and Peptides.



1. INTRODUÇÃO

Os mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente os das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, estão intrinsecamente relacionados com as epidemias registradas de arboviroses ao redor do mundo, como dengue, chikungunya, Zika e febre amarela, visto que tais artrópodes atuam como vetores de transmissão dos vírus associados a essas doenças. O atual contexto de globalização contribui de forma significativa para a difusão de tais vetores em novas áreas tropicais, subtropicais e temperadas, em que a sua presença anteriormente era escassa ou inexistente (KRAEMER et al., 2015).

Nesse contexto, as arboviroses podem ser consideradas um problema de saúde pública de grande importância, visto que apresentaram, nas últimas análises epidemiológicas, um elevado fator de difusão entre as populações globais, o que determina a necessidade de mapeamento dos seus vetores e dos determinantes geográficos para o planejamento em saúde pública (KRAEMER et al., 2015). Além disso, é importante ressaltar que constitui um agravante para o quadro em destaque a inexistência de drogas antivirais específicas para o tratamento das doenças em foco, e, apesar de existirem algumas vacinas com autorização do *Food and Drug Administration* (FDA) para a prevenção de dengue e febre amarela, ainda existem limitações, como o fato de tais doenças ainda serem classificadas como endêmicas na América Central, América do Sul e na África (CDC, 2021; OPAS, 2022).

Desse modo, a forma de prevenção mais eficaz existente atualmente consiste na monitorização e no controle do vetor, juntamente com a aplicação de medidas que previnam o contato entre o humano e o mosquito vetor de transmissão (MONTERO et al., 2020). Diante desse cenário, diversos estudos investigam possíveis estratégias de controle da transmissibilidade dessas doenças, onde o campo da investigação proteômica ganha destaque e mostra-se como uma ferramenta relevante de análise das características dos vetores. Diversas pesquisas consistem na análise de respostas imunológicas relacionadas às proteínas gênero-específicas encontradas na saliva dos mosquitos, as quais são injetadas por artrópodes hematófagos durante a sua alimentação (MONTERO et al., 2020; KOJIN et al., 2021).



Estudos de análise proteômica da saliva do mosquito *Aedes aegypti* identificaram proteínas relacionadas com a imunidade, com hematofagia e com diversas funções celulares, o que destaca a possibilidade de desenvolvimento de ferramentas capazes de permitir a avaliação do contato humano-vetor e a circulação de patógenos transmitidos pelo mesmo vetor (MONTERO et al., 2020; CHOWDHURY et al., 2021; KOJIN et al., 2021). Esses achados sugerem a possibilidade de novas estratégias para o desenvolvimento de medidas de saúde pública eficazes para a prevenção de transmissão de arboviroses, e para o controle dos vetores envolvidos. Destarte, o objetivo deste estudo consistiu em realizar uma revisão de literatura sobre análise proteômica na saliva de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*.

2. METODOLOGIA

A presente revisão bibliográfica partiu do seguinte questionamento: Quais são os componentes proteicos existentes na saliva de *Aedes aegypti* e qual sua relação com a transmissibilidade de doenças? Para tanto, adotaram-se os seguintes critérios de inclusão: estudos publicados nos últimos 5 anos, na língua inglesa, podendo ser estudos *in vitro*, modelos animais ou observacionais. Foram excluídos: revisões de literatura e estudos que não abordassem a temática pesquisada.

As buscas da presente pesquisa bibliográfica foram realizadas nas bases de dados: PubMed, Livivo, Embase, Scopus e Web of Science, em que os descritores utilizados na estratégia de busca foram “*Aedes aegypti*”, “*Proteomics*”, “*Salivary Proteins and Peptides*” e termos similares, juntamente com os operadores booleanos “AND” e “OR”. Mais detalhes sobre a estratégia de busca podem ser encontrados na tabela 1. Vale ressaltar que as buscas foram realizadas em 03 de fevereiro de 2022.

A seleção dos estudos foi realizada com base na leitura de texto completo dos artigos. Em seguida, foi realizada a coleta de dados por meio de fichamento, sendo que, para sumarizar os achados, realizou-se uma síntese narrativa dos resultados.



Tabela 1 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	("Densovirinae"[Mesh] OR "Densovirinae" OR "Aedes aegypti" OR "Aedes aegypti densovirus" OR "Aedes aegypti densovirus") AND ("Salivary Proteins and Peptides"[Mesh] OR "Salivary Proteins and Peptides" OR "Salivary Proteins" OR "Salivary Protein" OR "Protein, Salivary" OR "Salivary Peptides" OR "Salivary Peptide" OR "Peptide, Salivary" OR "Salivary Gland Proteins" OR "Salivary Gland Protein" OR "Gland Protein, Salivary" OR "Protein, Salivary Gland") AND ("Proteomics"[Mesh] OR "Proteomics")
Web of Science	("Densovirinae" OR "Aedes aegypti" OR "Aedes aegypti densovirus" OR "Aedes aegypti densovirus") AND ("Salivary Proteins and Peptides" OR "Salivary Proteins" OR "Salivary Protein" OR "Protein, Salivary" OR "Salivary Peptides" OR "Salivary Peptide" OR "Peptide, Salivary" OR "Salivary Gland Proteins" OR "Salivary Gland Protein" OR "Gland Protein, Salivary" OR "Protein, Salivary Gland") AND ("Proteomics")
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Densovirinae" OR "Aedes aegypti" OR "Aedes aegypti densovirus" OR "Aedes aegypti densovirus") AND TITLE-ABS-KEY ("Salivary Proteins and Peptides" OR "Salivary Proteins" OR "Salivary Protein" OR "Protein, Salivary" OR "Salivary Peptides" OR "Salivary Peptide" OR "Peptide, Salivary" OR "Salivary Gland Proteins" OR "Salivary Gland Protein" OR "Gland Protein, Salivary" OR "Protein, Salivary Gland") AND TITLE-ABS-KEY("Proteomics")
Embase	#1 ("Densovirinae" OR "Aedes aegypti" OR "Aedes aegypti densovirus" OR "Aedes aegypti densovirus") #2 ("Salivary Proteins and Peptides" OR "Salivary Proteins" OR "Salivary Protein" OR "Protein, Salivary" OR "Salivary Peptides" OR "Salivary Peptide" OR "Peptide, Salivary" OR "Salivary Gland Proteins" OR "Salivary Gland Protein" OR "Gland Protein, Salivary" OR "Protein, Salivary Gland") #3 ("Proteomics") #1 AND #2 AND #3
Livivo	("Densovirinae" OR "Aedes aegypti" OR "Aedes aegypti densovirus" OR "Aedes aegypti densovirus") AND ("Salivary Proteins and Peptides" OR "Salivary Proteins" OR "Salivary Protein" OR "Protein, Salivary" OR "Salivary Peptides" OR "Salivary Peptide" OR "Peptide, Salivary" OR "Salivary Gland Proteins" OR "Salivary Gland Protein" OR "Gland Protein, Salivary" OR "Protein, Salivary Gland") AND ("Proteomics")

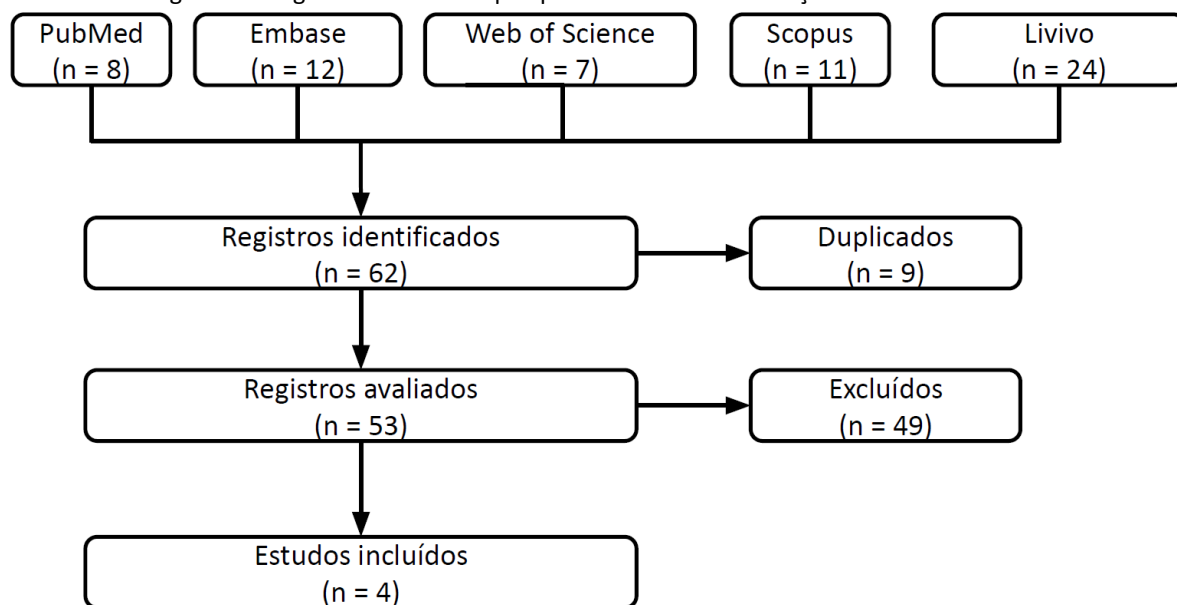
Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No processo de seleção dos estudos, a estratégia de busca identificou um total de 62 artigos, em que após a remoção de duplicatas e leitura completa, foram selecionados 4 estudos para a coleta de dados, a fim de compor esta revisão de literatura.

O diagrama de fluxo referente à busca e seleção dos artigos está demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Diagrama de fluxo da pesquisa de literatura e seleção de estudos.



Fonte: Autoria Própria

Em relação aos principais achados identificados nos estudos (veja tabela 2), destaca-se que Dhawan et al. (2017), utilizando espectrometria de massa, identificaram 1208 proteínas na saliva não contaminada do mosquito *A. aegypti*. Por conseguinte, é o estudo que apresenta o maior catálogo de proteoma de glândula salivar deste mosquito. Vale destacar que dessas proteínas identificadas, 29 estavam associadas a imunidade e 15 estavam possivelmente associadas ao processo de ingestão de sangue. Dessa forma, os autores sensibilizam para o potencial desenvolvimentos de tecnologias no futuro, que possam usar estes alvos catalogados para evitar transmissão de agentes etiológicos pelo *A. aegypti*.

Em relação ao estudo de Chowdhury et al. (2021), é importante ressaltar que os pesquisadores desenvolveram um estudo com mosquitos *Aedes aegypti* coletados em Cingapura, e analisaram os efeitos e as alterações na composição do material secretado pelas glândulas salivares do mosquito fêmea nas situações de “não infecção”, comparando-as com a ocorrência de infecção por agentes etiológicos causadores de três patologias, normalmente endêmicas em países tropicais e subtropicais: dengue (sorotipo 2, DENV2); Zika (ZIKV), estas do gênero Flavivirus; e Chikungunya (CHIKV), do gênero Alphavirus. 218 proteínas foram analisadas e categorizadas de acordo com suas funções fisiológicas: 31 proteínas de funções ribossomais, e possivelmente relacionadas com o estresse e mitocôndria; 30 proteínas de papel metabólico; 23 possivelmente envolvidas na replicação, transcrição e translação; 19 com funções no citoesqueleto; 7

ligadas à proteólise; 2 vinculadas à digestão de polissacarídeos; 7 associadas ao transporte; 30 com funções diversas; 51 com papéis desconhecidos, 11 ligadas à imunidade e 7 vinculadas à hematofagia.

Tabela 2 - Resumo das características dos estudos incluídos e principais achados

Autor	Ano	País	Principais Achados Proteômicos
Chowdhury et al.	2021	Reino Unido	Quatro proteínas expressivamente elevadas, concomitantemente, nos três quadros infecciosos, por DENV2, ZIKV e CHIKV: SGBAP, SGS1, ADA e GILT-like.
Dhawan et al.	2017	Holanda	Espectros analisados no estudo encontraram 5417 peptídeos, pertencentes a 1208 proteínas, nas glândulas salivares do mosquito fêmea.
Kojin et al.	2021	Reino Unido	SGS1 como facilitadora na invasão do esporozoíto malariano à glândula salivar, assim como no desenvolvimento do parasita no intestino médio.
Montero et al.	2020	EUA	Correlação positiva de resposta imunológica, com anticorpos IgG1, à proteína "al34k2", presente na saliva do vetor.

Fonte: Autoria Própria.

Dessa forma, tomando como base a comparação entre as amostras não contaminadas e as infectadas, a investigação de Chowdhury et al. (2021) constatou alterações na regulação de 58 proteínas nas infecções por DENV2, 27 proteínas nas infecções por ZIKV e 29 proteínas nas infecções por CHIKV.

Dentre algumas proteínas identificadas estão: duas das três proteínas serpinas (SRPN), SRPN 25 e 26, responsáveis pela regulação da imunidade, e que apresentaram regulação positiva para infecções por DENV2, de modo que apenas a SRPN 23 sofreu regulação negativa tanto para infecções por DENV2 quanto para infecções por CHIKV; a proteína relacionada ao fibrinogênio 20 (FREP 20), que sofreu regulação negativa para infecções por DENV2 e para infecções por ZIKV; uma lisozima do tipo C, única expressada nas glândulas salivares, que obteve alteração negativa para infecções por DENV2 e infecções por ZIKV; e duas das lectinas tipo C (CTL's), as CTL's 16 e 25, apresentaram regulação negativa para infecções por DENV2, e as CTL16, CTL21 e CTL25 apresentaram regulação positiva para infecções por ZIKV. Essas últimas proteínas, que são solúveis com a ativação na ligação de carboidratos, podem facilitar a entrada de arbovírus, supostamente aumentando a infecção. Referindo-se às proteínas com funções ligadas à



hematofagia, duas apirases anticoagulantes tiveram regulação positiva para DENV2 e CHIKV, além de proteínas únicas (D7), sendo estas imunogênicas (CHOWDHURY et al., 2021).

Destaca-se ainda, que no estudo de Chowdhury et al. (2021) foi possível evidenciar quatro proteínas que tiveram alterações elevadas nos três quadros infecciosos: a proteína GILT-like, tiol lisossomal responsivo ao interferon gama, atuante na apresentação de antígenos; o polipeptídeo adenosina desaminase (ADA), indiretamente envolvido na regulação imune, degradando a adenosina em iosina no local da picada e inibindo citocinas inflamatórias; e duas proteínas expressas apenas nas glândulas salivares, a proteína antiviral de amplo espectro da glândula salivar (SGBAP) e a proteína de superfície da glândula salivar 1 (SGS1). Por fim, o estudo sugere que a GILT-like possui efeito antiviral expressivo para a ZIKV; a ADA apresenta efeito antiviral para a CHIKV; a SGBAP mostrou amplo espectro antiviral, com destaque para a DENV2, e a proteína salivar secretada pela via não clássica SGS1 mostrou efeito proviral, sobretudo nas infecções por ZIKV. Ademais, foi levantada a hipótese de que a proteína ADA pode intensificar a infecção por DENV2 em queratinócitos, inibindo a resposta do interferon tipo-1 (CHOWDHURY et al., 2021).

Sobre o estudo de Montero et al. (2020), vale destacar que os pesquisadores identificaram em humanos respostas imunes a uma proteína presente na saliva do mosquito *A. aegypti*. Tal proteína identificada, foi a “al34k2”. Conseqüentemente, esses achados revelam o potencial dessa proteína como marcador de exposição humana ao mosquito.

Já no estudo de Kojin et al. (2021), o objetivo foi avaliar o papel da proteína SGS1 na infecção do *A. aegypti* pelo *Plasmodium gallinaceum*. Para isso, os pesquisadores executaram a técnica de RNA interferente e a técnica CRISPR/Cas9 com o propósito de silenciar o gene que codifica tal proteína. O *knockdown* e *knockout* de SGS1 interrompeu a invasão da glândula salivar por esporozoítos, evidenciando que a proteína supracitada de fato facilita a invasão das glândulas salivares do mosquito pelo *P. gallinaceum*.



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão evidenciou os principais achados sobre a análise proteômica da saliva do *A. aegypti*. Observou-se nos estudos um grande número de proteínas identificadas, estando elas associadas a várias funções no organismo do *A. aegypti*. Percebeu-se também que muitas delas são reguladas diferentemente a depender do tipo de infecção viral. Outro ponto importante levantado foi o fato de existir proteínas que facilitam a invasão das glândulas salivares por agentes etiológicos, e ainda a possibilidade de mapear a exposição humana ao mosquito com base em resposta imune desencadeada por proteínas presentes na saliva de *A. aegypti*.

REFERÊNCIAS

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) (org.). **Dengue Vaccine**. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/vaccine/index.html>. Acesso em: 27 fev. 2022.
- CHOWDHURY, A.; MODAHL, C. M.; MISSÉ, D. *et al.* A proteômica de alta resolução das glândulas salivares do *Aedes aegypti* infectadas com os vírus da dengue, zika ou chikungunya identifica novos fatores antivirais específicos e amplos do vírus. **Sci Rep** 11, 23696 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03211-0>. Acessado em: 03 mar. 2022.
- DHAWAN, R. *et al.* Mosquito-Borne Diseases and Omics: Salivary Gland Proteome of the Female *Aedes aegypti* Mosquito. **OMICS: A Journal of Integrative Biology**, v. 21, n. 1, p. 45–54, jan. 2017.
- KOJIN, B. B. *et al.* *Aedes aegypti* SGS1 is critical for *Plasmodium gallinaceum* infection of both the mosquito midgut and salivary glands. **Malaria Journal**, v. 20, n. 1, p. 11, dez. 2021.
- KRAEMER, Moritz Ug *et al.* The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **Elife**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-18, 30 jun. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7554/elife.08347>. Acesso em: 27 fev. 2022.
- MONTERO, Sara Buezo *et al.* IgG Antibody Responses to the *Aedes albopictus* 34k2 Salivary Protein as Novel Candidate Marker of Human Exposure to the Tiger Mosquito. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 10, p. 1-12, 29 jul. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00377>. Acesso em: 10 fev. 2022.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) (org.). **Febre amarela**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/node/40>. Acesso em: 27 fev. 2022.



USO DA TERAPIA LARVAL NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS DE PÉ DIABÉTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

MAGGOT THERAPY FOR THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT ULCERS: AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.APH2135-6

Jeffeson José Pereira ¹
 Virna Lohrane Dourado Ribeiro ¹
 Mariana Loiola Alves ¹
 Eduardo Mendonça de Moura ¹
 Antonio Ferreira Mendes-Sousa ²

¹ Graduando do Curso de Enfermagem. Universidade federal do Piauí – UFPI

² Professor Adjunto do Curso de Medicina. Universidade Federal do Piauí – UFPI

RESUMO

A diabetes mellitus (DM) é um dos principais problemas de saúde pública do mundo. Ela é caracterizada pela ausência ou deficiência do hormônio insulina no organismo, ocasionando hiperglicemia isolada ou associada a determinadas complicações, principalmente as chamadas úlceras de pé diabético, que apresentam-se como lesões de difícil cicatrização na região dos pés, com possíveis áreas de necrose que, se não tratadas, podem levar a amputação do membro lesado. As dificuldades de cura das úlceras de pé diabético expõem a necessidade do desenvolvimento de novos métodos de tratamento das mesmas. A terapia larval (TL) é uma técnica antiga, descrita desde a 1ª guerra mundial, que consiste na aplicação de larvas de moscas em feridas com tecido necrosado. A TL ressurgiu nas últimas décadas principalmente nos Estados Unidos e Europa como alternativa no tratamento de feridas de pé diabético, se mostrando altamente eficiente e evitando a amputação dos membros, agindo de maneira rápida e eficaz. Embora seja evidenciado o êxito da TL, muitos desafios são ainda encontrados na implantação do método, tendo em vista a resistência dos pacientes ao tratamento e a pouca divulgação da técnica, bem como o pouco conhecimento por parte dos profissionais. No Brasil, a TL está em desenvolvimento apenas no estado do Rio Grande do Norte de forma experimental, não sendo praticado de forma ampla no cenário nacional. Diante dos fatos, é de grande valia que o método da terapia larval seja difundido e adotado como tratamento principal ou em associação a métodos convencionais, levando em consideração os inúmeros benefícios que ela traz no tratamento das úlceras, além do bom custo benefício da técnica.

Palavras-chave: Terapia Larval. Diabetes. Pé diabético. Tratamento.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is one of the most important public health problems in the world. It is characterized by the absence or deficiency of the insulin hormone in the organism, causing isolated hyperglycemia or associated with certain complications, especially the so-called diabetic foot ulcers, which present themselves as lesions that are difficult to heal in the foot region, with possible areas of necrosis which can lead to amputation of the injured limb if left untreated. Difficulties in the cure of diabetic foot demonstrated the need to develop new treating methods, mainly focusing in the increase of the speed of healing and tissue recovery. The maggot therapy (MT) method is an ancient technique, described since the 1st World War, which consists in the application of larvae of green bottle fly in wounds with necrosis. The MT has been brought to light in modern times as an alternative in the treatment of diabetic feet ulcers, proving to be highly efficient and avoiding limb amputation, acting quickly and effectively. Although the success of MT is evident, many challenges are still encountered in the implementation of the method, specially the patients resistance to the treatment and the little dissemination of the technique, as well as the insufficient knowledge by health professionals. In Brazil, MT is being developed only in the state of Rio Grande do Norte as an experimental alternative, not yet nationally disseminated. Thus, it is of great relevance the widespread and adoption of the maggot therapy method as main treatment or associated to conventional methods, taking into account the numerous benefits it brings for the patient in the treatment of diabetic feed ulcers, besides its satisfactory cost-effectiveness.

Keywords: Maggot therapy. Diabetes. Diabetic foot. Treatment.



1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é considerado um dos mais importantes problemas de saúde pública do mundo. Estima-se que cerca de 26 milhões de pessoas sejam acometidas pelo DM na América Latina, com prevalência de 5,6% na população brasileira. A doença é ocasionada por uma produção insuficiente de insulina pelo organismo ou quando este não responde normalmente ao hormônio, fazendo com que o nível de glicose no sangue se caracterize por um quadro de hiperglicemia isolada ou associada à complicações, causando a disfunção de vários órgãos como rins, olhos, nervos, cérebro, vasos sanguíneos (BRASIL, 2013; ZHENG, LEY e HU, 2018).

Uma das principais complicações em pessoas com DM é o aumento no risco de ulcerações de difícil cicatrização com infecção, gangrena, necrose e deformidades em todas as camadas, ocorrendo principalmente nos membros inferiores e nos pés, com potencial risco de amputação, conhecido popularmente como pé diabético (GROSSI e PASCALI, 2009). A úlcera do pé diabético é uma complicação séria, frequente, de difícil tratamento e tornou-se um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Pacientes com tais lesões apresentam consideráveis restrições na qualidade de vida, apresentando redução da funcionalidade física, afastamento do ambiente social, prejuízos no bem-estar e depressão (ROMEYKE, 2021).

As dificuldades no tratamento do pé diabético levaram os profissionais da saúde a recorrerem a novos e/ou alternativos métodos de recursos terapêuticos, com o intuito de obter a cicatrização e evitar uma possível amputação. Visando isso, tem-se investido na possibilidade do uso da terapia larval (TL) no tratamento dessas ulcerações (HAJIMOHAMMAD et al, 2021).

A terapia larval, também conhecida como larvoterapia, desbridamento biológico ou biocirurgia, tem sido uma alternativa no tratamento das complicações relacionadas a feridas crônicas. O método consiste na aplicação de larvas vivas e estéreis de algumas espécies de moscas, principalmente da espécie *Lucilia sericata*, como forma de tratamento para lesões crônicas com tecido necrosado. As larvas se alimentam exclusivamente do tecido desvitalizado, não oferecendo risco para o tecido vivo, que



permanece intacto. Entre os tipos de lesões passíveis da utilização do método estão as úlceras do pé diabético, úlceras por pressão, úlceras pós-cirúrgicas e queimaduras.

Durante as guerras mundiais, a TL foi descoberta acidentalmente nos campos de batalha, se desenvolvendo em feridas de alguns soldados, o que favoreceu o processo de cicatrização rápido e a cura das mesmas. Teve como precursor William Baer, que observou na primeira guerra mundial ausência de febre e de septicemia nas fraturas expostas de soldados infestados com larvas de moscas (BAER, 1931). Entretanto, com o surgimento e popularização dos antibióticos a partir da década de 40, muitas técnicas de tratamento de feridas entraram em desuso, incluindo a TL. Passadas algumas décadas, percebeu-se que as bactérias estavam desenvolvendo resistência aos antibióticos, pela seleção de cepas ou linhagens menos suscetíveis. Além disso, o tratamento utilizando a antibioticoterapia era caro e resolvia somente parte dos casos, não conseguindo impedir consequências graves, como as amputações. Em razão das limitações do uso de antibióticos, outras formas terapêuticas para o tratamento de feridas foram ressurgindo. Entre elas, a TL voltou a ser uma opção a partir da década de 1980, como terapia complementar no tratamento de lesões, incluindo o tratamento de úlceras diabéticas (MARTINI, SHERMAN, 2003; NAYLOR, LAVERTY, MALLET, 2001).

A terapia larval atualmente é reconhecida e comercializada em alguns países do mundo, especialmente na Europa e Estados Unidos. Em 2005, a *Food And Drug Administration* (FDA) regularizou o seu uso em humanos nos Estados Unidos. Contudo, no Brasil ainda não se tem relato de utilização dessa metodologia como procedimento rotineiro, apresentando apenas trabalhos experimentais em sua maioria utilizando animais e adequação de métodos de esterilização e de criação das moscas. No entanto, no Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), em Natal (RN), esse método vem começando a ser testado e utilizado em pacientes com úlceras crônicas e histórico de diabetes (PINHEIRO, 2014).

Mundialmente, a TL ainda é um método com utilização limitada, sendo necessário uma maior divulgação dos seus benefícios para a população, especialmente para o tratamento de lesões e úlceras decorrentes de doenças crônicas, infelizmente tão comuns na atualidade. O objetivo deste estudo é descrever a efetividade da terapia larval para o tratamento de úlceras de pé diabético.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Por apresentar um prognóstico complicado em decorrência dos distúrbios nos vasos sanguíneos, alta carga bacteriana, formação de biofilmes e resistência a antibióticos (aumentam o desenvolvimento de necrose e retardam o processo de cicatrização), o controle e tratamento das úlceras de pé diabético (PD) têm se apresentado como um grande problema de saúde pública (HAJIMOHAMMADI et al, 2021). Em decorrência disso, várias técnicas têm sido testadas como tratamento para a úlcera de PD, incluindo a terapia larval (TL), que tem ganhado destaque como tratamento complementar para o problema nas últimas décadas (DEGHAN et al, 2020).

A TL, conhecida também como larvoterapia, biodesbridamento, bioterapia e biocirurgia, consiste no uso terapêutico de larvas de moscas de forma controlada, utilizada no tratamento de feridas, lesões e úlceras crônicas ou infectadas, a fim de acelerar o processo de cicatrização, a partir da remoção do tecido necrosado pelas larvas. Os insetos utilizados no método são dípteros da família Calliphoridae, comumente conhecidos como moscas varejeiras, sendo *Phormia regina*, *Lucilia eximia* e *Lucilia sericata* as principais espécies utilizadas mundialmente. A primeira não é encontrada no Brasil, a segunda foi registrada como causadora de miíase primária principalmente em animais e a terceira, sendo a mais utilizada na TL, é encontrada em locais com alta altitude e baixas temperaturas (MASIERO, MARTINS, THYSSEN, 2015). No Brasil, a mosca *Chrysomya megacephala* tem sido a espécie utilizada para o tratamento de feridas (PINHEIRO et al, 2015).

A TL atua na cicatrização das feridas por meio de proteases secretadas e excretadas pelas larvas. Essas substâncias secretadas pelas larvas na lesão liquefazem o tecido necrosado que, posteriormente, é utilizado como alimento para os insetos. Além disso, também podem ser encontrados alguns peptídeos antibacterianos e antifúngicos nas secreções das larvas. Essas secreções digestivas expelidas no leito da ferida estimulam o processo de cicatrização e colaboram no combate bacteriano (ROMEYKE, 2021). Algumas considerações sobre a utilização do tratamento com larvas são necessárias para evitar maiores complicações, como por exemplo: as larvas não devem ser aplicadas próximas a grandes vasos sanguíneos ou em pacientes com alto risco de sangramento pois pode elevar o risco de hemorragia pela movimentação das



mesmas; a borda da ferida deve ser protegida de escoriações; e não é indicada para feridas muito secas pois não há como as larvas se alimentarem sem um ambiente rico em exsudato e/ou tecido necrosado (MOYA-LÓPEZ et al, 2020).

O uso da terapia larval como tratamento para as úlceras de PD tem sido continuamente discutido e estudado no meio científico. Assim, alguns pontos sobre sua utilização serão expostos mais detalhadamente para explicar as vantagens e desafios do método para o tratamento de úlceras de PD. São eles: Administração da terapia, ação antimicrobiana, comparação com outros métodos de tratamento, custo benefício, aceitação por parte da população e dos profissionais de saúde e uso da TL no Brasil.

2.1. ADMINISTRAÇÃO DA TERAPIA

Para o desenvolvimento da terapia larval é necessária a criação das moscas em laboratórios especializados, os quais fornecerão as larvas aos serviços de saúde. Inicialmente, ocorre a esterilização dos ovos de onde as larvas irão eclodir com solução de hipoclorito de sódio seguido de formalina 10% e, posteriormente, as larvas passam por um controle microbiológico para checar se há contaminação com possíveis bactérias patogênicas. A aplicação das larvas nas úlceras pode se dar de duas formas: a forma livre e a outra chamada de *biobag* (SHI e SHOFLER, 2014).

A preparação das larvas para uso deve ser muito cautelosa e controlada, para evitar possíveis complicações durante o processo. Em uma série de 3 casos clínicos de indivíduos com úlceras com pouco tecido necrótico, incluindo uma úlcera de pé diabético, Téllez et al (2012) descrevem de forma sucinta o processo utilizado para preparação das larvas antes de sua aplicação na ferida dos pacientes. Primeiramente, as moscas da espécie *Lucilia sericata*, foram criadas em insetário fechado com condições climáticas controladas. Seus ovos foram lavados com solução de cloreto de sódio 0,9% em cabine de fluxo laminar e, após a eclosão, as larvas que passaram pelo controle microbiológico de esterilidade são aplicadas às feridas dos pacientes. Para a aplicação nas feridas, são utilizadas tanto larvas de primeiro quanto de segundo estágio de desenvolvimento (PINHEIRO et al, 2015; ROMEYKE, 2021).

Para a aplicação livre das larvas nas lesões é necessário primeiramente uma avaliação criteriosa com relação à ferida antes de proceder com o tratamento, garantindo que não haja mais prejuízos ao paciente. Após a explicação do tratamento e



aceitação do mesmo pelo paciente, é iniciado o processo de limpeza da ferida utilizando soro fisiológico. Após a limpeza, é feita a marcação da borda da lesão com uma folha plástica estéril, a qual servirá de molde para o recorte da placa de hidrocolóide que será disposta sobre a região perilesional, expondo somente a lesão. Forma-se, assim, uma barreira para impedir a saída das larvas da ferida (SHERMAN, 2003).

As larvas são aplicadas diretamente na lesão utilizando uma pinça, em concentração em torno de 5 a 10 larvas por cm^2 . Em seguida é aplicado uma cobertura primária utilizando um curativo estéril, não aderente, constituído por malha de acetato e celulose (Rayon), impregnada com ácidos graxos essenciais (AGE), que estimula o processo de cicatrização em áreas com presença de tecidos de granulação. Aplica-se também gaze estéril em áreas com presença de tecido necrótico (ambos ligeiramente umedecidos com soro fisiológico 0,9%), garantindo a entrada de oxigênio para as larvas. Em sequência, faz-se uma cobertura secundária com ataduras, que é fixada com esparadrapo e fita hipoalergênica. Por fim, o paciente deve ser orientado sobre os cuidados com o curativo, evitando o contato com água e calor excessivo e a procurar o serviço de saúde caso haja sangramento ou dor. As larvas permanecem na lesão por dois a quatro dias, seguindo avaliação da ferida pelo profissional responsável (ROMEYKE, 2021; CHOOBIANZALI et al, 2022).

Para se utilizar o tratamento por meio do *biobag*, assim como no método ao ar livre, é necessário informar ao paciente e aos familiares sobre as condutas a serem tomadas durante o tratamento. Logo após passarem pelo processo de desinfecção microbiológica, as larvas são coletadas e acondicionadas em uma espécie de pequena bolsa telada (o *biobag*). A bolsa então é aplicada diretamente na ferida e posteriormente é feita a cobertura primária e secundária, assim como descrito no método livre. A malha do *biobag* é permeável e permite a migração da larva, de suas excreções e secreções para a ferida. Esta bolsa facilita a aplicação da TL e também a inspeção do leito da ferida durante o tratamento a qualquer momento. A eficácia da TL em *biobag* ou em aplicação livre não apresenta diferença, mas em caso de lesão em cavidade com morfologia complicada, a aplicação das larvas livres na ferida pode ser preferível (GOTTRUP e JORGENSEN, 2011).

Recentemente, demonstrou-se que pacientes com diabetes têm lesões que cicatrizam de forma significativamente mais lenta mas sentem menos dor nas lesões do



que aqueles sem diabetes. Dessa forma, pacientes com DM tolerariam e precisariam de densidades maiores de larvas (em torno de 10 larvas/cm²) para compensar o tempo maior de cicatrização, pois uma quantidade maior de larvas acelera a cicatrização da úlcera (SZCZEPANOWSKI, TUKIENDORF e KRASOWSKI, 2021).

2.2. TERAPIA LARVAL EM COMPARAÇÃO A OUTROS MÉTODOS

Em comparação aos tratamentos convencionais voltados para o tratamento de úlceras de pé diabético, especialmente antibioticoterapia e o desbridamento cirúrgico, a terapia larval se sobressai positivamente. Em um estudo de coorte, Wilasrusmee et al. (2013) compararam parâmetros clínicos de pacientes com úlcera de PD tratados com terapia larval com os de pacientes que utilizaram o método convencional (hidratação com salina ou hidrogel e debridamento mecânico ou cirúrgico). Em síntese, o tempo médio de cicatrização nas lesões tratadas com a terapia larval foi de 9 semanas enquanto no tratamento convencional durou 28 semanas. Além disso, considerando tamanho e duração das úlceras, as larvas proporcionaram em torno de 7 vezes mais chances de cicatrização do que o método convencional, evitando amputações e até mesmo o óbito de pacientes diabéticos. Tellez et al. (2012) em análise de caso clínico, indicam o uso da terapia em úlceras preferencialmente no estágio inicial e que possuam pouco tecido necrótico ou infectado. Os autores observaram que a aplicação precoce tem efeito benéfico em relação aos parâmetros cicatriciais, o que assegura as vantagens de cicatrização além do desbridamento.

Em estudo de caso, Semple (2003), relata a associação da TL com o desbridamento autolítico para tratamento de úlcera de PD, pois a paciente apresentava ferida com tecido necrótico ressecado/duro no calcanhar, o que inviabilizava o uso da TL sozinha. O desbridamento autolítico provoca a liquefação do tecido necrótico, possibilitando a ação das larvas sobre a úlcera. A TL possibilitou a limpeza de uma porção significativa da lesão, com remoção de tecido necrótico e evidências de tecido de granulação, indicando início de cicatrização.

Ao comparar o efeito antimicrobiano da TL em úlceras de pé diabético com a ozonioterapia, Szczepanowski et al (2022) demonstraram que o número de bactérias patogênicas (como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus B haemolyticus*) nas úlceras tratadas com a TL diminuíram, enquanto nas úlceras tratadas



com a ozonioterapia o número permaneceu semelhante ou aumentou. Além disso, ele comparou a área de ferimento antes e após o tratamento e os meses de ulceração, concluindo que em todos os aspectos a TL teve desempenho superior em relação à ozonioterapia.

Já Dehghan et al (2020) recomendam a aplicação da terapia larval associada aos métodos convencionais de tratamento de úlceras de PD, como o desbridamento afiado, antibioticoterapia e curativos modernos pois, quando a TL foi associada a tais métodos, foram observados resultados mais eficazes, rápidos e satisfatórios na redução e cura das lesões.

2.3. PROPRIEDADES ANTIMICROBIANA E ENZIMÁTICA

As larvas utilizadas na TL digerem tecidos mortos e microrganismos no local da ferida. Essas larvas liberam enzimas antimicrobianas que favorecem a cicatrização de feridas e a evolução do paciente (SZCZEPANOWSKI et al, 2022). Um recente ensaio controlado analisou os efeitos das larvas de *Lucilia sericata* em úlceras de pé diabético infectadas com as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e atestou a eficiência da terapia larval na diminuição significativa de ambas infecções bacterianas nas lesões quando comparadas com o grupo controle tratado com métodos convencionais (MALEKIAN et al, 2019). Já Szczepanowski et al (2021) realizaram avaliações microbiológicas de úlceras de pé diabético antes e depois do tratamento com a TL e observaram diminuição na variedade de bactérias na área de ulceração após a aplicação das larvas, provando o efeito antimicrobiano da terapia larval sobre bactérias gram positivas e gram negativas, que resultou em efeitos positivos para o paciente. Além disso, as secreções de *L. sericata* têm atividade microbicida em bactérias resistentes a antibióticos, um problema sério e cada vez mais comum em úlceras de pés diabéticos (BOWLING, SALGAMI, BOULTON, 2007). A diminuição ou mesmo eliminação bacteriana estaria relacionada ao aumento do pH na lesão devido às secreções da larva, limitando o crescimento bacteriano na úlcera.

As secreções e excreções enzimáticas das larvas da mosca *Lucilia sericata* são compostas principalmente por serinoproteases, tripsinas, quimiotripsinas, colagenases e metaloproteases e estão envolvidas na degradação dos componentes do tecido necrótico e acúmulos de fibrina e fibronectina, auxiliando na remodelação da matriz



extracelular. Estão presentes também lipases, nucleases e glicosidases, prevenindo a formação de biofilmes nas feridas expostas, o que favorece a cicatrização em feridas com tecido necrótico (TÉLLEZ et al, 2012). Alantoína, bicarbonato de amônia e uréia são componentes também presentes nas secreções/excreções das larvas, com importante papel na alcalinização do pH da ferida e crescimento de tecido de cicatrização (TOMBULTURK e KANIGUR-SULTUYBEK, 2021)

As secreções e excreções produzidas pelas larvas também possuem propriedades imunomoduladoras que favorecem seu uso em lesões crônicas, como as de pés diabéticos. Esses produtos provocam a diminuição da inflamação na úlcera pois causam diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , por células imunes cutâneas e estimulam a secreção de moléculas anti-inflamatórias, como IL-10, resultando no aumento da produção de colágeno na pele, favorecendo assim a cicatrização de feridas crônicas (TOMBULTURK e KANIGUR-SULTUYBEK, 2021).

2.4. CUSTO-BENEFÍCIO

Uma grande vantagem do uso de TL em feridas crônicas amplamente citada na literatura é seu baixo custo, quando comparado com outros métodos de tratamento. Os profissionais da enfermagem justificam a escolha da terapia larval devido aos benefícios que envolvem não só o bem-estar do paciente, mas o custo para o sistema de saúde e a redução dos procedimentos executados pelos profissionais (SHI & SHOFLER, 2014; VIANA et al, 2020). Em um estudo de coorte na Tailândia (WILASRUSMEE et al. 2014), o custo total do tratamento de úlcera de pé diabético foi estimado para cada paciente, incluindo os custos de cuidados de enfermagem, admissão, curativo e material nos tratamentos. Os autores observaram que o custo total foi significativamente menor no grupo tratado com larvas de moscas (em torno de US\$ 292) do que no grupo tratado com terapia convencional de feridas (próximo a US\$ 500). No Brasil, o custo financeiro estimado da terapia larval por aplicação para uma ferida de 2,5 cm² é de R\$ 5,25, inferior ao custo do tratamento com hidrogel e colagenase e superior apenas à aplicação de papaína gel (R\$ 4,60). Entretanto, a TL pode ser aplicada a cada 48 ou 72 horas, enquanto a papaína deve ser administrada a cada 12 horas, aumento neste caso o valor total do tratamento do paciente (PINHEIRO, 2014). Destaca-se que o valor médio da terapia larval é condizente com o êxito e eficiência do tratamento, principalmente no

que se refere a cicatrização mais rápida da lesão, diminuindo a permanência do paciente no hospital e gastos com assistência profissional, medicamentos e curativos.

2.5. RESISTÊNCIA À ADEÇÃO DO MÉTODO

Apesar do uso cada vez mais crescente em alguns países, uma limitação recorrente da TL, infelizmente, é a pouca aceitação inicial por pacientes e profissionais de saúde, sendo considerada como nova e desconhecida por grande parte das pessoas a que é apresentada como método terapêutico, chegando a ser repudiada ou negada quando é citada como possível forma de tratamento (SHERMAN, 2003; SEMPLE, 2003). Uma pesquisa sobre aceitação da TL entre profissionais da saúde em Goiás expôs que 48% dos entrevistados aceitariam ser tratados com as larvas e 51% aceitariam tratar pacientes com o biodesbridamento (FRANCO, 2010). Os principais fatores que afetam a aceitação da terapia com larvas são a aparência visual das larvas nas feridas e o pouco conhecimento acerca do método (FRANCO, 2010; DEGHAN et al. 2020). Visto que as larvas utilizadas muitas vezes causam nojo e aversão nos pacientes acometidos pelas lesões, faz-se extremamente importante o esclarecimento dos benefícios da terapia para o paciente, como forma de persuasão e convencimento, fazendo-os muitas vezes mudarem de ideia em relação a adoção da terapia larval (SHI e SHOFER, 2014). É importante que o esclarecimento acerca do uso e benefícios da TL se estenda para toda a equipe de assistência ao paciente no hospital, com o objetivo de aproximar as pesquisas científicas e a realidade prática do serviço de saúde, favorecendo a aceitação e o fortalecimento do método na unidade de tratamento (FRANCO, 2010; SEMPLE, 2003).

2.6. TERAPIA LARVAL NO BRASIL

No Brasil, o uso da terapia larval no tratamento de feridas ainda é pouco difundido, sendo utilizado apenas a nível experimental, devendo atender a todos os critérios de aprovação de uso feita pelas comissões de ética, responsáveis pela regulamentação das pesquisas, e após o consentimento dos pacientes em serem tratados com as larvas (MASIERO et al, 2021). Os relatos sobre a utilização desta metodologia apresenta-se principalmente como trabalhos experimentais e adequação de métodos de esterilização e de criação de moscas (PINHEIRO, 2014).



Em estudo realizado no Hospital universitário Onofre Lopes (HUOL), Natal, RN, 5 pacientes com idade entre 54 e 83 anos, diabéticos e que apresentavam úlceras crônicas de pé diabético de difícil cicatrização foram submetidos ao tratamento com larvas de segundo estágio de *Chrysomya megacephala*, por meio do método de aplicação livre. As larvas permaneceram por 48h nas lesões, com intervalos de 48h entre as aplicações. Todos os pacientes submetidos ao tratamento apresentaram diminuição do odor fétido nas úlceras. Alguns pacientes apresentaram quadros de dor local, que foram amenizados com a utilização de analgésicos. Apenas um dos pacientes relatou dor de forma intensa, provocando a desistência do tratamento. Houve uma diferença significativa entre a média total de tecido necrótico e de granulação antes e após o tratamento, evidenciando uma diminuição do tecido necrótico e aumento do tecido de granulação nas lesões após a aplicação das larvas. O estudo evidenciou a eficiência da utilização de larvas de *C. megacephala* para o tratamento de úlceras crônicas de pé diabético infectadas com microorganismos no Brasil, incluindo bactérias resistentes a antibióticos (PINHEIRO et al, 2015). As principais vantagens do tratamento foram: exuberância do tecido de granulação, rapidez no processo de digestão de debris, praticidade na execução da técnica e menor custo (PINHEIRO, 2014).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia larval se mostra um método confiável e eficaz para melhorar a cicatrização de úlceras do pé diabético e prevenir a amputação do pé, provando sua efetividade e acessibilidade, tanto utilizada como terapia principal como complementar associada a terapias convencionais. As larvas secretam enzimas que auxiliam na cicatrização de feridas, além de consumirem os microorganismos e o tecido morto. Suas limitações incluem a falta de conhecimento sobre o método, o que causa o receio à adesão ao tratamento, tanto pelos profissionais de saúde quanto pelos pacientes, e a aversão aos aspectos das larvas na lesão. Quanto ao método de aplicação, o método livre proporciona um menor tempo de desbridamento, pois as larvas entram em contato direto com o ferimento, resultando uma cicatrização mais rápida. Além disso, evidenciou-se um favorável custo-benefício no método da TL, quando comparada com métodos convencionais.



Por fim, fica evidente que é de suma importância a divulgação do método da terapia larval no Brasil, tanto para um maior conhecimento e aceitação por parte da população, quanto para a adesão e interesse pelo método pelos profissionais da saúde, como médicos e enfermeiros, pois esse recurso terapêutico pode se tornar uma alternativa muito eficiente, acessível e usada em grande escala no país, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes que sofrem com úlceras de pé diabético.

REFERÊNCIAS

- BAER, William. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 13, n. 3, p. 438-475, 1931.
- BOWLING Frank, SALGAMI Eleanna, BOULTON Andrew. Larval therapy: a novel treatment in eliminating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from diabetic foot ulcers. **Diabetes Care**. v. 30, n. 2, p. 37-371, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de atenção básica: diabetes mellitus. Brasília, 2013.
- CHOOBIANZALI Babak, GOLI Rasoul, HASSANPOUR Amireh, GHALANDARI Mahmoodreza, ABBASZADEH Rana. Reviving hope by using of maggot debridement therapy in patients with diabetic foot ulcer: A case report study. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 91, 106797, 2022.
- DEHGHAN Omid, TABAIE Seyed, RAFINEJAD Javad, TOUTONNCHY Mehrangiz, TIYURI Amir, AKBARZADEH Kamran, et al. A new approach to maggot therapy for healing of diabetic foot ulcers. **Acta Facultatis Medicae Naissensis** , v. 37, n. 4, p. 387-395, 2020.
- FRANCO, Letícia Cunha. Avaliação da aceitabilidade da terapia larval no tratamento de feridas. 2010. 112 f. Dissertação (Mestrado em Cuidado em Enfermagem) - Universidade Federal de Goiás. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Goiás, Goiânia.
- GOTTRUP Finn, JØRGENSEN Bo. Maggot debridement: an alternative method for debridement. **Eplasty**. v.11:e33, p.290-302, 2011.
- GROSSI, Sonia; PASCALI, Paula. Manual de Enfermagem - Cuidados de Enfermagem em Diabetes Mellitus. Sociedade Brasileira de Diabetes, São Paulo, 2009. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/13403686111118_1324_manual_enfermagem.pdf. Acesso em: 17 fev. 2022.



- HAJIMOHAMMADI Kazem, PARIZAD Naser, HASSANPOUR Amireh, GOLI Rasoul. Saving diabetic foot ulcers from amputation by surgical debridement and maggot therapy: A case report. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 86, 106334, 2021.
- MALEKIAN Azam, DJAVID Gholamreza, AKBARZADEH Kamran, SOLTANDALLAL Mehdi, RASSI Yavar, RAFINEJAD Javad, et al. Efficacy of Maggot Therapy on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing**. v. 46, n.1, p. 25-29, 2019.
- MARTINI Rafael, SHERMAN Ronald. Maggot debridement therapy. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v.85, n.4, p. 82-85, 2003.
- MASIERO Franciéle, MARTINS Demetrius, THYSSEN Patrícia. Terapia Larval e a aplicação de larvas para cicatrização: revisão e estado da arte no Brasil e no mundo. **Revista Thema**, v. 12, n. 1, p. 4-14. 2015.
- MOYA-LÓPEZ José, COSTELA-RUIZ Victor, GARCIA-RECIO Enrique, SHERMAN Ronald, LUNA-BERTOS, Elvira. Advantages of Maggot Debridement Therapy for Chronic Wounds: A Bibliographic Review. **Advances in Skin & Wound Care**. vol. 33, n. 10, p. 515-525, 2020.
- NAYLOR Wayne, LAVERTY Diane, MALLET Jane. The Royal Marsden Hospital Handbook of Wound Management in Cancer Care. New Jersey, John Wiley & Sons, 2001. 224p.
- PINHEIRO Marília, FERRAZ Julianny, JUNIOR Miguel, MOURA Andrew, COSTA Maria, COSTA Fagner, et al. Use of maggot therapy for treating a diabetic foot ulcer colonized by multidrug resistant bacteria in Brazil. **Indian Journal of Medical Research**. v. 141, p 340-342, 2015.
- PINHEIRO, MARÍLIA AUGUSTA ROCHA DE QUEIROZ. Terapia larval: uso de larvas de *Chrysomya megacephala* (Diptera, Calliphoridae) no tratamento de úlceras crônicas em pacientes diabéticos no Hospital Universitário Onofre Lopes-Natal. 2014. 81 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Rio Grande do Norte, Natal.
- ROMEYKE, Tobias. Maggot Therapy as a Part of a Holistic Approach in the Treatment of Multimorbid Patients with Chronic Ulcer. **Clinics and Practice**, v. 11, n. 2, p. 347-357, 2021.
- SEMPLE, Lorna. Use of larval therapy to treat a diabetic patient's pressure ulcer. **British Journal of Nursing**. v. 12, n 15, 2003.



SHERMAN, Ronald. Maggot Therapy for Treating Diabetic Foot Ulcers Unresponsive to Conventional Therapy. **Diabetes Care**. v. 26, p. 446-451, 2003.

SHI Eric, SHOFLER David. Maggot debridement therapy: a systematic review. **British Journal of Community Nursing**. v. 19, n. sup12, p. S6-S13, 2014.

SZCZEPANOWSKI Zbigniew, GRABAREK Benjamin, BORON Dariusz, TUKIENDORF Andrzej, KULIK-PAROBCZY Iwona, MISZCZYK Leszek. Microbiological effects in patients with leg ulcers and diabetic foot treated with *Lucilia sericata* larvae. **International Wound Journal**. v. 19, p. 135–143, 2022.

SZCZEPANOWSKI Zbigniew, TUKIENDORF Andrzej, KRASOWSKI Grzegorz. Further Data on Wound Healing Rates After Application of *Lucilia sericata*. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**. v. 20, n. 1, p. 47–54, 2021.

TÉLLEZ Germán, ACERO Mónica, PINEDA Luz, CASTAÑO Jhon. Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas. **Biomédica**. v.32, n.3, p.312-20, 2012.

TOMBULTURK Fatma, KANIGUR-SULTUYBEK Gonul. A molecular approach to maggot debridement therapy with *Lucilia sericata* and its excretions/secretions in wound healing. **Wound Repair and Regeneration**. v. 29, n. 6, p. 1051-1061, 2021.

WILASRUSMEE Chumpon, MARJAREONRUNGRUNG Mongkol, EAMKONG Suwannee, ATTIA John, POPROM Napaphat, JIRASIRITHUM Sapon, et al. Maggot therapy for chronic ulcer: A retrospective cohort and a meta-analysis, **Asian Journal of Surgery**, v. 37, n. 3, p. 138-147, 2014.

VIANA Letícia, CUNHA Fabíola, VADOR Rosana, MENÊSES Talita. A atuação do Enfermeiro na aplicação de Terapia Larval para lesões de difícil cicatrização. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 16945-16958, 2020.

ZHENG Yan, LEY Sylvia, HU Frank. Global a etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88-98, 2018.



ESQUISTOSSOMOSE: AVANÇOS E PANORAMA DO BRASIL

SCHISTOSOMIASIS: ADVANCES AND OVERVIEW OF BRAZIL

DOI: 10.51859/AMPLA.APH2135-7

Bruno Mileno Magalhães de Carvalho¹
 Antonio Camilo Correia Mendes Filho²
 Bianca Marçal Kós³
 Larissa Pereira Ferreira⁴
 Raul Felipe Santos Ribeiro⁵
 Irla Correia Lima Licá⁶
 Flávia Raquel Nascimento⁷

¹ Mestre em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Campus Pinheiro)

² Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Campus São Luís)

³ Graduanda do curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Campus Pinheiro)

⁴ Graduanda do curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Campus Pinheiro)

⁵ Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Campus Pinheiro)

⁶ Doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

⁷ Doutora em Imunologia. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (CCBS)

RESUMO

Há aproximadamente um século, a esquistossomose foi descoberta e atualmente continua como uma doença debilitante com grande impacto social e econômico em vários países. Seu agente pode acometer de forma aguda ou crônica os diversos tecidos do corpo humano e por possuir um ciclo de vida heterogêneo com resposta imunológica complexa, sempre dificultou qualquer medida de controle e tratamento já implementada. A introdução da doença no Brasil se deu provavelmente por meio do tráfico de escravos no século XVI e permanece acometendo principalmente as regiões próximas ao litoral. Pequenos avanços foram conquistados nas últimas décadas, como novas substâncias com potencial terapêutico ou profilático, porém um maior conhecimento e novas abordagens sobre a patologia se tornam cada vez mais necessárias para melhorar esse contexto.

Palavras-chave: Esquistossomose. Parasito. Saúde.

ABSTRACT

For nearly a century, the disease has been a strange discovery and currently remains a disease of great social and economic impact in several countries. Its agent can affect different human tissues in an acute or chronic way, and because it has a heterogeneous life cycle with a complex immune response, it has always made any measure of control and treatment difficult. The introduction of the disease in Brazil probably occurred through the slave trade in the 16th century, affecting mainly regions close to the coast. Small advances have been made in recent decades, such as new substances with therapeutic or prophylactic potential, but greater knowledge and new approaches to the pathology have become increasingly effective to improve this context.

Keywords: Schistosomiasis. Parasite. Health.



1. INTRODUÇÃO

Etimologicamente, a palavra "esquistossomose" vem da união de duas palavras gregas: "*schistos*" que significa "dividir" e "*soma*" que significa "corpo". O nome foi proposto no ano de 1858 por David Friedrich Weinland e adotada na Comissão Internacional de Nomenclatura Zoológica, devido a morfologia do verme do sexo masculino (DI BELLA et al., 2018). Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 250 milhões de pessoas estão infectadas por algum parasito agente da esquistossomose, enquanto outras centenas de milhares permanecem em constante risco de infecção (WHO, 2020).

A introdução da esquistossomose no Brasil se deu provavelmente entre os séculos XVI e XIX por meio do tráfico de escravos originários da costa ocidental da África. De acordo com esta afirmação, os escravos trouxeram os parasitos ao ingressarem no país principalmente pelos portos de Recife e Salvador para trabalharem nas lavouras de cana-de-açúcar (MARTINS et al., 2019).

Visando o controle da doença no país desde 1970 foi implantado o Programa de Controle para Esquistossomose (PCE) logrando-se uma redução gradativa na prevalência, hospitalização e óbitos pela doença no país ao longo dos anos (SILVA et al., 2019). Além disso, outros avanços foram conquistados no conhecimento e manejo clínico, porém observa-se ainda um longo caminho a ser trilhado.

2. METODOLOGIA

A revisão foi conduzida com buscas realizadas durante o mês de Março de 2022, nas plataformas PubMed, Google, Google Acadêmico e SciELO com literaturas dos últimos 11 anos, além do banco de dados do datasis com informações do último ano registrado.

3. CICLO BIOLÓGICO E FISIOPATOLOGIA

Dentre as poucas espécies de trematódeos que são capazes de provocar a esquistossomose humana, apenas o *Schistosoma mansoni* tem sido relatado na América do Sul (SIMÕES et al., 2017; DI BELLA et al., 2018). Seu ciclo biológico tem início quando



os ovos provenientes de um hospedeiro definitivo infectado eclodem em coleções hídricas e liberam larvas conhecidas como miracídios. Essas larvas infectam caramujos e se transformam em esporocistos que através de reproduções assexuadas produzem os esporocistos secundários. Após deixar o hospedeiro intermediário, as lavas são chamadas de cercárias e ganham novamente o meio hídrico em busca do hospedeiro definitivo. Ao encontrar o ser humano, as cercárias penetram através do tegumento causando a dermatite cercariana. Essas larvas sofrem modificações por dois ou três dias, originando os esquistossômulos, que em seguida, alcançam a corrente sanguínea (SOUZA et al., 2011; MACMANUS et al., 2018). Essa fase é caracterizada por uma resposta predominantemente Th1, havendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL 12, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ). A maioria dessas citocinas ativam células imunes inatas, especialmente macrófagos (ZHENG et al., 2020).

Os esquistossômulos sobreviventes são levados pelo fluxo sanguíneo principalmente para o coração, pulmão e sistema porta-hepático, onde amadurecem e vão se transformar em verme adulto. Na veia porta hepática eles acasalam e depois são transportados até a veia mesentérica inferior (SCHWARTZ; FALLON, 2018). Durante esse período inicial, ou fase aguda, os pacientes sintomáticos costumam apresentar febre elevada acompanhada de calafrios, significativa sudorese, mal-estar geral, astenia e tosse não produtiva, caracterizando a febre de Katayama. Esta síndrome foi relatada pela primeira vez no Japão e afetava indivíduos não-imunes que viajavam para áreas endêmicas da doença principalmente durante estações chuvosas (BAHAROON et al., 2011). A eosinofilia e as alterações radiológicas são comuns (BAHAROON et al., 2011; MACMANUS et al., 2018).

A fêmea adulta inicia a postura dos ovos por volta da quarta a sexta semana após a penetração cercariana (ZHENG et al., 2020). A oviposição contribui para a mudança do perfil tipo 1 para o tipo 2, quando há uma expansão das células Th2, eosinófilos e basófilos, aumentando a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 e IgE, além da polarização de macrófagos em direção ao fenótipo M2 (SCHWARTZ; FALLON, 2018).

Os ovos depositados por vermes fêmeas são postos no revestimento endotelial das paredes de capilares e disseminados no lúmen dos vasos ou translocados através do epitélio para o lúmen intestinal. Eles são metabolicamente ativos e altamente



antigênicos, e por isso iniciam uma inflamação que leva à formação de um foco granulomatoso ao seu redor (SCHWARTZ; FALLON, 2018).

A origem deste foco começa com um estágio pré-granulomatoso em que há uma agregação celular desorganizada que é seguida por um acúmulo gradual de macrófagos e eosinófilos ao redor do ovo recém-depositado. À medida que o granuloma amadurece, células dendríticas, células epitelióides e fibrócitos começam a aparecer na periferia, levando degeneração gradual dos ovos e aparecimento de fibras de colágeno, resultando na esquistossomose crônica (BUTROUS, 2019). A resposta Th2 tem pico por volta da oitava semana, daí então é modulada negativamente com diminuição do granuloma e progressão da infecção para a fase crônica (> 3 meses) (SCHWARTZ; FALLON, 2018).

Os indivíduos que evoluem das formas agudas para as formas crônicas da esquistossomose apresentam, em geral, uma modulação em que o foco exsudativo-necrótico do estágio inicial transforma-se em um granuloma produtivo, com menor número de células inflamatórias, sem necrose em torno dos ovos e mais fibrose. Indivíduos que modulam mal a ponto de manter o granuloma grande, são justamente aqueles que evoluirão para a terceira forma crônica da doença, a hepatoesplênica (BRASIL, 2014). Estágio que possui diversas complicações capazes de levar o paciente ao óbito (SOUZA et al., 2011).

4. CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Clinicamente a fase aguda se apresenta como febre de Katayama e a fase crônica de forma mais heterogênea. A principal classificação dessa fase é dividida sob as formas intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. Na primeira forma, não há importante acometimento hepático ou esplênico sendo a diarreia o sintoma mais comum. Na segunda, já existe uma hepatomegalia e leve piora dos sintomas, enquanto na terceira forma há um acometimento hepatoesplênico intenso. Nesta última, aparecem as varizes de esôfago e ascite (barriga d'água). Quadros pulmonares e cardiopulmonares são também observadas em estágios avançados da doença (FRANÇA et al, 2020).

Além da história clínica e dos exames complementares, o diagnóstico da doença pode ser realizado por métodos diretos (pesquisa de ovos nas fezes, pesquisa de



anticorpo do parasita circulante e biopsias) e indiretos (ensaio imuno enzimático, imunofluorescência e reação peri-ovular). Entretanto e infelizmente, o caráter crônico e insidioso de muitos quadros da esquistossomose faz com que muitos pacientes frequentemente não procurem tratamento (BRASIL, 2014). Tanto a Organização Mundial de Saúde (OMS) quanto o Ministério da Saúde (MS) adotam como padrão ouro para o diagnóstico de infecção humana por *S. mansoni*, o método laboratorial de Kato-Katz, visto que possibilita classificar a carga parasitária do paciente infectado através do cálculo de ovos por gramas de fezes (BARBOSA et al., 2017).

5. AVANÇOS

5.1. NOVAS CLASSIFICAÇÕES PODEM APARECER

Conceitualmente, infere-se que uma doença aguda seja relativamente súbita, com sintomas evidentes de duração limitada. Enquanto um distúrbio crônico tenha longa duração, com evolução lenta, e conseqüentemente, nunca é curado totalmente, pois o agente agressor geralmente persiste nos tecidos, estando em equilíbrio com o hospedeiro (SCUTTI, 2016). O Centro Americano de Controle e de Prevenção de Doenças (CDC) (2021) estabelece que doenças crônicas são definidas de forma ampla como condições que duram um ano ou mais e causam limitações. Enquanto o Ministério da Saúde brasileiro reafirma que o prognóstico de patologias crônicas não tem garantia de cura (BRASIL, 2013).

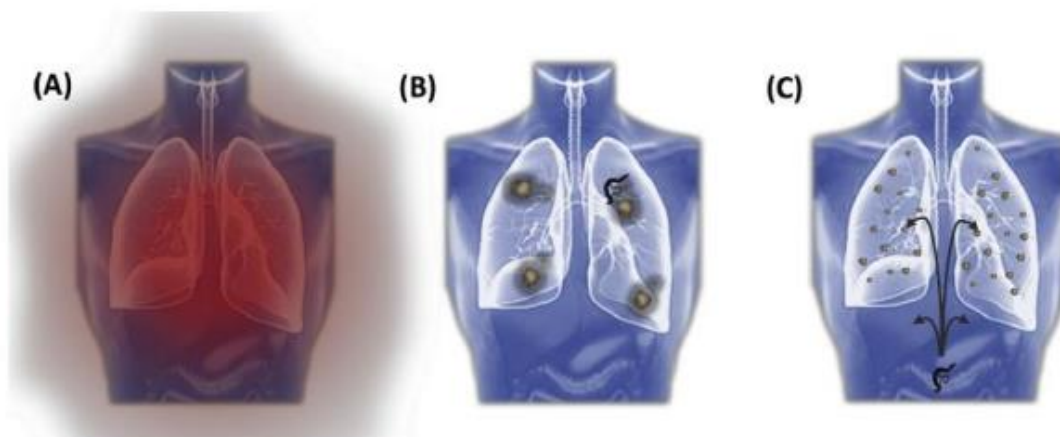
Em concordância com os conceitos acima, Gobbi et al. (2019; 2020) fizeram uma crítica à tradicional diferenciação entre fases aguda e crônica por um prazo de 12 semanas contados a partir do momento da exposição, classificando-a como arbitrária. Seus argumentos foram baseados em descobertas recentes de nódulos pulmonares transitórios que desapareceram rapidamente após o tratamento do paciente, assim como nódulos pulmonares que desapareceram sem tratamento em outro caso, mesmo após meses de infecção. Desse modo, a resolução completa dos casos gera dúvidas e novas expectativas diante de alguns conceitos da formação do granuloma à medida que deveria existir uma fibrose local, e conseqüentemente, dificuldade de resolução espontânea ou mesmo após introdução de um antiparasitário. Por isso, os autores



defenderam a adição de uma fase intermediária ou reversível onde seria capaz de encontrar fêmeas adultas efetuando a oviposição enquanto transitam pelos pulmões.

Baharoon et al (2011) relataram um caso de um paciente com esquistossomose pulmonar aguda que possuía nódulos pulmonares ao exame de tomografia de tórax e foi diagnosticado por meio de biópsia pulmonar após a décima semana de uma viagem para área endêmica. A histopatologia mostrou um granuloma pulmonar com um ovo no centro e pequeno infiltrado inflamatório periférico. Então, após tratamento com praziquantel e corticóide, observaram não somente a melhora clínica, como também o desaparecimento dos nódulos pulmonares na radiografia de tórax. Portanto, na existência de uma fase intermediária ou reversível, mais estudos da patologia pulmonar em diferentes etapas da esquistossomose poderão trazer novas perspectivas.

Figura 1. Novas classificações da esquistossomose pulmonar: (a) Fase aguda ou síndrome de katayama; (b) fase intermediária, crônica inicial ou reversível; (c) Fase crônica ou irreversível.



Fonte: GOBBI et al., 2020.

5.2. NOVAS OPÇÕES DE MANEJO

A terapia específica para a esquistossomose deve ser efetuada o mais previamente possível com o praziquantel via oral na dose de 40 - 60mg/kg (NELWAN, 2019; FRANÇA et al., 2020). Porém outras medicações podem ser utilizadas como alternativas ou adjuntas. Como boa alternativa, a oxamniquina pode ser utilizada no lugar do praziquantel, na posologia de 15 mg/kg para adultos e 20 mg/kg para crianças em dose única, via oral, uma hora após a refeição, enquanto associações com corticóides podem ajudar a reduzir as reações alérgicas agudas e são capazes de reduzir danos causados pela reação inflamatória aguda excessiva dos granulomas (MACMANUS et al.,



2018; FRANÇA et al., 2020). Contudo, devidos as poucas possibilidades terapêuticas existentes no mercado, alguns avanços na profilaxia e terapia são necessários.

5.2.1. VACINAS

Para uma vacina ser distribuída em larga escala, após ela desencadear uma resposta imunológica, ainda precisa de ensaios clínicos com seres humanos divididos em três fases. A primeira acontece com pequeno grupo de voluntários jovens e adultos saudáveis para avaliar a segurança. A segunda com centenas de voluntários com diversas faixas etárias para avaliar também a resposta imunológica. Enquanto na última fase, a substância estudada é administrada em milhares de voluntários em diferentes regiões (WHO, 2022).

Recentemente, cientistas observaram que macacos *Rhesus* foram capazes de se proteger da reinfecção por *Schistosomas* após se curarem espontaneamente da esquistossomose. O estudo abriu caminho para que pesquisas sobre os mecanismos imunológicos presentes gerassem perspectivas para fabricação de possíveis vacinas contra a doença (AMARAL et al., 2021). Entretanto, antes mesmo dessa observação, outras substâncias candidatas já foram testadas e algumas conseguiram chegar aos ensaios clínicos.

Os principais candidatos foram a *Schistosoma haematobium* 28-kD glutathione S-transferase (Sh28GST/Alhydrogel) que se encontra fase 3, *Schistosoma mansoni* 14-kDa proteína de ligação a ácidos graxos (Sm14/GLA-SE) na fase 2, *Schistosoma mansoni* tetraspanina (Sm-TSP-2/Alhydrogel) na fase 2 com resultados conclusivos esperados para 2025, e *Schistosoma mansoni* calpaína (Sm-p80/GLA-SE) na fase 1. É importante ressaltar que diante do panorama internacional de intensa busca por vacinas eficazes contra a COVID19, as mesmas plataformas de vacina mRNA poderão futuramente ser utilizadas também para fabricação de vacinas contra outras patologias, incluindo esquistossomose (MOLEHIN et al., 2022).

5.2.2. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Há alguns anos o Ministério da Saúde Pública Chinês após ensaios clínicos em massa, aprovou o artemeter e o artesunato para a profilaxia contra *S. japonicum*, *S. mansoni* e *S. haematobium*, porém assim como com outros antimaláricos, a utilização desses fármacos contra a esquistossomose apresenta o perigo de acelerar a resistência



no tratamento da malária, principalmente em áreas endêmicas (Silva et al., 2012; EZRA; DEBBERT, 2021). Então, como uma ferramenta adicional para controle da esquistossomose, várias terapias foram estudadas e aplicadas na busca da redução dos efeitos da doença (LAGO et al., 2019). Porém foi o ácido mefenâmico em recente estudo experimental que apresentou a maior redução da carga dos ovos, do parasito adulto, e de complicações como hepatomegalia, em testes realizados entre 73 drogas com possíveis efeitos terapêuticos (LAGO et al., 2019). Outros estudos também apontaram a própolis com grande potencial imunomodulador para o uso clínico (RODRIGUES et al., 2021).

6. PANORAMA DA DOENÇA NO BRASIL

A Esquistossomose atinge cerca de 54 países em todo o mundo, principalmente os países dos continentes asiáticos e africanos, enquanto nas Américas é principalmente encontrada na Venezuela, Ilhas do Caribe, Suriname e no Brasil.

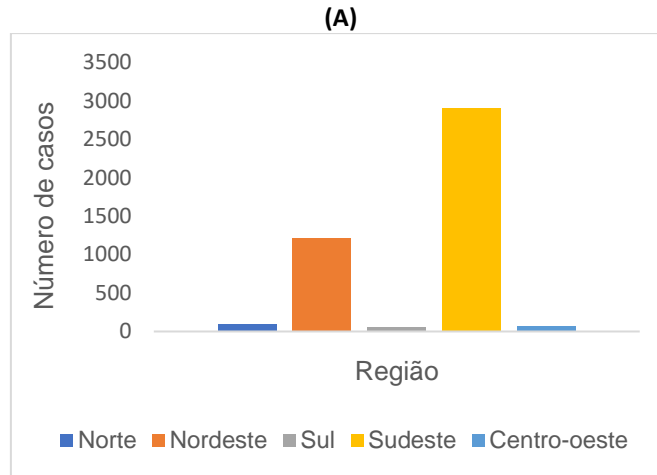
6.1. CASOS DE ESQUISTOSSOMOSE POR REGIÃO NO BRASIL EM 2017

Estima-se que, no Brasil, cerca de 1,5 milhões de pessoas estejam infectadas com a esquistossomose (BRASIL, 2014). No ano de 2017, verificou-se que a esquistossomose esteve presente em todos os estados do Brasil. Nesse intervalo, segundo o SINAN foram notificados 4.359 casos de esquistossomose na região Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Dentre as regiões, o Sudeste foi a com maior prevalência, correspondendo a 2.911 casos, seguido pelo Nordeste com 1.220 casos, enquanto as regiões Norte, Sul e Centro-Oeste apresentaram menor número de casos sendo 100, 62 e 66 respectivamente.

Ao longo do estudo foram observados casos de esquistossomose em todos os estados das regiões brasileiras, sendo São Paulo com maior número, totalizando 578 casos, em contrapartida o Rio Grande do Sul apresentou o menor número com apenas 1 caso confirmado.



Figura 2. Número de casos de esquistossomose registrados no Brasil em 2017.



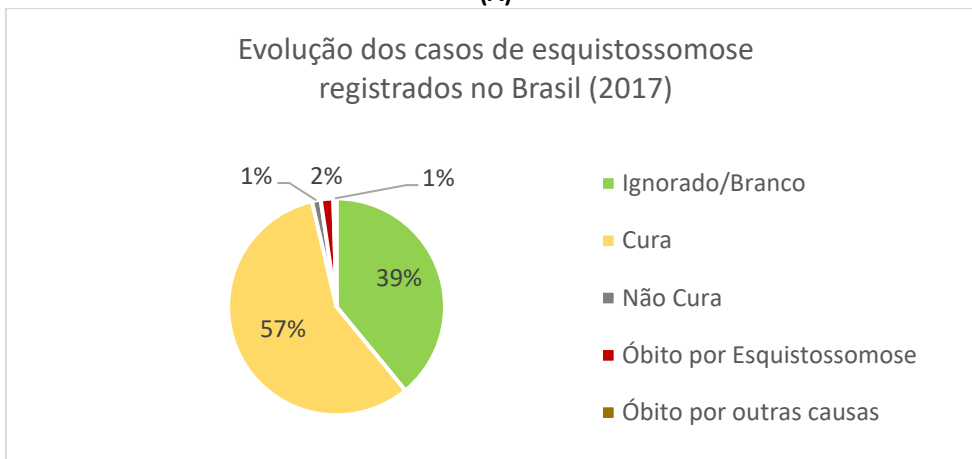
Fonte: datasus.tabnet

6.1.1. CASOS CONFIRMADOS DE ESQUISTOSSOMOSE CLASSIFICADOS POR EVOLUÇÃO NAS REGIÕES BRASILEIRAS EM 2017

Ao analisarmos a evolução da doença nas diferentes regiões brasileiras, percebemos que o Nordeste apresentou 61 (73,3%) casos de óbitos por esquistossomose no ano de 2017, seguido do Sudeste com 17 (21%) óbitos (Gráfico B). Esse maior número de óbitos nas regiões nordeste e sudeste podem estar relacionados à maior quantidade de casos confirmados, muito embora a região sudeste apresente mais casos e menos óbitos que o Nordeste. Por outro lado, a região Norte e Sul não apresentaram incidências de óbitos em 2017. Os dados demonstram que, dos 4.359 casos totais, 2.498 evoluíram para cura, o que corresponde a 57,3% dos infectados, sendo o Sudeste com 1.894 (75,8%) o maior número de casos curados nesse período (Gráfico A).

Figura 3. Evolução dos casos de esquistossomose registrados no Brasil no ano de 2017.

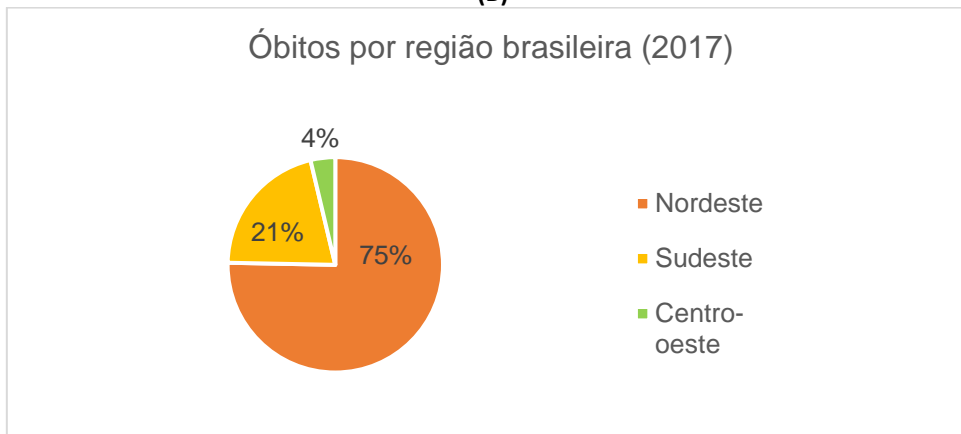
(A)



Fonte: datasus.tabnet

Figura 4. Casos de óbito por esquistossomose classificados por regiões brasileiras no ano de 2017.

(B)



Fonte: datasus.tabnet

6.1.2. CASOS DE ESQUISTOSSOMOSE NAS REGIÕES BRASILEIRAS DISTRIBUÍDOS DE ACORDO COM O SEXO, RAÇA E FAIXA ETÁRIA NO ANO DE 2017

Dentre o total de casos confirmados da doença, foi evidenciado uma diferença expressiva entre os números de casos em relação ao sexo nas regiões do Brasil. O sexo masculino representa o maior número com 2.260 (61,02%). Em relação às regiões, o Sudeste possui a maior porcentagem de casos do sexo masculino (81,4%), seguida da região Nordeste com 690 (30,5%) casos, conforme descrito na tabela 1.

A partir dos achados referentes a raça, os dados da tabela 2 comprovam um maior número de pessoas pardas, totalizando 2.132 (48,9%), sendo a região sudeste a mais afetada, com 1.259 (59%). A raça menos afetada com a doença no ano de 2017 foi a indígena, com apenas 11 casos (0,16%).



No que se refere à faixa etária, pode-se perceber que os adultos (20-59 anos) são os mais afetados pela esquistossomose, como descrito na tabela 3, correspondendo a 68% dos casos confirmados da doença; enquanto as crianças e os idosos foram os menos afetados, correspondendo juntos a 32% do número total de casos.

Tabela 1. Casos de esquistossomose nas regiões brasileiras distribuídos de acordo com o sexo.

Região de notificação	Masculino	Feminino	Total
TOTAL	2.660	1.699	4.359
Região Norte	51	49	100
Região Nordeste	690	530	1.220
Região Centro-Oeste	36	30	66
Região Sudeste	1.840	1.071	2.911
Região Sul	43	19	62

Fonte: datasus.tabnet

Tabela 2. Casos de esquistossomose nas regiões brasileiras distribuídos de acordo com a raça.

Região de notificação	Ign/Branco	Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Total
TOTAL	373	1.407	401	35	2.132	11	4.359
Região Norte	2	33	1	1	61	2	100
Região Nordeste	120	200	119	10	769	2	1.220
Região Centro-Oeste	6	18	4	1	36	1	66
Região Sudeste	240	1.108	276	22	1.259	6	2.911
Região Sul	5	48	1	1	7	0	62

Fonte: datasus.tabnet



Tabela 3. Casos de esquistossomose nas regiões brasileiras distribuídos de acordo com a faixa etária.

Região/UF de notificação	Em branco/IGN	0 - 19	20-59	60-80	Total
TOTAL	1	650	2.971	737	4.359
Região Norte	0	15	62	23	100
Região Nordeste	1	166	800	221	1.220
Região Centro-Oeste	0	6	49	11	66
Região Sudeste	0	454	2.017	440	2.911
Região Sul	0	9	43	10	62

Fonte: datasus.tabnet

7. CONCLUSÃO

Apesar da doença persistir como um grande agravo nacional e mundial em nossos dias. Diversas pesquisas continuam na busca de melhores índices epidemiológicos como também de uma utópica erradicação da esquistossomose. Baseando-se que grandes avanços foram adquiridos até o momento, com maiores investimentos, e uso de tecnologias mais modernas, essa utopia talvez se torne um pouco mais real nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

- Amaral, M.S.A.; Santos, D.W.; Pereira, A.S.A.; Tahira, A.C.; Malvezzi, V.M.; Miyasato, P.A.; Freitas, R.P.; Kalil, J.; Fat, E.M.T.K.; Dood, C.J.; Corstjens, M.; Dam, G.J.V.; Nakano, E.; Castro, S.O.; Mattaraia, V.G.M.; Augusto, R.C.; Grunau, C.; Wilson, R.A.; Almeida, S.V. Rhesus macaques self-curing from a schistosome infection can display complete immunity to challenge. **Nature Communications**. 12:6181; 2021.
- Baharoon, S.A.; Al-Jahdali, H.H.; Bamefleh, H.S.; Elkeir, A.M.; Yamani, Y.M. Acute Pulmonary Schistosomiasis. **Journal of Global Infectious Diseases**, 3 (1): 303-305; 2011.
- Barbosa, C.S.; Gomes, E.C.; Marcelino, J.M.R.; Cavalcanti, K.R.L.J.; Nascimento, W.R.C. Controle de qualidade das lâminas pelo método Kato-Katz para o diagnóstico parasitológico da esquistossomose mansônica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Lab. 53; 2017.



Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 144 p.

Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 7 de Março de 2022

Butrous, G. Schistosome infection and its effect on pulmonary circulation. **Global Cardiology Science and Practice**, 5: 1-44; 2019.

Di Bella, S.; Ricardi, N.; Giacobbe, D.R.; Luzzati, R. History of schistosomiasis (bilharziasis) in humans: from Egyptian medical papyri to molecular biology on mummies. **Pathogens and Global Health**, 112: 268-273; 2018.

Ezra, J.M.; Debbert, S.L. Recent advances in anti-schistosomiasis drug discovery. Parasitic Helminths and Zoonoses- From Basic to Applied Research [Working Title]. 2022.

França, F.S.; Silva, A.S.; Magalhaes, C.M.M.; Benevides, K.S. Esquistossomose: uma epidemia de importância no Brasil. Schistosomiasis: an important endemic disease in Brazil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. 52(3): 224-227; 2020.

Gobbi, F.; Buonfrate, D.; Angheben, A.; Bisoffi, Z. Restaging Pulmonary Schistosomiasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 100 (5): 1049– 1051; 2019.

Gobbi, F.; Tamarozzi, F.; Buonfrate, D.; Lieshout, L.V.; Bisoffi, Z.; Bottieau, E. New Insights on Acute and Chronic Schistosomiasis: Do We Need a Redefinition? **Trends in Parasitology**, 8 (36): 660- 667; 2020.

Lago, E.M.; Silva, M.P.; Queiroz, T.G.; Mazloum, S.F.; Rodrigues, V.C.; Carnaúba, P.U.; Pinto, P.L.; Rocha, J.A; Ferreira, L.L.G.; Andricopulo, A.D.; Moraes, J. Phenotypic screening of nonsteroidal anti-inflammatory drugs identified mefenamic acid as a drug for the treatment of schistosomiasis. **Biomedicine**. 43: 370-379; 2019.

Macmanus, D.P.; Dunne, D.W.; Sacko, M.; Utzinger, J.; Vennervald, B.; Zhou, X.N. Schistosomiasis. **Nature Reviews**, 4(13): 1-19; 2018.

Martins, F.L.; Carvalho, F.L.O.; Costa, D.M.; Rodrigues, W.P.R.; Fraga, F.V.; Paris, L.R.P.; Junior, L.R.G.; Bueno, D.M.P.; David, M.L. Fatores de risco e possíveis causas de esquistossomose. **Revista Saúde em Foco**, 11: 396-404; 2019.

Molehin, A.J.D.P.; You, H. Vaccines for Human Schistosomiasis: Recent Progress, New Developments and Future Prospects. **International Journal of Molecular Sciences**. 23; 2255; 2022.



- Nelwan, M.L.; Schistosomiasis: Life Cycle, Diagnosis, and Control. **Current Therapeutic Research**. 91: 5 -9; 2019.
- Rodrigues, J.G.M.; Albuquerque, P.S.V.; Nascimento, J.R.; Campos, J.A.V.; Godinho, A.S.S.; Araújo, S.J.; Brito, J.M.; Jesus, C.M.; Miranda, G.S.; Rezende, M.C.; Correa, D.A.; Rocha, C.Q.; Silva, L.A.; Guerra, R.N.M.; Nascimento, F.R.F. The immunomodulatory activity of *Chenopodium ambrosioides* reduces the parasite burden and hepatic granulomatous inflammation in *Schistosoma mansoni* infection. **Journal of Ethnopharmacology**, 264: 1-14; 2021.
- Scutti, J. Fundamentos da imunologia. 1a ed. São Paulo: Editora Rideel, 2016.
- Simoës, L.F.; Bastosa, L.D.B.; Camargo, E.A.F.; Neves, M.F.; Linhares, A.X.; Magalhães, L.A.; Magalhães, Z. Host-parasite relationship between *Biomphalaria amazônica* and *Schistosoma mansoni*. **Brazilian Journal of Biology**, 77: 340-346; 2017.
- Silva, K.E.R.; Silva, R.M.F.; Costa, S.P.M.; Rolim, L.A.; Lima, M.C.A.L. Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica. **Revista de ciências farmacêuticas Básica e Aplicada**. 33 (1): 9-16; 2012.
- Silva, L.F.; Nunes, B.E.B.R.; Leal, T.C.; Paiva, J.P.S.; Lemos, A.M.S.; Araújo, L.M.M.; Araújo, M.D.P.; Machado, M.F.; Fraga, C.A.C.; De Souza, C.D.F. *Schistosomiasis mansoni* in the northeast region of Brazil: temporal modeling of positivity, hospitalization, and mortality rates. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, 52: 1-6; 2019.
- Souza, F.P.C.S.; Vitorino, R.R.; Costa, A.P.; Faria Junior, F.C.; Santana, L.A.; Gomes, A.P. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, 9(4): 300-307; 2011.
- Schwartz, C., Fallon, P.G. *Schistosoma* "Eggs-lting" the Host: Granuloma Formation and Egg Excretion. **Frontiers in Immunology**, 9: 1-16; 2018.
- World Health Organization (WHO). Schistosomiasis. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 16 de Fevereiro de 2020.
- World Health Organization (WHO). How are vaccines developed. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>. Acesso em: 10 de Fevereiro de 2022.
- ZHENG, B.; MILLER, H.; GONG, Q; LIU, C. T Lymphocyte-Mediated Liver Immunopathology of Schistosomiasis. **Frontiers in Immunology**, 11 (61): 1-13; 2020.



VARIZES ESOFÁGICAS E GÁSTRICAS EM PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE :UMA REVISÃO DA LITERATURA

ESOPHAGEAL AND GASTRIC VARICES IN PATIENTS WITH SCHISTOSOMIASIS: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.APH2135-8

Sara Frota de Carvalho¹
 Taís Amorim Rodrigues²
 Lucas Frota de Carvalho³
 Taisa Shiguihara⁴
 João Lima Rodrigues⁵
 James Dantas Ferreira⁶

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

² Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Nutricionista. Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau.

⁴ Médica. Universidade Estadual do Ceará – UECE

⁵ Residente de Clínica Médica. Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC

⁶ Residente de Cirurgia Digestiva. Hospital Geral de Fortaleza – HGF

RESUMO

A esquistossomose é uma doença parasitária, causada por platelmintos da classe dos trematódeos, família Schistosomatidae. A doença é ainda hoje um problema de saúde pública relevante para o Brasil e está associada a baixas condições socioeconômicas. Tem espectro de manifestações variável, de forma assintomática até formas clínicas graves, com surgimento de hipertensão portal, varizes esofágicas e hemorragia digestiva. Este trabalho é uma revisão narrativa da literatura, que se propõe a estudar os principais recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis para os casos de esquistossomose nos quais há hipertensão portal e varizes esofágicas.

Palavras-chave: Esquistossomose. Varizes Esofágicas e Gástricas. Hipertensão portal.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a parasitic disease caused by flatworms of the trematode class, family Schistosomatidae. The disease is still a relevant public health problem for Brazil and is associated with low socioeconomic conditions. It has a variable spectrum of manifestations, from asymptomatic to severe clinical forms, with the emergence of portal hypertension, esophageal varices and digestive hemorrhage. This work is a narrative review of the literature, which aims to study the main diagnostic and therapeutic resources available for cases of schistosomiasis in which there is portal hypertension and esophageal varices.

Keywords: Schistosomiasis. Esophageal and gastric varices. Portal hypertension.



1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por vermes trematódeos do gênero *Schistosoma*, endêmica em áreas onde existem coleções hídricas com moluscos transmissores. Associada a baixas condições socioeconômicas, pode apresentar manifestações agudas e crônicas (ISMAIL; HONG; BABIKER; HASSAN; SULAIMAN; JEONG; KONG; LEE; CHO; NAM, 2014).

A transmissão se dá através da excreção de ovos do helminto, que abrigam o embrião ainda em formação (Miracídio), pelas fezes do homem infectado. Durante o contato com a água, os ovos têm sua casca rompida. O Miracídio, então, movimenta-se em busca dos caramujos aquáticos do gênero *Biomphalaria*, que atuam como hospedeiros intermediários, liberando através das fezes e urina larvas infectantes do verme (cercárias) nas coleções hídricas utilizadas pelos seres humanos (ISMAIL; HONG; BABIKER; HASSAN; SULAIMAN; JEONG; KONG; LEE; CHO; NAM, 2014).

Deste modo, o principal fator de risco para esquistossomose é a exposição à água infestada com cercárias esquistossomóticas infecciosas. Ainda, a variabilidade de manifestações da doença em indivíduos com exposições semelhantes é atribuída a fatores genéticos relacionados à resposta imunológica (MEWAMBA; NYANGIRI; NOYES; EGESA; MATOVU; SIMO, 2021).

No Brasil, a esquistossomose permanece como um problema de saúde pública relevante, principalmente em 19 estados, que apresentam áreas de transmissão endêmicas (figura 1). No país, esta parasitose é causada exclusivamente pelo *Schistosoma mansoni*. Estima-se que 4 milhões de pessoas estejam infectadas e 20 milhões expostas à infecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A esquistossomose é uma infecção parasitária com amplo espectro de manifestações, podendo evoluir de forma assintomática ou mesmo com formas clínicas graves, ocasionando internações e óbitos. Os envoltimentos hepático e esplênico cronicamente ocasionam manifestações graves, sendo a Hipertensão Portal (HP) o principal fator de morbimortalidade nesses pacientes.

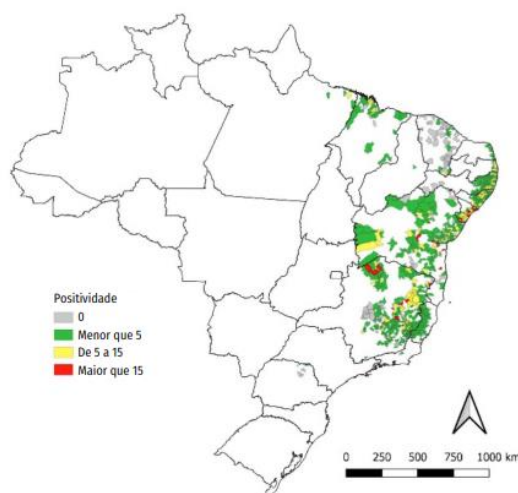
A HP é uma síndrome clínica na qual existe aumento mantido da pressão venosa do sistema porta em níveis supra fisiológicos, ou seja, maior ou igual a 5 mmHg. Quando

a pressão venosa se encontra acima de 10 mmHg pode-se considerar que a Hipertensão Portal é clinicamente significativa, visto que neste nível há risco de surgimento de varizes esofagogástricas (VEG). Valores acima de 12 mmHg ocasionam risco de que as VEG rompam, configurando sua principal complicação: a hemorragia digestiva alta, principal causa de mortalidade nestes pacientes (FRANCHIS, 2010).

Este trabalho é uma revisão narrativa da literatura realizada através da busca de dados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Objetivamos estudar os principais recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis nos casos de esquistossomose hepatoesplênica com varizes esofágicas. A pesquisa foi realizada a partir dos descritores “esquistossomose”, “Varizes Esofágicas e Gástricas” e “hipertensão portal”. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, em qualquer idioma, disponíveis na íntegra, com temática referente ao assunto, publicados entre 2017 e 2022.

Encontrados ao todo 24 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão, selecionou-se cinco artigos científicos. Além destes, foram verificadas outras referências como manuais, normas técnicas e revisões anteriores para identificar trabalhos adicionais elegíveis que pudessem ser relevantes para a produção deste capítulo.

Figura 1 –Distribuição da esquistossomose segundo a média do percentual de positividade por município. Brasil, 2009-2020



Fonte: Ministério da Saúde, 2021.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ESQUISTOSSOMOSE, HIPERTENSÃO PORTAL E VARIZES ESOFÁGICAS

2.1.1. FISIOPATOLOGIA

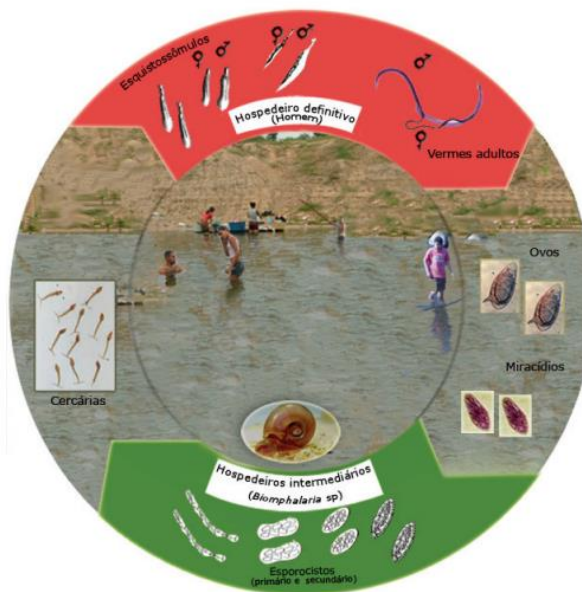
A Esquistossomose tem como agente etiológico platelmintos da família Schistosomatidae. No homem, seu hospedeiro definitivo, o *S. mansoni* encontra-se comumente em vênulas tributárias do sistema porta, especialmente nas veias mesentéricas superiores e inferiores, plexo hemorroidário e mesmo da porção intra-hepática da veia porta (BRASIL, 2014).

A hipertensão portal tem como principal condição fisiopatológica inicial o aumento da resistência do sistema porta. O local de obstrução ao fluxo classifica a HP em pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática. A maioria dos casos ocorre por aumento de resistência intra-hepática e pode ser subdividida a partir do local de acometimento do parênquima hepático. A esquistossomose pode ocasionar Hipertensão Portal intra-hepática pré-sinusoidal (COELHO; PERINI; KRUGER; FONSECA; ARAÚJO; MAKDISSI; LUPINACCI; HERMAN, 2014).

A esquistossomose pode ser dividida em formas agudas e crônicas. Dentre as últimas encontra-se a forma hepatoesplênica, que é caracterizada por hepatomegalia, fibrose hepática, hipertensão portal pré-sinusoidal e esplenomegalia. Esta grave forma clínica tem como complicações mais temidas a ruptura e o sangramento de varizes esofágicas, que podem ocorrer em até 52% dos pacientes, com elevada mortalidade mesmo no primeiro episódio de sangramento (ASSEF; CAPUA JUNIOR; SZUTAN, 2003).



Figura 2 – Ciclo evolutivo do *Schistosoma mansoni*



Fonte: Carvalho et al., 2008.

2.1.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA

O quadro clínico costuma envolver sinais e sintomas gerais inespecíficos, como dores abdominais atípicas ou alterações do hábito intestinal. Por vezes, o primeiro sinal de descompensação da doença é a hemorragia digestiva, que pode ser hematêmese e/ou melena. Ao exame físico, o fígado encontra-se aumentado, com predomínio do lobo esquerdo, enquanto o baço está endurecido, indolor à palpação e com maior volume (VERONESI, 2010).

Como a esquistossomose em suas diversas formas clínicas se assemelha a muitas outras doenças, o diagnóstico de certeza só é feito por meio de exames laboratoriais. Eles podem ser métodos diretos, como a pesquisa de ovos de *S. mansoni* nas fezes, pesquisa de antígeno circulante do parasita e biópsias retal ou hepática. Ainda, podem ser realizados métodos indiretos, baseados em mecanismos imunológicos, como ELISA ou reação periovular.

Os exames de imagem têm papel importante no diagnóstico clínico da forma hepatoesplênica. A Ultrassonografia permite melhorar a acurácia diagnóstica do exame clínico e, assim como a ressonância magnética, pode confirmar fibrose periportal e esplenomegalia. Já a endoscopia digestiva alta (EDA) deve ser realizada para pesquisa

de VEG, normalmente localizadas em terço médio e inferior do esôfago (VERONESI, 2010).

Figura 3 – Varizes esofagianas



Fonte: Lambertucci et al., 2001.

2.1.3. TRATAMENTO

O tratamento da Esquistossomose, ainda em fases iniciais, visa à cura da infecção e utiliza antiparasitários, como Praziquantel ou Oxamniquine. O tratamento precoce reduz a carga parasitária e impede a progressão da doença para a forma hepática fibrosante. Já o uso de betabloqueadores não seletivos como profilaxia primária, ou seja, para evitar sangramentos em pacientes com varizes esofagianas, parece ser efetivo em pacientes que nunca sangraram, visto que reduzem significativamente a pressão nas varizes esofágicas (FARIAS et al., 2009).

O sangramento das VEG é considerado uma emergência médica, dada sua elevada morbimortalidade, de modo que as condutas iniciais, como nas demais causas de Hemorragia Digestiva Alta, visam a estabilização clínica do doente por meio de ressuscitação volêmica, transfusão sanguínea e correção de distúrbios eletrolíticos. O tratamento farmacológico com Terlipressina deve ser realizado em suspeitas de HDA varicosa, visto que a droga se mostrou eficaz no controle do sangramento agudo e na prevenção de novos sangramentos, a droga atua reduzindo o fluxo sanguíneo esplâncnico (IOANNOU; DOUST; ROCKEY, 2002).

O tratamento endoscópico é fundamental em todas as HDA varicosas e deve ser realizado com ligadura elástica (preferencialmente) ou escleroterapia endoscópica. Ainda que existam taxas significativas de novos sangramentos. O trabalho de Borgheresi

et al. (2021) concluiu que recursos ultrassonográficos, como índice esplênico e dimensão craniocaudal poderiam prever o risco de ressangramento nos pacientes com essa condição, os quais foram submetidos a erradicação endoscópica exclusiva.

A derivação intra-hepática portossistêmica transjugular (TIPS) seria, em casos cuidadosamente selecionados, uma opção de tratamento eficaz e segura. No entanto, por necessitar de um alto nível de experiência e equipamentos, não é uma opção de tratamento factível na maioria das regiões endêmicas. Em países endêmicos com sistemas avançados de saúde, como o Brasil ou algumas regiões da África e Ásia, a realização da TIPS já é uma realidade (NORDMANN; SCHLABE; FELDT; GOBBI; KRIEG; BODE; FUCHS; KRAEF; PRAKTIKNJO; TREBICKA, 2021).

Atualmente, a terapêutica cirúrgica raramente tem indicação nos pacientes esquistossomóticos. Ademais, pode ser considerado em sangramentos persistentes mesmo após tratamento farmacológico ou endoscópico. Nesses casos, pode haver a existência de varizes gástricas, que não têm indicação de tratamento com escleroterapia (COELHO et al., 2014).

De acordo com as diretrizes técnicas para Vigilância da Esquistossomose Mansonii (2014), a melhor cirurgia para o tratamento da esquistossomose hepatoesplênica com hipertensão portal é a desconexão ázigo portal com esplenectomia. Sendo realizada, quando necessária, escleroterapia de varizes do esôfago após o procedimento cirúrgico. A diretriz recomenda que anastomoses portossistêmicas totais devem ser evitadas.

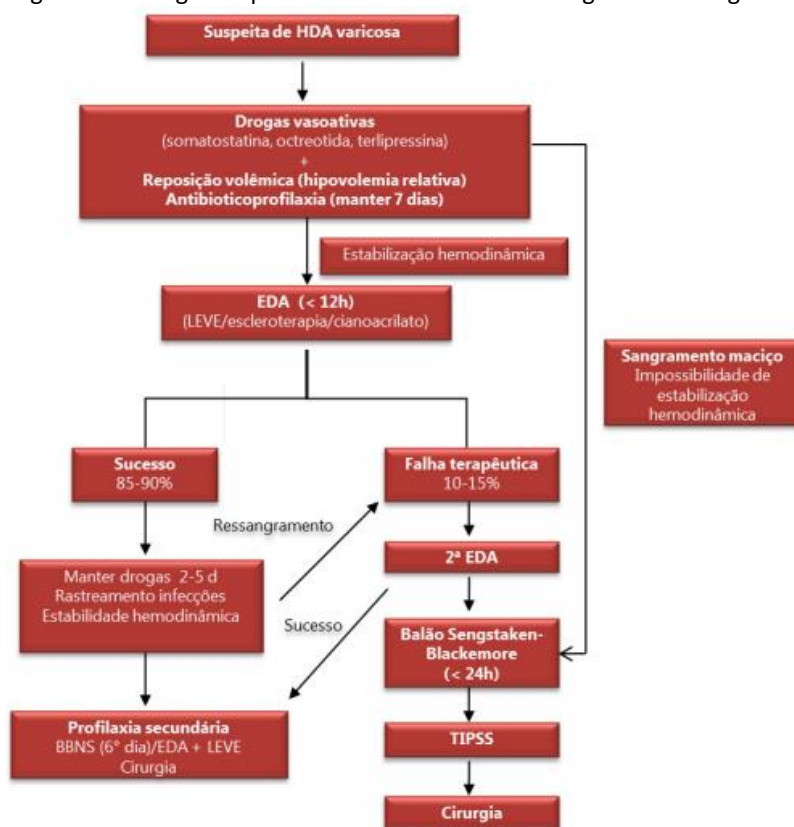
Colaneri et al. (2017) concluiu que a ligadura laparoscópica da artéria esplênica e da veia gástrica esquerda seria um método promissor e menos invasivo para o tratamento da hipertensão portal esquistossomótica. Esta pesquisa avaliou dez pacientes com esquistossomose e hipertensão portal com hemorragia digestiva prévia por ruptura de varizes esofágicas. Os pacientes foram submetidos a procedimento laparoscópico, com ligadura da artéria esplênica e da veia gástrica esquerda. Trinta dias após o procedimento, os pacientes foram submetidos a endoscopia digestiva alta para avaliação do diâmetro das varizes esofágicas e realização de ligadura elástica.

Silva e colaboradores (2018) fizeram um estudo retrospectivo com pacientes submetidos a cirurgia de desconexão ázigo-portal e esplenectomia, associada a tratamento endoscópico pós-operatório. Observou-se que a ligadura elástica das varizes



esofagianas, mais do que a queda da pressão portal intraoperatória, seria o principal fator responsável pelos bons resultados para pacientes com hipertensão portal devido à esquistossomose.

Figura 4 – Fluxograma para o tratamento da hemorragia varicosa aguda



Fonte: Coelho et al., 2014.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perante as condições epidemiológicas da esquistossomose no Brasil, destaca-se a importância da profilaxia e do tratamento precoce com antiparasitários para prevenir casos graves de esquistossomose e suas possíveis complicações secundárias, tais como hipertensão portal e varizes esofágicas e gástricas. Além disso, ressalta-se a relevância da endoscopia como método diagnóstico e terapêutico dos casos de hemorragia digestiva.

REFERÊNCIAS

- ASSEF, José Cesar; CAPUA JUNIOR, Armando de; SZUTAN, Luiz Arnaldo. Tratamento da recidiva hemorrágica por varizes do esôfago em doentes esquistossomóticos operados. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [S.L.], v. 49, n. 4, p. 406-412, 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302003000400032>.
- BORGHERESI, Alexandre; COLLEONI, Ramiro; SCALABRINI, Milton; SHIGUEOKA, David. O ÍNDICE ESPLÊNICO COMO PREDITOR DE SANGRAMENTO E RECIDIVA VARICOSA NO SEGUIMENTO TARDIO DE PACIENTE ESQUISTOSSOMÓTICOS APÓS TRATAMENTO ENDOSCÓPICO EXCLUSIVO. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 1-8, 30 set. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020210002e1638>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/S7mkwCsLZ4kVpVjzHht5Gjw/?lang=pt>. Acesso em: 02 mar. 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Vigilância da Esquistossomose Mansonii : diretrizes técnicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.*
- CARVALHO, O. S. et al. *Moluscos brasileiros de importância médica*. Belo Horizonte: Fiocruz, Centro de Pesquisa René Rachou, 2008.
- COELHO, Fabricio Ferreira; PERINI, Marcos Vinícius; KRUGER, Jaime Arthur Pirola; FONSECA, Gilton Marques; ARAËJO, Raphael Leonardo Cunha de; MAKDISSI, Fábio Ferrari; LUPINACCI, Renato Micelli; HERMAN, Paulo. Management of variceal hemorrhage: current concepts. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 138-144, jun. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202014000200011>.
- COLANERI, Renata P.; COELHO, Fabrício F.; CLEVA, Roberto de; HERMAN, Paulo. Laparoscopic Treatment of Presinusoidal Schistosomal Portal Hypertension Associated With Postoperative Endoscopic Treatment: results of a new approach. **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 90-93, abr. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/sle.0000000000000302>. Disponível em: https://journals.lww.com/surgical-laparoscopy/Abstract/2017/04000/Laparoscopic_Treatment_of_Presinusoidal.3.aspx. Acesso em: 03 mar. 2022.
- FARIAS, Alberto Q. et al. Propranolol reduces variceal pressure and wall tension in schistosomiasis presinusoidal portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec;24(12):1852-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05912.x. PMID: 19686417.



FRANCHIS, Roberto de. Revising consensus in portal hypertension: report of the baveno v consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal Of Hepatology**, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 762-768, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.004>.

IOANNOU, G. N.; DOUST, J.; ROCKEY, D. C.. Terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 53-64, 19 dez. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01356.x>.

LAMBERTUCCI, J. R.; SERUFO, J. C. Esquistossomose mansônica. In: GAYOTTO, L. C. C.; ALVES, V. A. F. (Ed.). Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu, 2001, p. 815-835.

ISMAIL, Hassan Ahmed Hassan Ahmed; HONG, Sung-Tae; BABIKER, Azza Tag Eldin Bashir; HASSAN, Randa Mohamed Abd Elgadir; SULAIMAN, Mohammed Ahmed Zakaria; JEONG, Hoo-Gn; KONG, Woo-Hyun; LEE, Soon-Hyung; CHO, Han-Ik; NAM, Hae-Sung. Prevalence, risk factors, and clinical manifestations of schistosomiasis among school children in the White Nile River basin, Sudan. **Parasites & Vectors**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 478-479, 15 out. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-014-0478-6>.

MEWAMBA, Estelle M.; NYANGIRI, Oscar A.; NOYES, Harry A.; EGESA, Moses; MATOVU, Enock; SIMO, Gustave. The Genetics of Human Schistosomiasis Infection Intensity and Liver Disease: a review. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, p. 1-15, 15 fev. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.613468>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.613468/full>. Acesso em: 02 mar. 2022. (MEWAMBA; NYANGIRI; NOYES; EGESA; MATOVU; SIMO, 2021)

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Vol. 49 - Nº 49, 2018 - Situação Epidemiológica e estratégias de prevenção, controle e eliminação das Doenças Tropicais Negligenciadas no Brasil, 1995 a 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – DEIDT. BRASÍLIA/DF. Arnaldo Correia de Medeiros. **Boletim Epidemiológico: doenças tropicais negligenciadas. Doenças tropicais negligenciadas. 2021.** Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf. Acesso em: 1 mar. 2021.

NORDMANN, Tamara; SCHLABE, Stefan; FELDT, Torsten; GOBBI, Federico; KRIEG, Andreas; BODE, Johannes G.; FUCHS, Andre; KRAEF, Christian; PRAKTIKNO, Michael; TREBICKA, Jonel. TIPS and splenorenal shunt for complications of portal hypertension in chronic hepatosplenic schistosomiasis—A case series and review of the literature. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 15, n. 12, p. 1-15, 21 dez. 2021. Public Library of Science (PLoS).



<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010065>. Disponível em:
<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010065>.
Acesso em: 02 mar. 2022.

SILVA NETO, Walter de Biase da; TREDICCI, Thiago Miranda; COELHO, Fabricio Ferreira; MAKDISSI, Fabio Ferrari; HERMAN, Paulo. PORTAL PRESSURE DECREASE AFTER ESOPHAGOGASTRIC DEVASCULARIZATION AND SPLENECTOMY IN SCHISTOSOMIASIS: long-term varices behavior, rebleeding rate, and role of endoscopic treatment. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.L.], v. 55, n. 2, p. 170-174, jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-30>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/ag/a/4RFx8G9z63DPDFyMBnDFFKn/?lang=en>. Acesso em: 02 mar. 2022.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto - Tratado de Infectologia - 2 Volumes - 4ª Edição, Editora Atheneu, 2010.



PRESENÇA DE PARASITAS E MATÉRIAS ESTRANHAS EM FRUTAS E HORTALIÇAS DE LANCHES COMERCIALIZADOS EM DIFERENTES LANCHONETES NA CIDADE DE BELÉM-PARÁ

PRESENCE OF PARASITES AND FOREIGN MATTERS IN FRUITS AND VEGETABLES OF SNACKS SOLD IN DIFFERENT CAFETERIA IN BELÉM-PARÁ

DOI: 10.51859/AMPLLA.APH2135-9

Larissa Pilar Lima Campos¹

Jennifer dos Santos Maya²

Fabiane dos Santos Ferreira³

Rayssa Nayara Abrahão Sousa⁴

Thais de Oliveira Carvalho Granado Santos⁵

Claudia Simone Baltazar de Oliveira⁶

¹ Bacharela em Nutrição pelo Centro Universitário Fibrá – FIBRA

² Bacharela em Nutrição pelo Centro Universitário Fibrá – FIBRA

³ Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Fibrá – FIBRA

⁴ Pós-graduada em Nutrição Pediátrica, Escolar e na Adolescência pela Estácio Fic Via Corpvus – Estácio. Bacharela em Nutrição pela Universidade da Amazônia – UNAMA

⁵ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Psicologia da Universidade Federal do Pará – UFPA. Bacharela em Nutrição pela Universidade Federal do Pará - UFPA

⁶ Doutora em Patologia das Doenças Tropicais pelo Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará – UFPA. Bacharela em Biomedicina pela Escola Superior da Amazônia – ESAMAZ

RESUMO

Objetivo: Analisar a presença de parasitas e matérias estranhas em frutos e hortaliças presentes nos hambúrgueres comercializados em diferentes lanchonetes no Município de Belém - PA. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, quantitativo, desenvolvido a partir da análise microbiológica de lanches de comercializados em Belém-Pa, no ano de 2021. Os locais para a obtenção das amostras foram selecionados através de um sorteio e divididos em 2 categorias: lanchonetes de shopping centers e *food trucks* (localizados ao ar livre), sendo coletadas 12 amostras, 6 em cada categoria, das quais foram analisados frutos (tomate) e hortaliças (alface) que acompanhavam os lanches. **Resultados:** Observou-se que 58,3% das amostras não apresentavam contaminação parasitológica, enquanto 41,7% apresentaram contaminação por protozoários e helmintos. A alface presente em 4 amostras (33,3%) estava contaminada com parasitas, sendo 2 amostras de *shopping centers*

(16,7%) e 2 amostras de *food trucks* (16,7%). Em relação ao tomate, somente 1 amostra de *food trucks* (8,3%) apresentou contaminação por parasitas. Sujidades e matérias estranhas foram observadas em 4 amostras (33,3%). **Conclusão:** A alface foi o vegetal com maior contaminação nas amostras analisadas. Em relação as categorias, as amostras de *food trucks* se mostraram mais contaminadas quando comparadas às amostras de *shopping centers*. Os dados apontam para a necessidade de adotar corretamente os procedimentos de higiene, visando reduzir os riscos de contaminação alimentar.

Palavras-chave: Contaminação. Parasitas e sujidades. Lanches de rua. Shopping center.

ABSTRACT

Objective: To analyze the presence of parasites and foreign matter in fruits and vegetables present in hamburgers sold in different cafeterias in Belém - PA. **Methods:** This is a



cross-sectional, quantitative observational study, developed from the microbiological analysis of snacks sold in Belém-Pa, in the year 2021. The locations for obtaining the samples were selected through a lottery and divided in 2 categories: cafeterias in shopping centers and food trucks (located outdoors), with 12 samples being collected, 6 in each category, from which fruits (tomatoes) and vegetables (lettuce) that accompanied the snacks were analyzed. Results: It was observed that 58.3% of the samples did not present parasitological contamination, while 41.7% showed contamination by protozoa and helminths. The lettuce present in 4 samples (33.3%) was contaminated with parasites, 2 samples from shopping centers (16.7%) and 2

samples from food trucks (16.7%). In relation to tomato, only 1 sample of food trucks (8.3%) showed contamination by parasites. Dirt and foreign matter were observed in 4 samples (33.3%). Conclusion: Lettuce was the vegetable with more contamination in the analyzed samples. Regarding the categories, Food trucks samples were more contaminated when compared to shopping center samples. The data point to the need to correctly adopt hygiene procedures, in order to reduce the risk of food contamination.

Keywords: Contamination. Parasites and dirt. Street snacks. Shopping center.

1. INTRODUÇÃO

A presença de parasitas intestinais e matérias estranhas em lanches de rua já foram observadas em diversos estudos. Logo, o processo de higienização dos vegetais, as características dos equipamentos, os utensílios utilizados para a preparação e a manipulação do alimento provavelmente não estão adequados aos princípios básicos das práticas higiênico sanitárias, o que oferece risco a saúde humana (SANTOS, 2017; RODRIGUES et al., 2020).

A ausência de higiene adequada é um ponto preocupante ao considerar os dados do Ministério da Saúde (MS) e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) que apontam, 122.187 doentes, 16.817 hospitalizações e 99 óbitos relacionados às Doenças Transmitidas por Alimentos (DTA's), no período de 2009 a 2018. As DTA's podem ter como origem substâncias químicas, metais pesados, bactérias, agrotóxicos, vírus, parasitas, toxinas e príons, e sua sintomatologia e evolução dependem do agente etiológico. O aumento da incidência nas DTA's está relacionado à sociedade atual, cuja população está cada vez mais urbanizada preferindo os alimentos de consumo mais fáceis e rápidos. Desta forma, os lanches prontos ou quase prontos, do tipo fast food, se tornaram uma grande alternativa, todavia a qualidade da comida, no quesito contaminação por microrganismos, se faz incerta, pois o que se diz sobre fiscalização desses lugares mostra-se totalmente frágil (ANSELMO, 2015; SANTANA, 2015).

Nesta perspectiva, as principais formas de contaminação são a escolha da matéria-prima, a sanitização das mesmas e a técnica de manipulação dos colaboradores



do estabelecimento. A maior parte dos trabalhadores não percebem que estão fazendo alguma tarefa que pode colocar em risco a qualidade dos alimentos, como a lavagem incorreta das mãos, podendo conter poeiras e organismos provenientes de banheiros e outros ambientes onde o trabalhador possa ter estado (COSTA, 2017).

Ademais, os estudos apontam para a necessidade de maior vigilância relacionada à caracterização parasitológica de lanches comercializados em ruas e em diferentes pontos de comercialização e ainda sobre condições sanitárias, englobando os manipuladores. Assim se percebe a necessidade da produção de conhecimento sobre a segurança alimentar. As doenças parasitológicas ainda são negligenciadas no mundo todo e existem poucos registros de estudos sobre a análise parasitológica, não obstante no Brasil, o que configura a necessidade de um conhecimento imprescindível para a saúde da população (VILAR, 2017).

Desta forma, o presente estudo buscou analisar a presença de parasitas e matérias estranhas em frutos e hortaliças presentes nos hambúrgueres comercializados em diferentes lanchonetes no Município de Belém – PA.

2. MÉTODOS

2.1. TIPO DE ESTUDO:

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, qualitativo desenvolvido a partir da análise microbiológica em lanches comercializados em Belém-PA, no ano de 2021.

2.2. LOCAL DE ESTUDO:

O estudo foi realizado no município de Belém no estado do Pará, localizado na região Norte do Brasil. O município apresenta diversos pontos de comercialização de hamburguers e sanduíches constituídos por vários tipos de proteínas, molhos, embutidos, legumes, frutos e hortaliças. Os locais para a obtenção das amostras foram selecionados através de um sorteio e divididos em 2 categorias: lanchonetes de shopping centers e food trucks, localizados em ambiente externo (ao ar livre), sendo coletadas 6 amostras de cada categoria (totalizando 12 amostras), das quais analisou-se apenas os frutos (tomate) e hortaliças (alface) presentes nas amostras.



2.3. TIPO DE AMOSTRA, COLETA, TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO:

As análises parasitológicas foram realizadas em frutos e hortaliças que acompanhavam os referidos lanches, as quais foram selecionadas por serem importantes no consumo local e por serem consumidas in natura. Na lanchonete foi obtido o lanche completo e acondicionado, individualmente, em sacos plásticos previamente descontaminado com água, sabão e álcool 70%, vedados, identificados e transportados em caixa térmica resfriada. No Laboratório de Parasitologia do Centro Universitário Fibra foram retirados dos frutos e hortaliças dos lanches prontos, lavados e novamente acondicionados em embalagens e refrigerados a uma temperatura de 4º C.

2.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

Foram incluídas amostras de frutos e hortaliças contidas em lanches comercializadas em pontos comerciais na cidade de Belém-PA, bem conservados de forma in natura, aptos para o consumo. Foram excluídas amostras que apresentaram coloração amarelada ou outros sinais de deterioração.

2.5. ANÁLISES LABORATORIAIS:

O método utilizado para a análise parasitológica do feito o Método de Hoffman, Pons e Janner e Faust (1934), cuja técnica ou método de sedimentação espontânea consiste basicamente na mistura dos líquidos da lavagem dos alimentos com água, sua filtração e manutenção em repouso, formando uma consistente sedimentação no fundo do recipiente. No laboratório, a análise das amostras foi realizada de forma individual. Para a manipulação destas, foram utilizadas luvas de procedimentos e a lavagem foi realizada em um recipiente específico. Para a lavagem, as amostras de alface, tomate e cebola foram higienizadas e todas as suas estruturas lavadas separadamente por atrito com as próprias mãos em frascos diferentes, com água destilada. Após, o líquido resultante da lavagem foi filtrado, utilizando um parasitofiltro para separação dos detritos e em seguida transferido para cálices de sedimentação espontânea, para decantação por 24 horas. Para a análise microscópica foi transferido para uma lâmina, uma gota do material do fundo do cálice com auxílio de uma pipeta de Pasteur seguido de uma gota de Lugol. As análises foram realizadas em triplicata.



2.5.1. MÉTODO DE FAUST:

A técnica de Faust consiste em um método de centrifugo-flutuação em sulfato de zinco, sendo bastante utilizada na pesquisa de cistos de protozoários ovos de helmintos. Em um béquer, foi transferida uma porção da amostra com água destilada (10 ml) e posterior filtragem. Após a amostra foi centrifugada por 1 minuto em 2500 rpm até o estado límpido e por conseguinte a solução de sulfato de zinco e posterior análise microscópicas triplicata por meio da objetiva de 10 e 40x. As amostras coletadas de hambúrgueres na cidade de Belém, foram analisadas microscopicamente em duas metodologias para melhor certeza, a primeira iniciou-se com a diluição em água, ocorreu a filtragem em Büchner e leitura em lupa com aumento de 10 e 20x. A segunda metodologia foi a diluição da amostra em água, seguida para a centrifugação e análise do sedimento na lâmina com lamínula acima no microscópio, conforme Silva, 2016.

2.6. FORMA DE APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS:

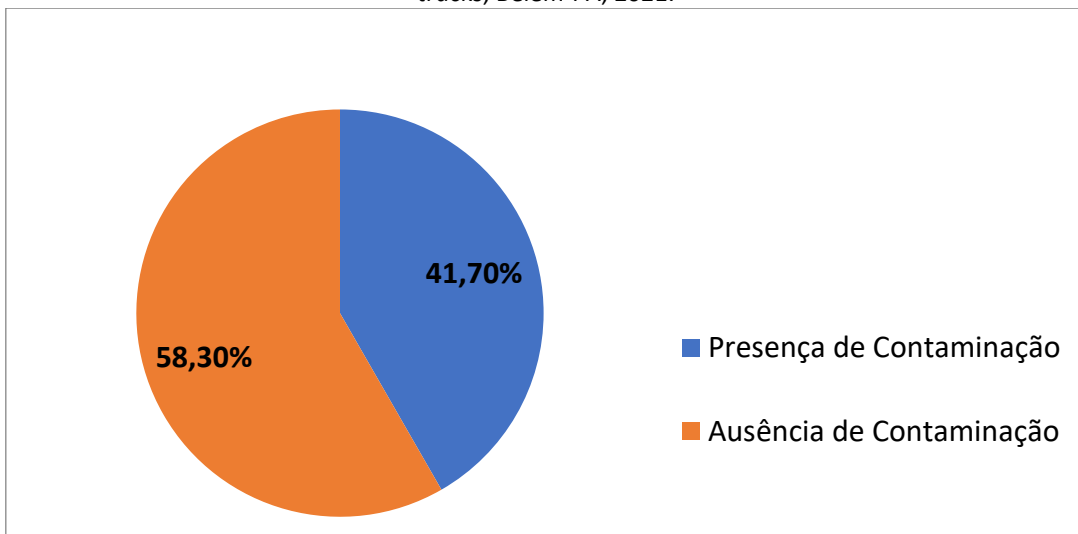
Os resultados da presente pesquisa foram apresentados na forma de tabelas e gráficos, considerando a frequência dos parasitas e, matérias estranhas por meio dos valores absolutos e relativos.

3. RESULTADOS

Do total de amostras de frutos e hortaliças analisadas, 58,3% não apresentaram contaminação parasitária. No entanto, a presença de parasitas (protozoários e helmintos) foi observada em 41,7% das amostras, conforme Figura 1.



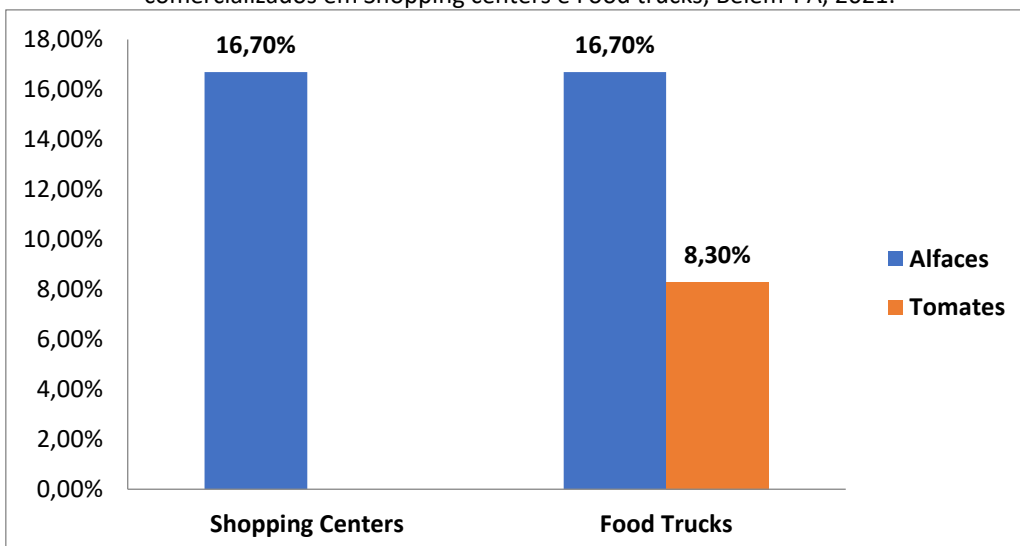
Figura 1 – Prevalência de contaminação em amostras de hamburguers de shopping centers e Food trucks, Belém-PA, 2021.



Fonte: Autoria própria.

A folha de *Lactuca sativa* (alface) foi a mais contaminada nas duas categorias de estabelecimentos, totalizando 4 ocorrências (33,3%) entre as 12 amostras analisadas. Nos shopping centers foi verificada contaminação nas folhas de alface de 2 amostras de lanches (16,7%), assim como nos food trucks (16,7%), sendo que em uma amostra havia 2 tipos de parasitas na alface. Em relação ao tomate, somente 1 amostra de food trucks (8,3%) apresentou contaminação por parasitas, conforme Figura 2.

Figura 2 – Prevalência de contaminação parasitológica em alfaces e tomates de hamburguers comercializados em Shopping centers e Food trucks, Belém-PA, 2021.



Fonte: Autoria própria.

Observou-se que 50,0% dos lanches provenientes de food trucks apresentaram contaminação por parasitos. Em relação aos lanches oriundos dos shopping centers, esse percentual foi de 33,3%.

No Quadro 1 está representada a frequência de estruturas parasitárias intestinais nos frutos e hortaliças de lanches comercializados em shopping centers e food trucks. Nos lanches de shopping center foram encontradas larvas de *S. stercoralis* em uma amostra e *Endolimax Nana* em outra amostra. Em lanches de food trucks foram encontrados cistos de *Giardia Lambia* em duas amostras e *Iodamoella Butschilli* em duas amostras.

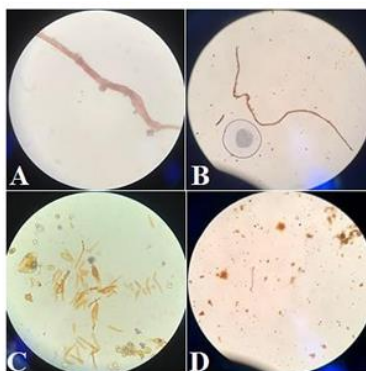
Quadro 1 – Distribuição de parasitas intestinais nos Frutos e Hortaliças de lanches comercializados em Shopping Centers e Food Trucks, Belém-PA, 2021.

PARASITAS	SHOPPING CENTERS	FOOD TRUCKS
<i>S. stercoralis</i>	1 amostra (8,33%)	Ausente
<i>Giardia Lâmbia</i>	Ausente	2 amostras (16,66%)
<i>Endolimax Nana</i>	1 amostra (8,33%)	Ausente
<i>Iodamoeba Butshlii</i>	Ausente	2 amostras (16,66%)

Fonte: Autoria própria.

Quanto aos tipos de ocorrência de sujidades e matérias estranhas nos frutos e hortaliças dos lanches de shopping centers e food trucks, foram observadas 4 ocorrências, obtendo 33,3% de amostras com presença de matérias estranhas, como fragmentos de insetos, pelo de roedor, matéria orgânica e uma estrutura desconhecida (Figura 3).

Figura 3 – Ilustração das principais ocorrências de matérias estranhas e sujidades nos lanches comercializados em Shopping Centers e Food Trucks, Belém-PA, 2021.



Legenda: (A) Fragmento de inseto; (B) Pelo de roedor; (C) Matéria orgânica; (D) Matéria desconhecida.

Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo observou presença de parasitas intestinais patogênicos, como larvas de *S. stercoralis* e alguns que já são encontrados comumente em fezes humanas como a *Endolimax Nana* em amostras de frutos e hortaliças de lanches de shopping centers e food trucks no município de Belém-Pa. Os resultados demonstraram que um percentual significativo de lanchonetes avaliadas de shopping centers e de food trucks apresentaram contaminação parasitária e de matérias estranhas em alimentos comercializados. Desta forma, parte dos lanches avaliados estavam em desacordo com a RDC nº 623/2022, da Vigilância Sanitária, que apontam os limites de tolerância permitidos de microrganismos e matérias estranhas nos alimentos, segundo seu peso (BRASIL, 2022). No presente estudo não foi possível a realização da pesagem dos contaminantes, porém, foi possível observar sujidades microscópicas, o que traz um alerta sobre a qualidade higiênico-sanitária dos restaurantes em geral.

Uma das observações realizadas durante a pesquisa foi a ausência do uso de luvas e toucas pelos manipuladores dos alimentos das lanchonetes que apresentaram contaminação parasitológica e/ou presença de matérias estranhas. Além disso, não foram visualizadas placas ou algum informativo com a descrição dos procedimentos operacionais padrão, o que poderia trazer mais segurança para a realização de operações na cozinha, fato que implica no descumprimento das boas práticas de higiene dos alimentos, estabelecida pela portaria SVS/MS Nº 326, de 30 de julho de 1997 e Resolução RDC Anvisa Nº 275, de 21 de outubro de 2002 (SILVA, 2016).

Segundo Schär (2013), o Brasil é considerado um país endêmico para o parasita *S. stercoralis*, uma vez que, sua transmissão se dá pelo solo. Como machos e fêmeas sobrevivem no solo, liberando seus ovos, que originam as larvas, tem seu ciclo de vida livre, o que pode acarretar a contaminação de frutas e verduras.

Silva (2018) observou em seu estudo uma contaminação de hortaliças orgânicas (cebolinha, coentro e alface) de 31,4% das 43 amostras analisadas comercializadas nas feiras livres de Crato-CE. 3% delas apresentou contaminação por *Cisto de Iodamoeba buschilii*. Do mesmo modo, o autor identificou em seu trabalho contaminação por *Endolimax nana* com 3% de contaminação das amostras. O autor ressalta juntamente



57% de contaminação pelo parasita *S. stercoralis*, corroborando com os dados do presente trabalho.

El Bakri (2020), em seu estudo a respeito da contaminação nos Emirados Árabes, coletou-se 218 amostras de hortaliças (salsa, cebolinha, alface, brócolis, rúcula, acelga e outras). Obteve-se resultados semelhantes ao identificar cistos de protozoários e ovos de helmintos em amostras de vegetais coletados em feiras, mercados e fazendas, como a presença de *S. stercoralis* em 12,1%, *Giardia Lambia* em 3% e *Endolimax Nana* em 6,1% das amostras utilizadas, demonstrando o quanto os vegetais crus quando não são higienizados podem ser um fator de risco para a transmissão de doenças infecciosas e que pode estar presente em qualquer lugar do mundo onde não for realizada corretamente sua limpeza.

Diante dos achados da presente pesquisa é possível compreender melhor o porquê que as infecções patogênicas acometem mais de 3,5 bilhões de pessoas e 200 mil mundialmente morrem por contaminação parasitária intestinal, ao considerar a frequência de parasitas nos alimentos. Amostras de alimentos com presença de matérias estranhas é considerado aceitável pela ANVISA até determinada quantidade em grama. Contudo, no presente estudo, não foi possível pesar as sujidades e matérias estranhas encontradas em decorrência do método utilizado para identificação. Muitos estudos admitem que presença de sujidades e matérias estranhas podem estar associadas ao manejo e/ou manipulação do alimento. É importante mencionar também que, as sujidades podem ser consideradas quaisquer matérias presentes no alimento que indiquem más condições sanitárias, como areia, pedra, excreta de roedor entre outros (SOUZA, 2021; MORETTI, 2015).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que os frutos e hortaliças presentes nos food trucks se mostraram mais contaminadas quantitativamente, quando comparada às amostras de shopping centers. Além da predominância de protozoários nas amostras estudadas, foi possível observar, que é fundamental enfatizar a importância de realizar corretamente as etapas de higienização dos vegetais, hortaliças e alimentos ingeridos in natura nos lanches de rua.



É importante também destacar o papel do profissional nutricionista na capacitação da equipe de colaboradores que atuam na manipulação de alimentos, e além da necessidade de mais ações de fiscalização dos estabelecimentos que produzem refeições. Desta forma, o presente estudo demonstrou que os lanches de shopping centers apresentam menor número de contaminação comparado com os lanches de rua. Porém, mais estudos precisam ser realizados visando identificar as etapas que cooperam com a contaminação parasitológica com o intuito de trabalhar a prevenção de doenças intestinais.

REFERÊNCIAS

- ANSELMO, D. B., et al. Ocorrência de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* resistentes a antimicrobianos e parasitos *Entamoeba coli* e *Ascaris lumbricoides* em merendas escolares. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, p. 399-409, 2015.
- BRASIL. Ministério da saúde. Agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 623, de 9 de março de 2022, dispõe sobre os limites de tolerância para matérias estranhas em alimentos, os princípios gerais para o seu estabelecimento e os métodos de análise para fins de avaliação de conformidade. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF*, 16 de março.
- COSTA, F. A. M. O que se esconde nos sanduíches de rua da cidade de Belém? Uma análise parasitológica. Projeto de investigação científica do Curso de Biomedicina – Centro Universitário Fibra, Belém, 2017.
- EL BAKRI, A., et al. Intestinal parasite detection in assorted vegetables in the United Arab Emirates. *Oman medical journal*, v.35, n.3, p. e128, 2020.
- MORETTI, C. L., et al. Qualidade microbiológica e presença de resíduos microscópicos em derivados de tomate. 5º Simpósio de Segurança Alimentar: alimentação e saúde. Bento Gonçalves- RS, 2015.
- RODRIGUES, A.C., et al. Prevalence of contamination by intestinal parasites in vegetables (*Lactuca sativa* L. and *Coriandrum sativum* L.) sold in markets in Belém, northern Brazil. *J Sci Food Agric*, 100: 2859-2865. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10265>.
- SANTANA, F. A., et al. Qualidade microbiológica de sanduíches de estabelecimentos com serviço tipo delivery. *Revista do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo*, v. 74, n. 2, p. 156-161, 2015. 33
- SANTOS, N. C. et al. Avaliação microbiológica de cachorros-quentes comercializados por food trucks, 2017.



SCHÄR, F. et al. Strongyloides stercoralis: distribuição global e fatores de risco. PLoS one, v. 7, n. 7, e2288. 2013.

SILVA, A. S. et al. Análise parasitológica e microbiológica de hortaliças comercializadas no município de Santo Antônio de Jesus, Bahia (Brasil). Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia–Visa em Debate, v. 4, n. 3, p. 77-85. 2016.

SILVA, L. M. B. D., et al. (2018). Hortaliças orgânicas: alimentos saudáveis ou um risco à saúde? Semina cienc. biol. saúde, 119-128.

SOUZA, R., et al. Análise microscópica de sujidades em camarões sem casca, vendidos no município de Belém/PA. In: SALES, R. S. R;(org.). Química: ensino, conceitos e fundamentos. Editora Científica. capítulo 14, p. 178- 186. 2021. Doi.10.37885/210504703.

VILAR, M. D. C. Comercialização de alimentos em food trucks em Natal-RN: um olhar sobre a qualidade. 2017. 49 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN, 2017.





AMPLLA
EDITORA



9 786553 810235