

# Patologia das Doenças 3

Yvanna Carla de Souza Salgado  
(Organizadora)



 **Atena**  
Editora

Ano 2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação e Edição de Arte:** Geraldo Alves e Natália Sandrini

**Revisão:** Os autores

### **Conselho Editorial**

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

P312 Patologia das doenças 3 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-86-4

DOI 10.22533/at.ed.864181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

**Yvanna Carla de Souza Salgado**

(Organizadora)

# **Patologia das Doenças**

## **3**

Atena Editora  
2018

## APRESENTAÇÃO

As obras “Aspectos das Doenças Tropicais II e III” abordam uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume II e III, apresentam em seus capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças tropicais analisados em algumas regiões brasileiras.

As doenças tropicais são assim designadas por se tratarem de um conjunto de doenças infecciosas que ocorrem nas regiões tropicais e subtropicais. Em uma ação que objetiva a avaliação dos indicadores globais e o combate e controle dessas doenças, a Organização Mundial da Saúde lançou uma classificação de “doenças tropicais negligenciadas” para agrupar as doenças tropicais endêmicas, causadas por agentes infecciosos ou parasitas principalmente entre a população mais carente e, cuja prevenção e controle são dificultados pela escassez de investimentos.

Essas doenças afetam especialmente as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Juntas, causando aproximadamente entre 500 mil a um milhão de óbitos anualmente, segundo dados da Organização Mundial da Saúde. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde de 2017, na América Latina e no Caribe, estima-se que 46 milhões de crianças vivem em áreas de alto risco de infecção ou reinfecção com helmintos transmitidos pelo solo e 70,2 milhões estão em risco de doença de Chagas. Mais de 33 mil novos casos de hanseníase e mais de 51 mil casos de leishmaniose cutânea são relatados nas Américas a cada ano. Além disso, 70 milhões de pessoas na região estão em risco de doença de Chagas e 25 milhões sofrem de esquistossomose.

Neste volume III, dedicado às Doenças Tropicais, reunimos um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre Doença de Chagas, Leishmaniose, Esquistossomose, Enteroparasitoses, Hanseníase e Raiva em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL: NOTIFICAÇÕES DE CASOS AGUDOS NO PERÍODO DE 2000 A 2013	
<i>Tiago Ferreira Dantas</i>	
<i>Thaiane do Carmo Wanderley</i>	
<i>Ririslâyne Barbosa da Silva</i>	
<i>Maria Eduarda Guimarães Barros Suruagy do Amaral</i>	
<i>Erika Priscilla Lopes Cordeiro</i>	
<i>Francisca Maria Nunes da Silva</i>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>7</b>
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS EM ALAGOAS	
<i>Layanna Bezerra Nascimento</i>	
<i>Lucas Roberto da Silva Barbosa</i>	
<i>Rafaella Lima dos Santos</i>	
<i>Rodrigo Daudt Tenório</i>	
<i>Thalita Ferreira Torres</i>	
<i>Marina Valdez Santos</i>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>15</b>
SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-T.CRUIZI DE TIAZÓIS	
<i>Lucianna Rabêlo Pessoa de Siqueira</i>	
<i>Miria de Oliveira Barbosa</i>	
<i>Arsênio Rodrigues Oliveira</i>	
<i>Gevanio Bezerra de Oliveira Filho</i>	
<i>Marcos Victor Gregório Oliveira</i>	
<i>Thiago André Ramos dos Santos</i>	
<i>Valéria Rêgo Alves Pereira</i>	
<i>Ana Cristina Lima Leite</i>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>25</b>
IDENTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS CONTRA TRYPANOSOMA CRUIZI ATRAVÉS DE ESTRATÉGIA DE QUIMIOTERAPÊUTICA POR REPOSICIONAMENTO	
<i>Wanessa Moreira Goes</i>	
<i>Juliana Rodrigues</i>	
<i>Renato Beilner Machado</i>	
<i>Taízy Leda Tavares</i>	
<i>Francesca Guaracyaba Garcia Chapadense</i>	
<i>Moisés Moraes Inácio</i>	
<i>Pedro Vitor Lemos Cravo</i>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>35</b>
INCIDÊNCIA DE DOENÇAS PARASITÁRIAS DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA EM ALAGOAS: TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA	
<i>Rafael dos Santos Nascimento</i>	
<i>Amanda Cavalcante de Macêdo</i>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>41</b>
A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR DA SAÚDE NO ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE CHAGÁSICO	
<i>Gabriela Correia de Araújo Novais</i>	
<i>Bárbara Tenório de Almeida</i>	
<i>Caroline Montenegro Silva</i>	
<i>Laís Virgínia de Lima Silva</i>	
<i>Gabriela Castro Guimarães</i>	
<i>Rodrigo Daudt Tenório</i>	
<i>Gabriela Souto Vieira de Mello</i>	

<b>CAPÍTULO 7 .....</b>	<b>48</b>
ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO MATO GROSSO – 2012 A 2016	
<i>Rafaela Freitas</i>	
<i>Andressa Quadros Alba</i>	
<i>Paulo Sérgio de Souza Leite Segura</i>	
<b>CAPÍTULO 8 .....</b>	<b>56</b>
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DAS ESPÉCIES DE LEISHMANIA PREVALENTES NA REGIÃO DE SAÚDE DE PORTO NACIONAL - TOCANTINS, BRASIL, 2011-2015	
<i>Joandson dos Santos Souza</i>	
<i>Danilo Carvalho Guimarães</i>	
<i>Bruna Silva Resende</i>	
<i>Cálita Pollyanna Marques</i>	
<i>Miriam Leandro Dorta</i>	
<i>Carina Scolari Gosch</i>	
<b>CAPÍTULO 9 .....</b>	<b>70</b>
AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM RELAÇÃO A LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA EM MONTES CLAROS-MG	
<i>Jefferson Oliveira Silva</i>	
<i>Anna Clara A. Silveira</i>	
<i>Fernando Fialho Pires</i>	
<i>Amanda Evellyn Macedo Silva</i>	
<i>Fernanda Santana da Silva</i>	
<i>Fabiana da Silva Vieira Matrangolo</i>	
<b>CAPÍTULO 10 .....</b>	<b>72</b>
AVALIAÇÃO DA IMUNOGENICIDADE DE CÉLULAS DENDRÍTICAS ESTIMULADAS COM PEPTÍDEOS RECOMBINANTES DE LEISHMANIA VIANNIA BRAZILIENSES	
<i>Ailton Alvaro da Silva</i>	
<i>Rafael de Freitas e Silva</i>	
<i>Beatriz Coutinho de Oliveira</i>	
<i>Maria Carolina Accioly Brelaz-de-Castro</i>	
<i>Luiz Felipe Gomes Rebello Ferreira</i>	
<i>Marcelo Zaldini Hernandez</i>	
<i>Oswaldo Pompílio de Melo Neto</i>	
<i>Antônio Mauro Rezende</i>	
<i>Valéria Rêgo Alves Pereira</i>	
<b>CAPÍTULO 11 .....</b>	<b>88</b>
DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DAS LEISHMANIOSES: COMPARAÇÃO ENTRE A CITOMETRIA DE FLUXO E MÉTODOS CONVENCIONAIS	
<i>Beatriz Coutinho de Oliveira</i>	
<i>Andresa Pereira de Oliveira Mendes</i>	
<i>Elis Dionísio da Silva</i>	
<i>Allana Maria de Souza Pereira</i>	
<i>Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro</i>	
<i>Maria Edileuza Felinto de Brito</i>	
<i>Valéria Rêgo Alves Pereira</i>	
<b>CAPÍTULO 12 .....</b>	<b>103</b>
UTILIZAÇÃO DO SWAB NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM LEISHMANIOSES DO INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES,	

PARA O DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

*Angélica Olivino da Silva*  
*Maria Edileuza Felinto de Brito*  
*Sinval Pinto Brandão-Filho*  
*Roberto Pereira Werkhäuser*  
*Eduardo Henrique Gomes Rodrigues*

**CAPÍTULO 13..... 113**

ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO NO TRATAMENTO DA COINFECÇÃO LEISHMANIA – HIV

*Ray Almeida da Silva Rocha*  
*Iran Roger Alkimin de Oliveira Júnior*  
*Paula Silva Aragão*  
*Bruna Silva Resende*  
*Alexandre Janotti*  
*Carina Scolari Gosch*

**CAPÍTULO 14..... 123**

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS INQUÉRITOS SOROLÓGICOS CANINOS COMO AÇÃO DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL NA REGIÃO DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

*Denise Maria Bussoni Bertollo*  
*Jose Eduardo Tolezano*

**CAPÍTULO 15..... 134**

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DA ESQUISTOSSOMOSE NO NORDESTE BRASILEIRO

*Alexandre Wendell Araujo Moura*  
*Everly Santos Menezes*  
*Jean Moisés Ferreira*  
*Adriely Ferreira da Silva*  
*Ana Caroline Melo dos Santos*  
*Willian Miguel*  
*Denise Macêdo da Silva*  
*Edilson Leite de Moura*  
*Karol Fireman de Farias*  
*Elaine Virgínea Martins de Souza Figueiredo*

**CAPÍTULO 16..... 148**

MECANISMO DE AGRESSÃO E DEFESA DA ESQUISTOSSOMOSE: UMA VISÃO DIRECIONADA A REGULAÇÃO DA THO E A EOSINOFILIA

*Gabriela Castro Guimarães*  
*Laís Virgínia de Lima Silva*  
*Caroline Montenegro Silva*  
*Bárbara Tenório de Almeida*  
*Gabriela Correia de Araújo Novais*  
*Rodrigo Daudt Tenório*  
*Cristiane Monteiro da Cruz*

**CAPÍTULO 17 ..... 155**

SUSCETIBILIDADE DE MOLUSCOS *B. GLABRATA* A INFECÇÃO POR *SCHISTOSOMA MANSONI*, EM ÁREA PERIURBANA DE SÃO LUÍS, MA: UMA REVISÃO

*Iramar Borba de Carvalho*  
*Renato Mendes Miranda*  
*Clícia Rosane Costa França Nino*  
*Dorlam's da Silva Oliveira*  
*Renato Juvino de Aragão Mendes*  
*Adalberto Alves Pereira Filho*  
*Inaldo de Castro Garros*  
*Ivone Garros Rosa*

<b>CAPÍTULO 18</b> .....	<b>161</b>
TECNOLOGIAS EDUCATIVAS COMO INSTRUMENTOS PARA O CONHECIMENTO E COMBATE DE AGENTES DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS	
<i>Edemilton Ribeiro Santos Junior</i>	
<i>Ligia Maffei Carnevalli</i>	
<i>Luiz Henrique Silva Mota</i>	
<i>Raíssa da Silva Santos</i>	
<i>Rebeca Correa Rossi</i>	
<i>João Victor Vieira Alves</i>	
<i>Ana Lúcia Moreno Amor</i>	
<b>CAPÍTULO 19</b> .....	<b>174</b>
LEVANTAMENTO DOS PRINCIPAIS ENTEROPARASITAS EM ESCOLARES QUILOMBOLA NO MUNICÍPIO DE MACAPÁ, AMAPÁ	
<i>Rubens Alex de Oliveira Menezes</i>	
<i>Margarete do Socorro Mendonça Gomes</i>	
<b>CAPÍTULO 20</b> .....	<b>187</b>
FREQUÊNCIA DE PARASITÓSES INTESTINAIS: UM ESTUDO COM CRIANÇAS DE UMA CRECHE PÚBLICA E PARTICULAR NO MUNICÍPIO DE MACAPÁ, AMAPÁ, BRASIL	
<i>Rubens Alex de Oliveira Menezes</i>	
<i>Margarete do Socorro Mendonça Gomes</i>	
<b>CAPÍTULO 21</b> .....	<b>204</b>
HEMODIALISADOS E INFECÇÃO POR ENTEROPARASITÓSES	
<i>Bianca Teshima de Alencar</i>	
<i>Noely Machado Vieira</i>	
<i>Antonio Francisco Malheiros</i>	
<b>CAPÍTULO 22</b> .....	<b>211</b>
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA FASCIOLÍASE	
<i>Yuho Matsumoto</i>	
<i>Valeria Paes Lima Fernandes</i>	
<i>Walcyamar Pereira Santiago</i>	
<i>Shiguero Ofugi</i>	
<i>Cleudson Nery de Castro</i>	
<b>CAPÍTULO 23</b> .....	<b>213</b>
ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE	
<i>Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima</i>	
<i>Everaldina Cordeiro dos Santos</i>	
<i>Jasna Leticia Pinto Paz</i>	
<i>Karla Valéria Batista Lima</i>	
<b>CAPÍTULO 24</b> .....	<b>236</b>
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DA HANSENÍASE NO NORDESTE BRASILEIRO	
<i>Layanne Almeida Cezário</i>	
<i>Carla Bomfim Silva</i>	
<i>Margé Rufino Nascimento da Silva</i>	
<i>Lealdo Rodrigues de Andrade Filho</i>	
<i>Givânia Bezerra de Melo</i>	
<i>Maria Anilda dos Santos Araújo</i>	
<b>CAPÍTULO 25</b> .....	<b>249</b>
HANSENÍASE EM MATO GROSSO, AMAZÔNIA LEGAL, BRASIL, 2005-2016	
<i>Tony José de Souza</i>	

*Hélio Campos de Jesus*  
*Júlia Maria Vicente de Assis*  
*Marina Atanaka*

**CAPÍTULO 26 ..... 263**

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA HANSENÍASE EM SÃO MATEUS, ESPÍRITO SANTO ENTRE 2010 A 2015

*Murilo S. Costa*  
*Blenda de O. Gongô*  
*Lorrane de O. Guerra*

**CAPÍTULO 27 ..... 264**

AÇÃO DE INTERVENÇÃO PARA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE CASOS E CONTATOS DE HANSENÍASE EM UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE OLINDA - PERNAMBUCO

*Janaína Mariana de Araújo Miranda Brito Marques*

**CAPÍTULO 28 ..... 276**

GRUPO DE AUTOCUIDADO E PROMOÇÃO DA SAÚDE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA JUNTO A UM GRUPO DE PACIENTES COM HANSENÍASE DE CACOAL-RO

*Jessíca Reco Cruz*  
*Cristiano Rodrigue de Souza*  
*Priscilla Cristina dos Santos*  
*Thayanne Pastro Loth*  
*Thereza Christina Torres Pinheiro*  
*Teresinha Cícera Teodora Viana*

**CAPÍTULO 29 ..... 292**

NEUROPATIA HANSÊNICA: ACOMETIMENTO DE NERVOS PERIFÉRICOS E O IMPACTO PSICOSSOCIAL

*Rodrigo Daudt Tenório*  
*Layanna Bezerra Nascimento*  
*Lucas Roberto da Silva Barbosa*  
*Marina Valdez dos Santos*

**CAPÍTULO 30 ..... 296**

LEVANTAMENTO SOBRE A COBERTURA VACINAL ANTIRRÁBICA DE CÃES E GATOS NO PERÍODO DE 2012 A 2014 E SUA ASSOCIAÇÃO COM OS CASOS DE AGRESSÕES A HUMANOS, NO ESTADO DO PIAUÍ

*Raissa Paula Araújo Alves*  
*Tibério Barbosa Nunes Neto*  
*Dayane Francisca Higino Miranda*  
*Júlio Cezar da Silva Barros*  
*Inácio Pereira Lima*  
*Nádia Rossi de Almeida*  
*Flaviane Alves de Pinho*

**SOBRE A ORGANIZADORA ..... 307**

## DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL: NOTIFICAÇÕES DE CASOS AGUDOS NO PERÍODO DE 2000 A 2013

### **Tiago Ferreira Dantas**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Arapiraca – Alagoas

### **Thaiane do Carmo Wanderley**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Penedo – Alagoas

### **Ririslâyne Barbosa da Silva**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Arapiraca – Alagoas

### **Maria Eduarda Guimarães Barros Suruagy do Amaral**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Arapiraca – Alagoas

### **Erika Priscilla Lopes Cordeiro**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Arapiraca – Alagoas

### **Francisca Maria Nunes da Silva**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Palmeira dos Índios – Alagoas

**RESUMO:** A Doença de Chagas ou Tripanossomíase Americana é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e transmitida aos hospedeiros pelos triatomíneos. A transmissão pode ser vetorial, oral, transfusional, por transplante de órgãos ou acidentes em laboratório. No Brasil, estima-se que 1,9 a 4,6 milhões de pessoas estejam infectadas pelo parasita. Mesmo diante das ações de controle, a doença continua sendo um problema de Saúde

Pública em muitos países da América Latina. O estudo teve por objetivo identificar o número de notificações da Doença de Chagas Aguda no Brasil, por região, no período de 2000 a 2013. Trata-se de um estudo exploratório e descritivo de abordagem quantitativa, cujos dados foram colhidos no Boletim Epidemiológico volume 46, nº 21 de 2015. Verificou-se que no período de 2000 a 2013 foram realizadas 1.570 notificações de DCA. Destas, 1.081(68,9%) são de casos transmitidos por via oral. A região Norte do país registrou o maior número de casos (1.430). O Nordeste registrou 73 casos; o Sudeste, 12 casos; a região Sul e Centro-Oeste obtiveram 28 e 27 notificações de casos da doença, respectivamente. Observou-se o predomínio da transmissão por via oral. A ausência de políticas públicas, saneamento básico condições de moradia, acesso limitado aos serviços de saúde e déficit de informações acerca das enfermidades são alguns determinantes que corroboram na incidência da doença no país. Ações integradas de vigilância epidemiológica, sanitária, ambiental e a educação em saúde são indispensáveis, visando a prevenção e controle do agravo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Promoção da Saúde. Prevenção de Doenças.

**ABSTRACT:** Chagas Disease or American

Trypanosomiasis is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* and transmitted to the host by triatomines. Transmission may be vector, oral, transfusional, organ transplantation or laboratory accidents. In Brazil, it is estimated that 1.9 to 4.6 million people are infected by the parasite. Even in the face of control actions, the disease remains a public health problem in many Latin American countries. The objective of this study was to identify the number of reports of Acute Chagas Disease in Brazil, by region, between 2000 and 2013. This is an exploratory and descriptive study of a quantitative approach, whose data were collected in the Epidemiological Bulletin volume 46, nº 21 of 2015. It was verified that in the period of 2000 to 2013 1,570 notifications of ACD were made. Of these, 1,081 (68.9%) are cases transmitted orally. The northern region of the country recorded the highest number of cases (1,430). The Northeast registered 73 cases; the Southeast, 12 cases; the South and Center-West region obtained 28 and 27 cases reports of the disease, respectively. The predominance of oral transmission was observed. The absence of public policies, basic sanitation housing conditions, limited access to health services and information deficits about diseases are some determinants that corroborate the incidence of the disease in the country. Integrated actions of epidemiological, sanitary, environmental surveillance and health education are indispensable, aiming at the prevention and control of the disease.

**KEYWORDS:** Chagas Disease. *Trypanosoma Cruzi*. Health Promotion. Disease Prevention.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas ou Tripanossomíase Americana é uma antropozoonose endêmica das Américas descrita pelo pesquisador brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, em 1909. A doença é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, tendo como principal forma de transmissão a vetorial através das fezes de triatomíneos infectados conhecidos popularmente como “barbeiros” ou “chupão”. Registra-se ainda a transmissão transfusional, congênita, por transplante de órgão, acidentes em laboratórios e, recentemente, por via oral devido à ingestão de alimentos como o açaí, cana de açúcar e acerola, infectados pelo parasita (BRASIL, 2009; WESTPHALEN et al., 2012; FIOCRUZ, 2013; MATSUDA et al., 2014).

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), existem cerca de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, com predomínio na América Latina (WHO, 2018). No Brasil, estima-se que 1,9 a 4,6 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *T. cruzi*, com destaque para os casos crônicos (DIAS et al., 2016).

A infecção se apresenta em duas fases, aguda e crônica. Na fase aguda, o quadro clínico da infecção se desenvolve entre 5 a 40 dias e segue-se por dois a quatro meses após a infecção. Nessa fase, há um maior número de parasitas na circulação sanguínea e, na maioria dos casos, os sintomas são leves ou ausentes. A fase crônica é quando ocorre o acometimento dos órgãos pelo parasita, 20 a 40 anos depois da

infecção original. Geralmente, se instalam no coração e nos músculos digestivos, podendo levar à morte (FIOCRUZ, 2013; MATSUDA et al., 2014; WHO, 2018).

O quadro grave é caracterizado por febre de intensidade variável, mal-estar, inflamação dos gânglios linfáticos e inchaço do fígado e baço. Pode ocorrer e persistir durante até oito semanas uma reação inflamatória no local da penetração do parasito (inchaço, edema), conhecida como chagoma. O edema inflamatório unilateral das pálpebras (sinal de Romana) ocorre em 10% a 20% dos casos quando a contaminação ocorre na mucosa ocular. Em alguns casos há manifestações fatais ou que podem constituir uma ameaça à vida, incluindo inflamação do coração e inflamações que comprometem a meninge e o cérebro. A fase crônica sintomática decorre com maior frequência de lesões cardíacas, com aumento do volume do coração, alterações do ritmo de contração, e comprometimento do tubo digestivo, com inchaço do esôfago e do estômago (FIOCRUZ, 2013).

O diagnóstico pode ser realizado ao se detectar o parasita por meio da visualização direta, ou indiretamente, pela presença de anticorpos no soro, além do teste molecular utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR) e o western blot – WB (FIOCRUZ, 2013; MATSUDA et al., 2014).

Em relação ao tratamento, são utilizados os medicamentos benzonidazol e o nifurtimox. No Brasil, utiliza-se apenas o benzonidazol, disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde para tratar os casos agudos e crônicos. O tratamento medicamentoso deve estar associado a uma alimentação saudável para fortalecer o sistema imunológico, visando retardar a evolução da doença (FIOCRUZ, 2013).

As atividades de prevenção e controle adotadas dentro das políticas nacionais causaram grande impacto na redução do número de contaminações pelo vetor, no entanto, estima-se que ainda existam mais de um milhão de pessoas vivendo com a infecção por *T. cruzi* no Brasil, evidenciando assim a magnitude da doença em sua forma crônica (DIAS, 2016).

Após o desenvolvimento de ações de controle, bem como das transformações ambientais e socioeconômicas que o país vem passando, observa-se significativa alteração no perfil epidemiológico da doença de Chagas no Brasil (SILVEIRA, 2011).

Mesmo diante do predomínio dos casos crônicos, nos últimos anos observou-se a Doença de Chagas Aguda (DCA) nos estados da Amazônia Legal, além de casos isolados em outros estados. Vale ressaltar que a DCA está inclusa na lista nacional de notificação compulsória conforme a Portaria N° 204, de 17 de fevereiro de 2016 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A doença de Chagas continua sendo um problema de Saúde Pública e um relevante problema social e econômico em muitos países da América Latina. Dessa forma, o estudo teve por objetivo identificar o número de notificações da Doença de Chagas Aguda (DCA) no Brasil, por região, no período de 2000 a 2013.

## 2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório e descritivo de abordagem quantitativa, cujos dados foram coletados no Boletim Epidemiológico volume 46, nº 21 de 2015, disponível no site do Ministério da Saúde.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o Boletim Epidemiológico volume 46, nº 21 de 2015, verificou-se que no período de 2000 a 2013 foram realizadas 1.570 notificações de Doença de Chagas Aguda (DCA). Destas, 1.081 (68,9%) são de casos transmitidos por via oral. A região Norte do país registrou o maior número de casos, 1.430 (91,1%), dos quais 1.023 (71,5%) foram transmitidos por via oral. O Nordeste registrou 73 casos, sendo 33 (45,2%) por transmissão oral; o Sudeste, 12 casos, dos quais 08 (66,7%) tiveram a forma de transmissão ignorada; a região Sul teve 28 notificações com 25 (89,2%) por transmissão oral. No Centro-Oeste foram notificados 27 casos, onde 14 (51,8%) ocorreram por transmissão vetorial.

A casuística de DCA passou a ser evidenciada de fato a partir do primeiro surto oficialmente investigado de Chagas aguda por transmissão oral ocorrido em Santa Catarina em 2005, com provável relação à ingestão de caldo de cana contaminado com *T. cruzi*. A partir desse momento, percebe-se que a forma oral teria importante papel na cadeia de transmissão da doença, com repercussão positiva na sensibilidade da vigilância. Casos isolados, bem como surtos de DCA por transmissão oral, passaram a ser detectados com maior frequência na região Norte do país, contribuindo para o aumento de casos ao longo dos anos (BRASIL, 2015).

O estado do Pará foi responsável por 75% dos casos de todo o país, sendo que cerca de 50% destes apresentaram sinais e sintomas entre os meses de agosto e novembro, no período de 2007 a 2013, coincidindo com a época da safra de açaí no estado, podendo a contaminação estar relacionada com o alto consumo dessa fruta.

O Boletim Epidemiológico evidencia ainda que no período de 2000 a 2013 a incidência média de DCA no Brasil foi de 0,061 casos a cada 100.000 habitantes, sendo que as maiores incidências foram observadas nos estados do Amapá (1,74 casos/100.000) e Pará (1.18 casos/100.000). Além disso, foram observados registros de óbito por DCA apenas no período de 2005 a 2013. Ao longo dos 14 anos, o país obteve uma letalidade média anual correspondente a 2,7% (37,9/14).

Os dados evidenciam a existência de uma área endêmica para a DCA. Eles não tratam das outras formas de apresentação da doença nem de suas consequências a médio e longo prazo após o contágio, mas é necessário levar em consideração as condições de vida dessas populações, bem como os fatores biológicos e socioeconômicos que influenciam diretamente o problema.

A ausência de políticas públicas voltadas para essas populações, saneamento

básico ineficaz que inviabiliza o fornecimento de água, qualidade e tratamento do esgoto; condições de moradia inadequadas que, por vezes, facilitam a instalação do parasito; pouco acesso aos serviços de saúde, déficit de informações acerca das enfermidades aos quais estão expostos e influencia cultural de determinadas regiões que dificultam a aceitação de orientações preventivas são alguns determinantes que corroboram na incidência da doença no país.

O II Consenso Brasileiro da Doença de Chagas elaborou uma projeção relacionada às estimativas do número de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* e do número de casos da doença de Chagas na fase crônica com a forma digestiva ou cardíaca, no período de 2000 a 2055. Os dados em questão foram desenvolvidos tendo como base as estatísticas do IBGE, no que se refere às estimativas da população (BRASIL, 2016).

Ressaltando esses dados a partir de 2015, de 204.450.649 brasileiros, 1.426.994 a 3.357.633 podem estar infectados pelo *T. cruzi*; destes, de 142.699 a 335.763 podem desenvolver a forma digestiva, e de 428.098 a 1.007.290 a forma cardíaca. Em 2050, há uma diminuição da estimativa populacional para 226.347.688. Destes, 837.392 a 1.970.333 podem estar infectados pelo *T. cruzi*, onde de 83.739 a 197.033 pode desencadear a forma digestiva, e de 251.218 a 591.100, a cardíaca. Conforme as projeções, os casos de infecção pelo *T. cruzi* tendem a diminuir gradativamente (BRASIL, 2016).

#### 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se o predomínio da transmissão por via oral e um número significativo de ficha de notificação com preenchimento incompleto e/ou ignorado. A subnotificação e o preenchimento incompleto das fichas de notificações realizadas impossibilitam a obtenção de dados fidedignos que irão contribuir para a implementação de políticas voltadas à problemática.

Ações de educação em saúde são essenciais para realização de boas práticas de higiene e manipulação de alimentos para prevenção de novos casos da doença. Através do trabalho multidisciplinar, é possível promover capacitações sobre higiene alimentar em escolas, serviços de saúde, dentre outros espaços que possibilitem alertar a população.

Percebe-se a importância de ações integradas de vigilância epidemiológica, sanitária e ambiental associadas à educação em saúde, visando desenvolver estratégias eficazes voltadas à promoção da saúde, vigilância, prevenção e controle do agravo.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. **Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos**. Série de Manuais Técnicos, 12. Rio de Janeiro: PAHO; 2009. 92p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria N° 204, de 17 de fevereiro de 2016**. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013**. Boletim Epidemiológico, v.46, n.21, 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/03/2014-020..pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2018.

DIAS, J. C. P. et al. **II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015**. Epidemiol. Serv. Saúde [Online], Brasília, v.25 (núm. esp.), pag. 7-86, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v25nspe/2237-9622-ress-25-esp-00007.pdf>>. Acesso em: 18 jun. 2018.

DIAS, J. C. P. et al. **Mudanças nos paradigmas da conduta clínica e terapêutica da Doença de Chagas: avanços e perspectivas na busca da integralidade da saúde**. Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, v.25 (núm. esp.), pag. 87-90, 2016. Disponível em: <[shorturl.at/iOSTZ](http://shorturl.at/iOSTZ)>. Acesso em: 12 jun. 2018.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Agência Fiocruz de Notícias. **Doença de Chagas** [Internet]. 2013. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7a-de-chagas>>. Acesso em: 18 jun. 2018.

MATSUDA, C. N. et al. **Como Diagnosticar e Tratar Doença de Chagas**. Revista Brasileira de Medicina, v.71, n.10, pag. 347-53, out., 2014. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=5937](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5937)>. Acesso em: 14 jun. 2018.

SILVEIRA, A. C. **Os novos desafios e perspectivas futuras do controle**. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v.44, supl.2, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v44s2/a16v44s2.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2018.

WESTPHALEN, E. V. N.; BISUGO, M.C.; ARAÚJO, M. F. L. **Aspectos epidemiológicos e históricos do controle da doença de Chagas no Continente Americano**. BEPA, Bol. epidemiol. paul. (Online), São Paulo, v.9, n.105, pag. 18-35, set., 2012. Disponível em: <<http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bepa/v9n105/v9n105a02.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

World Health Organization (WHO). **Chagas Disease (American trypanosomiasis)** [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2018. Disponível em: <[shorturl.at/BCS25](http://shorturl.at/BCS25)>. Acesso em: 18 jun. 2018.

## VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS EM ALAGOAS

### **Layanna Bezerra Nascimento**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió-AL.

### **Lucas Roberto da Silva Barbosa**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió-AL.

### **Rafaella Lima dos Santos**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió-AL.

### **Rodrigo Daudt Tenório**

Universidade Federal de Alagoas (UFAL)  
Maceió-AL.

### **Thalita Ferreira Torres**

Centro Universitário Cesmac  
Maceió-AL.

### **Marina Valdez Santos**

Universidade Federal de Alagoas (UFAL)  
Maceió-AL.

**RESUMO:** A doença de Chagas representa uma condição infecciosa negligenciada, causada pelo *Trypanosoma cruzi*. As formas de infecção principais contemplam os modos vetorial, transfusional, congênita, oral, por transplante de órgãos e acidental. Os perigos e os fatores que a envolvem, ou seja, o aspecto socioeconômico e a miserabilidade nas populações, configuram-se como problema de saúde pública. Pretende-se caracterizar um

panorama geral sobre a magnitude da vigilância epidemiológica relacionada à doença de Chagas que acrescente ao tema de interesse da América Latina uma visão sobre a situação no Estado de Alagoas. Trata-se de um estudo descritivo realizado por meio de pesquisa bibliográfica, com levantamento de dados através da base de dados Scielo nas línguas portuguesa e inglesa, no período de 2000 a 2018. Foram obtidos 73 artigos cujos textos foram analisados segundo a temática abordada. Além disso, foram coletados dados disponíveis pelo SINAN – DATASUS, Guia de Vigilância Epidemiológica, DIASS/SUVISA/SESAU-AL e doutrina correlacionada. O artigo evidenciou lacunas na assistência aos portadores da doença e no desenvolvimento do Programa de Controle da doença de Chagas, apesar do declínio da sua mortalidade. Necessita-se de um maior empenho na vigilância ativa e investigação minuciosa, inclusive quando ocorrer notificação de casos suspeitos, além de ações intersetoriais de prevenção e promoção à saúde, articuladas à educação em saúde e mobilização social que tragam como resultado um suporte à miríade de complicações, criando, portanto, um ambiente laboral saudável que contemple a almejada qualidade de vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Chagas. Epidemiologia. Saúde pública.

**ABSTRACT:** Chagas disease represents a neglected infectious condition caused by *Trypanosoma cruzi*. The main forms of infection include vector, transfusional, congenital, oral, organ transplantation and accidental modes. The dangers and the factors that surround it, that is, the socioeconomic aspect and the misery in the populations, are configured as a public health problem. It is intended to characterize a general picture about the magnitude of the epidemiological surveillance related to Chagas' disease that adds to the Latin American interest topic an overview of the situation in the State of Alagoas. This is a descriptive study carried out by means of a bibliographical survey that was based on the Scielo database in the Portuguese and English languages, from 2000 to 2016. In addition to data available by SINAN-DATASUS, Epidemiological Surveillance and Doctrine correlated. A total of 73 articles were obtained whose texts were analyzed according to the theme, of which 15 were selected to support the present study. The integrative review revealed gaps in the care of patients with the disease and in the development of the Chagas Disease Control Program, despite the decline in mortality. There is a need for greater commitment to active surveillance and thorough investigation, including when reporting suspected cases, as well as intersectoral actions of prevention and health promotion, linked to health education and social mobilization that result in support to the myriad of complications, creating, therefore, a healthy work environment that contemplates the desired quality of life.

**KEYWORDS:** Chagas disease. Epidemiology. Public health.

## 1 | INTRODUÇÃO

A doença de Chagas foi descoberta por Carlos Chagas, em 1908, durante uma campanha antimalárica realizada em Minas Gerais (STEVERDING, 2014). Essa moléstia representa uma condição infecciosa, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. É classificada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma enfermidade negligenciada e com elevada carga de morbimortalidade (WHO, 2013). As principais vias de transmissão são: vetorial, transfusional, congênita, oral, por transplantes de órgãos e acidental (DIAS; MACÊDO, 2005; SIQUEIRA-BATISTA; GOMES, 2002).

É uma zoonose endêmica em 21 países da América Latina e continua representando grave ameaça nesses países e em alguns da Europa e da América do Norte (WHO, 2010). A OMS estima em aproximadamente 6 a 7 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo, sendo a maioria na América Latina (WHO, 2015). Anualmente, 12.000 pessoas morrem mundialmente em decorrência da doença (WHO, 2015). No Brasil são cerca de 2 a 3 milhões de portadores da doença e cerca de 6.000 mortes anuais (RAMOS JR et al, 2010; MARTINS-MELO et al, 2012).

No Brasil, a epidemiologia da doença de Chagas foi alterada devido às ações de controle, de mudanças ambientais, econômicas e sociais, além da maior concentração da população em áreas urbanas. A associação dessas ações culminou com a “Certificação da Interrupção da Transmissão da Doença de Chagas pelo principal vetor

domiciliado, o *T. infestans*”, concedida em 2006 pela Organização Pan-Americana da Saúde (BRASIL, 2017). Atualmente, no Brasil, predominam os casos crônicos decorrentes de infecção por via vetorial. No entanto, nos últimos anos, a ocorrência de Chagas aguda ocorreu de forma expressiva (BRASIL, 2015).

Mesmo com o avanço na luta “antichagásica”, o risco de transmissão vetorial persiste em função: da existência de espécies autóctones; da presença de reservatórios de *Trypanosoma cruzi* e da aproximação das populações a esses ambientes; da persistência de focos residuais de *T. infestans*. Soma-se a esse quadro a ocorrência de casos e surtos por transmissão oral, vetorial domiciliar sem colonização e vetorial extradomiciliar (BRASIL, 2017). Por isso, o número de infectados é ainda muito expressivo, requerendo prioridade e atenção (RAMOS JR, 2009).

Convém salientar, que as desigualdades socioeconômicas influenciam a distribuição da parasitose, na medida em que ocorrem deficiências na qualidade de vida. Historicamente, na América Latina, essa qualidade já é comprometida, especialmente em relação às condições de moradia, mas também no que concerne à saúde e à educação, perpetuando inexoráveis ciclos de pobreza/enfermidade (DIAS, 2007). A esse cenário ampliam-se os desafios, pois se têm estimativas que em 2015 mais de 80% das pessoas atingidas pela doença de Chagas no mundo não tiveram acesso a diagnóstico e tratamento sistemáticos, sendo um problema de saúde pública, o que sustenta o elevado impacto de morbimortalidade e o custo social da enfermidade (DIAS, 2016).

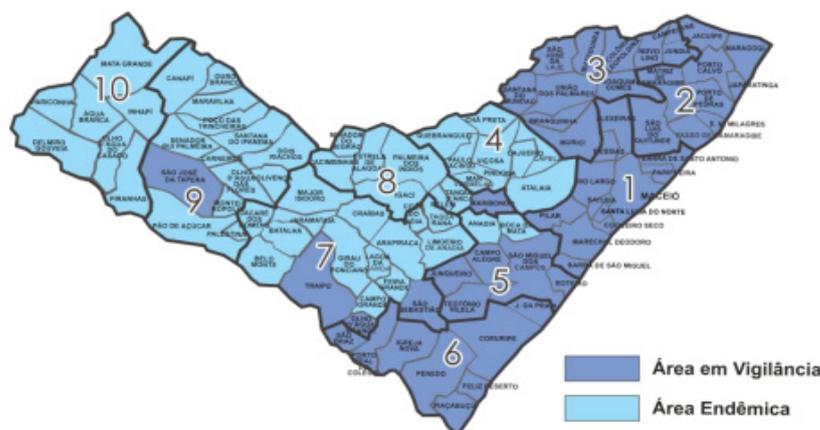
Nesta perspectiva, torna-se essencial o conhecimento da vigilância epidemiológica da doença de Chagas em Alagoas, pois esse estado ainda se perpetua o aspecto socioeconômico e a miserabilidade em uma parcela de sua população, facilitando a existência dessa enfermidade, configurando-se, portanto, como problema de saúde pública. Desse modo, pretende-se caracterizar um panorama geral sobre a magnitude da vigilância epidemiológica relacionada à doença de Chagas que acrescente ao tema de interesse da América Latina uma visão sobre a situação no Estado de Alagoas.

## 2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo realizado por meio de pesquisa bibliográfica, com levantamento de dados através da base de dados Scielo nas línguas portuguesa e inglesa, no período de 2000 a 2018. Foram obtidos 73 artigos cujos textos foram analisados segundo a temática abordada. Além disso, foram coletados dados disponíveis pelo SINAN – DATASUS, Guia de Vigilância Epidemiológica, DIASS/SUVISA/SESAU-AL e doutrina correlacionada. A pesquisa apresenta uma abordagem metodológica, através do método exploratório, proporcionando maior conhecimento sobre o tema proposto.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Estado de Alagoas tem 52 municípios endêmicos e 50 municípios de área de vigilância para Chagas (área sem caso ou com casos esporádicos que necessita de vigilância ininterrupta), conforme demonstrado na figura 1. De 2007 a 2016 Alagoas notificou e confirmou 10 casos de chagas agudo. A primeira, sétima e décima região de saúde, nesse período, notificou e confirmou 1 caso de Chagas agudo. A segunda, terceira, sexta e nona região não notificou casos nesse intervalo. A quarta região foi a que mais representou casos de Chagas agudo, sendo, portanto, 3 casos. A quinta região apresenta 2 municípios endêmicos e 5 da área de vigilância, notificando e confirmando 2 casos de chagas agudo, assim como a oitava região (SESAU, 2017).



**Figura 1:** Situação epidemiológica da Doença de Chagas, em Alagoas, 2016.

Fonte: DIASS/SUVISA/SESAU-AL – sujeito à revisão.

Como o Brasil constitui uma das principais áreas endêmicas, essa realidade epidemiológica de Alagoas compactua com a realidade brasileira, tornando essa população vulnerável, conforme demonstrado por Dias (2016):

O Brasil representa uma das principais áreas endêmicas da doença de Chagas no mundo. Possui sua elevada carga de morbimortalidade e relativa “invisibilidade” na sociedade. Negligenciadas, as populações infectadas apresentam maior vulnerabilidade, que se expressa pela sobreposição e maior exposição a outras doenças, condições e agravos, menor cobertura com intervenções preventivas, maior probabilidade de adoecimento, menor acesso à rede de serviços de saúde, pior qualidade da atenção recebida em serviços de atenção primária, menor probabilidade de receber tratamentos essenciais, menor acesso a serviços de nível secundário e terciário, maior probabilidade de desenvolvimento de formas graves da doença e maior risco de evolução para óbito (DIAS, 2016).

Diante desse cenário epidemiológico, a vigilância epidemiológica tem função primordial, pois engloba ações necessariamente integradas que envolvem a abordagem de casos humanos, de vetores e reservatórios, com interface estreita com a rede de atenção à saúde (DIAS, 2016). Mas como agir preventivamente e no controle dessa patologia se o Brasil, e nesse cenário se insere Alagoas, apresenta elevado

percentual de casos com forma de transmissão ignorada? Percebe-se, portanto, a fragilidade do processo, indicando a necessidade de melhorias no tocante à detecção e investigação de casos suspeitos. Reforça ainda a necessidade de qualificação das ações de vigilância em saúde, potencializadas por ações de educação permanente, monitoramento e avaliação junto às equipes de saúde (DIAS, 2016).

No Brasil, atualmente, predominam os casos crônicos decorrentes da infecção por via vetorial. O último inquérito nacional realizado entre 2001 e 2008 em crianças menores de cinco anos, residentes em área rural, apontou uma prevalência da infecção de 0,03%. Destas, 0,02% com positividade materna concomitante, sugerindo transmissão vertical e apenas 0,01% com positividade somente na criança, indicando provável transmissão vetorial, o que demonstra o êxito no controle da transmissão da doença por via vetorial sustentada no país. Entretanto ainda existe incompletude ou preenchimento ignorado da variável forma de transmissão, o que sugere falha na investigação epidemiológica ou na oportunidade de suspeição (BRASIL, 2015).

O envelhecimento populacional foi um fenômeno inicialmente observado em países desenvolvidos, mas, mais recentemente, é nos países em desenvolvimento que a população idosa tem aumentado de forma rápida. Tendo em vista isso, pode-se observar também que em relação à Doença de Chagas no Nordeste, o número de óbitos no período e na faixa etária analisados, foi de 3.741 (19,57%), sendo Bahia 2.300 (61,48%), Pernambuco 478 (12,77%), Piauí 286 (7,64%) e Alagoas 284 (7,59%). Em relação à mortalidade, pode-se afirmar que a doença crônica representou e ainda representa impacto significativo no Nordeste brasileiro, conforme mostra a tabela 1 (ALVES et al, 2017).

	Óbitos todas as causas 60-79 anos (N)	Óbitos todas as causas 60-79 anos (%)	Óbitos por DC todas as faixas (N)	Óbitos por DC todas as faixas (%)	Óbitos por DC 60-79 anos (N)	Óbitos por DC 60-79 anos (%)	TX de mortalidade por DC 60-79 anos por 10mil/hab.
<b>BRASIL</b>	3.313.634	100%	37.817	100%	19.110	50,5%	50,5
<b>NORDESTE</b>	767.330	23,1%	8.369	22,1%	3.741	44,7%	44,7
<b>ALAGOAS</b>	46.448	1,4%	748	1,97%	284	37,9%	37,9

**Tabela 1:** Distribuição dos óbitos por todas as causas e por Doença de Chagas Crônica no Brasil, Nordeste e em Alagoas e a taxa de mortalidade por Doença de Chagas Crônica na faixa etária de 60-79 anos por 100 mil/hab., 2007 a 2014.

**Fonte:** Ministério da Saúde. DATASUS – TABNET em Mortalidade (1996 a 2015)

A falta de investigação adquire particular relevância reconhecendo as condições, da evolução clínica. Preparar-se para oferecer assistência, prevenir e diagnosticar a associação com enfermidades crônico-degenerativas, além de saber avaliar e

considerar a qualidade de vida dos pacientes portadores de Chagas, que envelhecem, identificando a influência de fatores financeiros e sociais é de fundamental importância para a percepção dos indivíduos quanto ao acesso às ações e aos serviços de saúde (ALVES et al, 2017).

Convém salientar, que a Doença de Chagas Aguda (DCA) é um agravo de notificação compulsória e todos os casos devem ser imediatamente notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Os casos de reativação da doença que ocorrem nos quadros de imunodeficiência (HIV) e os casos crônicos não devem ser notificados. Deve ser prontamente notificada a partir dos municípios, às secretarias estaduais de saúde, as quais deverão informar o evento imediatamente à Secretaria de Vigilância em Saúde ou ao Programa Nacional de Controle de Doença de Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, sem prejuízo do registro das notificações pelos procedimentos rotineiros do Sinan. Os surtos de DCA deverão ser também notificados ao CIEVS (BRASIL, 2009).

De acordo com BRASIL (2009), quando ocorre um caso agudo, deve-se sempre solicitar à vigilância epidemiológica municipal que realize medidas de controle no local provável de infecção, de acordo com a forma de transmissão:

- Transmissão vetorial – investigação entomológica e reservatórios.
- Transmissão oral – investigação entomológica, reservatórios e inspeção sanitária para avaliação do alimento contaminado.
- Transmissão vertical – exames laboratoriais na mãe e familiares.
- Transfusional/transplante – inspeção sanitária no hospital ou hemocentro.
- Transmissão acidental – verificar utilização apropriada de Equipamentos de Proteção Individual (EPI).

A maioria das espécies conhecidas vive no meio silvestre, associadas a uma diversidade de fauna e flora. É importante ter em mente que essa associação a habitats é dinâmica, ou seja, uma espécie hoje considerada exclusivamente silvestre, pode tornar-se domiciliada se as condições em que vive forem alteradas (BRASIL, 2009).

O Estado de Alagoas é carente em estudos relacionados à Doença de Chagas, especificamente no que se refere à notificação de casos visto que ainda possuem uma extensa área rural habitada em sua maioria, por famílias de baixa renda morando em casas de pau-a-pique (conhecidas localmente como casas de barro) ou mesmo as casas de alvenaria com reboco mas com estrutura peridomiciliar como galinheiros, entulhos de tijolos, telhas e madeira o que constitui-se em locais de criação de animais de sangue quente, etc., que servem de abrigo ideal para os percevejos que são muito frequentes na zona rural de cidades do interior, segundo Coutinho et al. (2009) o maior risco de contato homem-barbeiro infectado está associado às pilhas de madeiras e casas desabitadas com criação de gado (BRITO et al, 2011).

Ressalta-se que as cidades que apresentam um baixo índice de espécimes

podem estar relacionadas a não realização de buscas nas residências, pois as atenções públicas, geralmente, estão voltadas para a ocorrência de outras doenças principalmente a dengue e a gripe H1N1, isso ocorre tanto em Arapiraca quanto todas as outras cidades do agreste (BRITO et al, 2011).

## 4 | CONCLUSÃO

O presente artigo evidenciou lacunas na assistência aos portadores da doença e no desenvolvimento do Programa de Controle da doença de Chagas, apesar do declínio da sua mortalidade. Necessita-se de um maior empenho na vigilância ativa e investigação minuciosa, inclusive quando ocorrer notificação de casos suspeitos, além de ações intersetoriais de prevenção e promoção à saúde, articuladas à educação em saúde e mobilização social que tragam como resultado um suporte à miríade de complicações, criando, portanto, um ambiente laboral saudável que contemple a almejada qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

ALVES, I. S. G. et al. **Envelhecimento e mortalidade por doença de Chagas em idosos residentes em Alagoas**. In: Congresso Internacional de Envelhecimento Humano, 5., 2017. Maceió, AL. Anais... Paraíba: Realize, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. **Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013**. v. 46, n. 21, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRITO, M. D. et al. **Estudo da doença de Chagas em Arapiraca – Alagoas**, Brasil. Revista de Biologia e Farmácia, Paraíba, v. 5, n. 1, p. 65-72, 2011.

DIAS, J.C.P.; MACÊDO, V.O. **Doença de Chagas**. In: COURA, J.R. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

DIAS, J. C. P. **Globalização, iniquidade e doença de Chagas**. Caderno Saúde Pública. Rio de Janeiro, v. 23, 2007.

DIAS, J. C. P. et al. **Consenso Brasileiro sobre Doença de Chagas**, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde Tropical. 2016, v.25, p.7-86.

MARTINS-MELO, F.R.; ALENCAR, C.H.; RAMOS JR, A.N.R.; HEUKELBACH, J. **Epidemiology of Mortality Related to Chagas's Disease in Brazil**, 1999-2007. PLOS – Neglected Tropical Diseases. V. 6, n. 2. 2012.

RAMOS JR, A.N. et al. **The role of operational research and the challenges for integration of care and control of Chagas disease in the Brazilian Unified Health System.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 37, p. 192-193. 2010.

RAMOS JR, A.N.; CARVALHO, D.M. **Chagas' disease: past, presente and future.** Caderno de Saúde Coletiva. 2009.

SESAU – Secretaria do Estado de Saúde de Alagoas. Saúde Alagoas: **Análise da Situação de Saúde.** 2017.

STEVERDING, D. **The histoty of Chagas disease.** Parasites & Vectors. v. 7, n. 317, 2014.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, A.P. **Infecção pelo Trypanosoma cruzi: revisando o mal de chagas.** Jornal Brasileiro de Medicina, v. 82, n. 5, p. 28-41, 2002.

World Health Organization. **Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report in neglected tropical diseases.** Geneva: World Health Organization; 2013.

World Health Organization. **Chagas disease (American trypanosomiasis).** Fact sheet. n. 340. 2010.

World Health Organization. **Chagas disease (American Trypanosomiasis).** Fact sheet. n. 340. 2015.

## SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*T. CRUZI* DE TIAZÓIS

### **Lucianna Rabêlo Pessôa de Siqueira**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Recife – Pernambuco

### **Miria de Oliveira Barbosa**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Recife – Pernambuco

### **Arsênio Rodrigues Oliveira**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Recife – Pernambuco

### **Gevanio Bezerra de Oliveira Filho**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Recife – Pernambuco

### **Marcos Victor Gregório Oliveira**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Recife – Pernambuco

### **Thiago André Ramos dos Santos**

Instituto Aggeu Magalhães – FIOCRUZ/PE,  
Departamento de Imunologia  
Recife – Pernambuco

### **Valéria Rêgo Alves Pereira**

Instituto Aggeu Magalhães – FIOCRUZ/PE,  
Departamento de Imunologia  
Recife – Pernambuco

### **Ana Cristina Lima Leite**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Recife – Pernambuco

**RESUMO:** A doença de Chagas é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma das doenças mais negligenciadas do mundo e cerca de 6-7 milhões de pessoas estão infectadas. Atualmente, a quimioterapia para a enfermidade é composta por apenas um medicamento, o benznidazol (BZD). O tratamento com o fármaco mostra-se com atividade limitada, uma vez que geralmente é eficaz apenas na fase aguda e, por vezes, apresenta graves efeitos colaterais. Haja vista a grande parcela da população afetada e com uma quimioterapia restrita, a busca de novos protótipos a fármacos anti-*T. cruzi* se torna necessária e emergencial. A síntese e atividade farmacológica de compostos, sendo dois do tipo tiossemicarbazonas e cinco do tipo 1,3-tiazóis são objetos desse trabalho. Devido a versatilidade química, a ampla gama de atividades biológicas, como a atividade tripanocida, por exemplo, o planejamento da série química utilizou-se o anel tiazólico para o desenvolvimento desses compostos heterocíclicos. Cada um dos compostos teve sua estrutura química determinada por técnicas espectroscópicas como infravermelho, ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas. A atividade tripanocida foi determinada em epimastigotas (DM28c) e tripomastigota (cepa Y), além da citotoxicidade que foi estimada em esplenócitos

de camundongos BALB/c. Os compostos produzidos demonstraram atividade anti-*T.cruzi*, com destaque para o composto LpQM1.5. A ciclização foi favorável à citotoxicidade na maioria dos compostos e a adição de grupos doadores de elétrons alterou positivamente a atividade biológica. Dentre os compostos testados, a molécula LpQM 1.5 exibiu atividade na concentração de 9.6  $\mu\text{M}$  frente à forma evolutiva tripomastigota do *Trypanosoma cruzi*.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Trypanosoma cruzi*, tiazóis, doença de Chagas

**ABSTRACT:** Chagas disease is considered by the World Health Organization (WHO) one of the most neglected diseases in the world and about 6-7 million people are infected. Currently, the chemotherapy for the disease is made with only one drug, benznidazole (BZD). Treatment with the drug appears to be limited activity, generally effective only in the acute phase and sometimes has serious side effects. In view of the large part of the affected population and with restricted chemotherapy, the search for new prototypes for anti-*T. cruzi* drugs becomes necessary and emergency. The synthesis and pharmacological activity of compounds, being two of the thiosemicarbazones and five of the 1,3-thiazoles type are objects this work. Due to the chemical versatility, the wide range of biological activities, such as trypanocidal activity, for example, the chemical series planning, was used the thiazoles ring for the development these heterocyclic compounds. Each compound had their chemical structure determined by spectroscopic techniques such as infrared,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance and mass spectrometry. The trypanocidal activity was determined in epimastigotes (DM28c) and trypomastigotes (strain Y), and the cytotoxicity was estimated in BALB/c mice splenocytes. The compounds synthesized demonstrated anti-*T.cruzi* activity, with highlight for compound LpQM1.5. The cyclization favored cytotoxicity in most compounds and the addition of electron donating groups altered positively the biological activity. Among the compounds tested, the molecule LpQM 1.5 exhibited activity at the concentration of 9.6  $\mu\text{M}$  against trypomastigote form of *Trypanosoma cruzi*.

## 1 | INTRODUÇÃO

A doença de Chagas representa uma condição infecciosa (com fase aguda ou crônica) classificada como enfermidade negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A OMS estima ainda que cerca de 6 a 7 milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente na América Latina, estejam infectadas com o *Trypanosoma cruzi*, o parasita causador da doença de Chagas. (WHO 2016).

A tripanossomíase americana, como também é conhecida, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e transmitida aos seres humanos, principalmente através das fezes de insetos triatomíneos, conhecidos como barbeiros, após entrar em contato com a circulação sanguínea. (DPDx, 2014)

A quimioterapia específica atual restringe-se a apenas um fármaco nitro-

heterociclo: o benzimidazol (BZD), descoberto no ano de 1970. Embora o BZD seja capaz de eliminar a parasitemia em pacientes com infecções na fase aguda e na fase crônica inicial, esse composto demonstra uma eficácia significativamente mais baixa ou mesmo ineficácia em infecções na fase crônica avançada. Somado a isso estão os efeitos secundários deste fármaco que resultam em danos oxidativos nos tecidos do hospedeiro e levam a descontinuação e não adesão do tratamento pelos pacientes. Dessa forma, o desenvolvimento de novas drogas mais seguras e efetivas para o tratamento da doença de Chagas é necessário. (BRASIL, 2013)

O desenvolvimento de trabalhos frente à atividade anti-*T. cruzi*, utilizando-se de grupamentos químicos como tiazóis e tiossemicarbazonas, têm sido cada vez maiores. São notáveis os seus relatos de atividade antiparasitária (GAWANDE et al., 2013; MASOUD et al., 2013; MOREIRA et al., 2012; PIZZO et al., 2011). Assim, esse trabalho, utilizando-se dos grupos farmacofóricos tiossemicarbazona e tiazol, exhibe a atividade anti-*T. cruzi* desses compostos, bem como sua citotoxicidade em esplenócitos.

## 2 | REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Histórico

Em 1909, Carlos Chagas, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, descobriu uma doença infecciosa que acometia operários do interior de Minas Gerais. Esta, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é conhecida como doença de Chagas, em homenagem a quem a descreveu pela primeira vez. (IOC, 2013) O trabalho de Chagas é único na história da medicina, por seu feito de descrever completamente uma nova doença infecciosa: patógeno, vetor, hospedeiro, manifestações clínicas e epidemiologia. (DPDx, 2014)

A endemia da doença de Chagas estabeleceu-se como uma zoonose apenas nos últimos 200-300 anos, com triatomíneos adaptados para ambientes domésticos dentre outros fatores, em decorrência da busca por uma nova fonte de sangue para alimentação. (IOC, 2013) Os insetos hematófagos da subfamília Triatominae (família Reduviidae), espécies mais comuns pertencentes aos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus* (DPDx, 2014) são vetores da doença para a contaminação do ser humano. A doença também pode ser transmitida através da transfusão de sangue ou transplante de órgãos, de uma mãe para o seu feto, além da ingestão de alimentos contaminados por parasitas. (DNDi, 2014)

### 2.2 Ciclo biológico do *Trypanosoma cruzi*

O *T. cruzi* tem um ciclo de vida (**Figura 1**) que se alterna entre hospedeiros vertebrados (que incluem uma vasta gama de mamíferos, incluindo os seres humanos) e hospedeiros invertebrados. O parasita apresenta quatro estágios evolutivos

morfologicamente e bioquimicamente distintos durante o seu ciclo de vida: as formas replicativas (epimastigotas e amastigotas) e as formas não-replicativas (tripomastigotas metacíclicas e sanguíneas) do parasita. Este é transmitido aos seres humanos através da urina e das fezes excretadas pelos insetos vetores durante o repasto sanguíneo. (DPDx, 2014)

As formas tripomastigotas metacíclicas presentes nas excretas do barbeiro, penetram na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado através do ferimento causado pelo inseto. Depois do contato com a corrente sanguínea, os parasitas infectam células saudáveis e se transformam na forma amastigota. Nessa forma evolutiva, há a reprodução do *T. cruzi* e em seguida ruptura da célula infectada pela transformação de amastigotas em tripomastigota. Os tripomastigotas invadem outras células vizinhas e são disseminadas através do sangue para outros locais do corpo do hospedeiro vertebrado.

Já no hospedeiro invertebrado, as formas tripomastigotas se transformam em epimastigotas, o estágio de desenvolvimento replicador do hospedeiro invertebrado. Na parte distal do intestino, os parasitas transformam-se novamente em tripomastigotas metacíclica, as formas infecciosas que são libertados juntamente com as fezes de insetos durante o repasto de sangue, completando assim o ciclo de vida de *T. cruzi*.

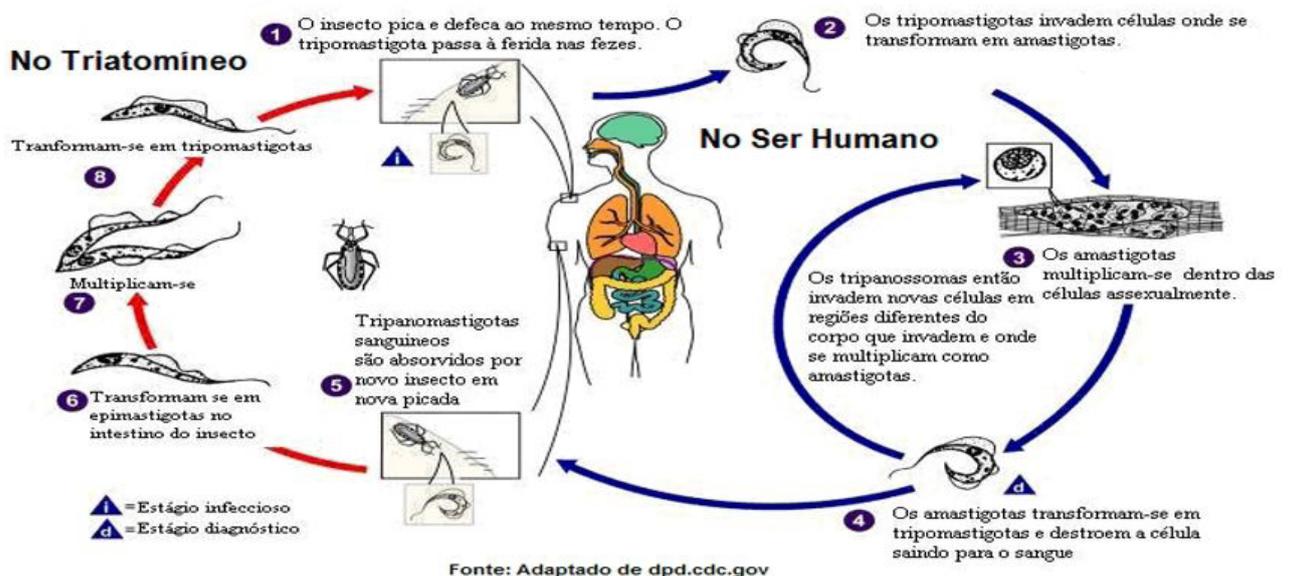


Figura 1: Ciclo heteroxênico do *Trypanosoma cruzi*

(DPDx, 2014)

### 2.3 Sinais e sintomas

A doença humana ocorre em duas fases, são elas: fase aguda, que ocorre logo após a infecção inicial, e uma fase crônica que se desenvolve ao longo de muitos anos.

A fase inicial de infecção por *T. cruzi* dura de 4 a 8 semanas e a fase crônica persiste durante toda a vida útil do hospedeiro (WHO, 2018). A fase aguda é normalmente assintomática ou pode apresentar-se como uma doença febril. Os

sintomas aparecem 1 a 2 semanas após a exposição aos triatomíneos infectados, ou até alguns meses após a transfusão de sangue infectado. O tratamento com o BZD, geralmente cura a infecção aguda (BRAZ *et al*, 2008) e evita manifestações crônicas. Morte, ocasionalmente ocorre na fase aguda (menor do que 5 a 10% dos casos sintomáticos), como resultado de uma grave miocardite ou meningoencefalite.

As manifestações da fase aguda da doença resolvem-se espontaneamente em cerca de 90% dos indivíduos infectados, mesmo se a infecção não for tratada com drogas tripanocidas. Cerca de 60 a 70% desses pacientes nunca irão desenvolver a doença clínica evidente. Esses pacientes têm a forma indeterminada da doença crônica, que se caracteriza pela positividade para anticorpos contra o *T. cruzi* no soro, um eletrocardiograma (ECG) normal, e exame radiológico normal do tórax, esôfago e cólon. O restante, 30 a 40% das pessoas infectadas irão desenvolver subsequentemente a doença crônica na sua forma determinada – ou seja, cardíaca, digestiva (megaesôfago e megacólon), ou cardiodigestiva – isso ocorre geralmente de 10 a 30 anos após a infecção inicial (DIAS, 1995).

Uma evolução direta da fase aguda para uma forma clínica da doença de Chagas tem sido relatada em alguns pacientes (5 a 10%). A reativação da doença também pode ocorrer em pacientes com infecção crônica, depois que esses se tornam imunologicamente comprometidos, tais como pessoas que estão co-infectadas com HIV ou que estão recebendo drogas imunossupressoras (BRAZ *et al*, 2008).

## 2.4 Desenvolvimento de Novas Drogas

A Química Medicinal compreende “a invenção, descoberta, planejamento, identificação e preparação de compostos bioativos, com estudo do metabolismo, interpretação molecular do modo de ação ao nível molecular e construção de relações entre a estrutura química e a atividade biológica”. (WERMUTH *et al*, 1998) Aos pesquisadores dessa área de caráter multidisciplinar, envolvendo Química, Ciências Biológicas, Médicas e Farmacêuticas, compete a busca de compostos bioativos nas diferentes áreas da terapêutica, incluindo a busca de compostos eficazes para a doença de Chagas (FERREIRA, 2012).

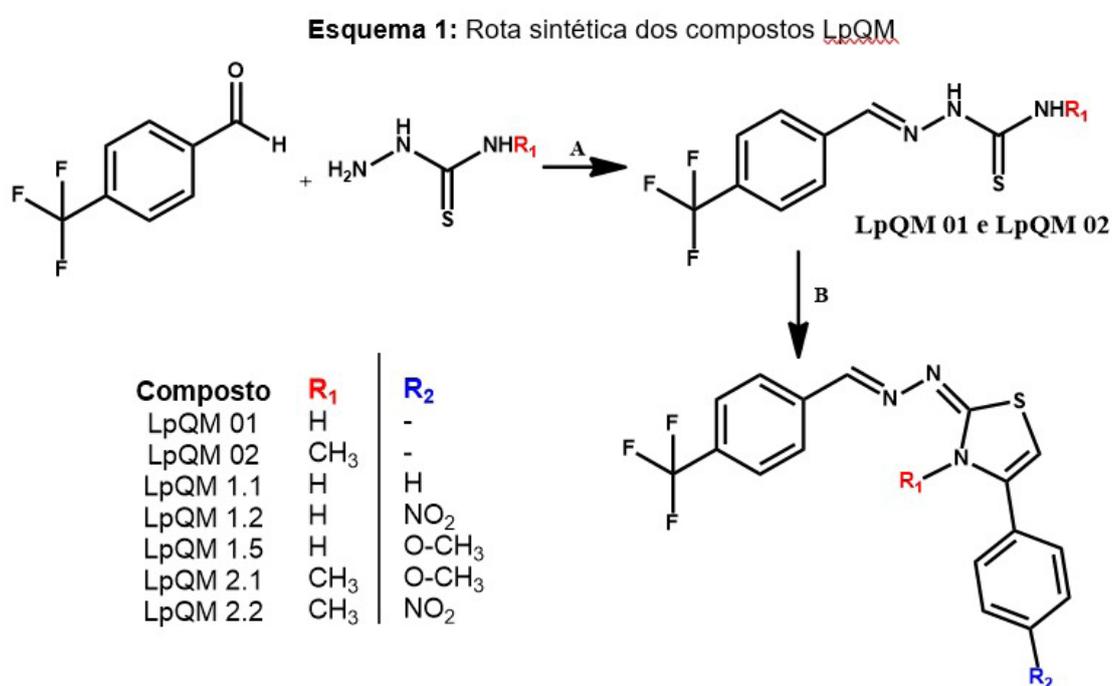
As pesquisas por novos fármacos para o tratamento da doença de Chagas têm evoluído sensivelmente nas últimas décadas, com destaque para o sequenciamento do genoma do *T. cruzi* (FIOCRUZ, 2012) que permitiu a identificação de vários genes, muitos deles existentes apenas no parasita e não no homem. Esses estudos recentes têm permitido a identificação de alvos potenciais no *T. cruzi* e que incluem o metabolismo de esteróis, o DNA e diferentes enzimas (MOREIRA, 2009).

Apesar dos esforços de muitos investigadores para pesquisar novos fármacos anti-Chagas, apenas um medicamento é usado atualmente em terapia, que é BZD (URBINA, 2002). A quimioterapia corrente para a doença de Chagas não é satisfatória devido à eficácia limitada do BZD, particularmente durante a fase crônica, com efeitos secundários frequentes que podem levar à interrupção do tratamento (CARDOSO *et al.*, 2014).

## 3 | METODOLOGIA

### 3.1 Parte química

O planejamento estrutural dos compostos foi baseado em duas estratégias sintéticas, são elas: bioisosterismo e hibridação molecular. Du et al. em 2002 planejou uma série de tiossemicarbazonas e determinou o potencial tripanocida delas. Neste trabalho, o autor descreveu o anel 3',5'-di-trifluormetil como detentor de uma potente atividade tripanocida. Diante dessa evidência científica, realizou-se a hibridação molecular do grupo aril substituído e tiazólico. A síntese de dois derivado 4'-trifluormetil tiossemicarbazônico (**LpQM 01 e LpQM 02**) e cinco derivados cíclicos (**LPQM 1.1, 1.2, 1.5, 2.1 e 2.2**) está descrita no **esquema 1**. Os compostos foram enviados para análise de infravermelho, ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia de massa.



**Esquema 1: Rota sintética dos compostos LpQM**

**A** - 4'-trifluormetil benzaldeído, tiossemicarbazida correspondente, etanol, ácido clorídrico, refluxo e temperatura 100° C, por até 48 horas;

**B** - Isopropanol, agitação magnética, temperatura ambiente e  $\alpha$ -halocetonas.

### 3.2 Parte biológica

#### 3.2.1 Citotoxicidade em esplenócitos de camundongos

Esplenócitos de camundongo BALB/c foram semeados a  $5 \times 10^6$  células/poço em placa de 96 poços. Os compostos foram dissolvidos em DMSO e depois diluídos em meio RPMI-1640, em triplicata. A concentração final de DMSO na placa foi de 1%. A placa foi incubada durante 24 h a 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>. Após isso, timidina

-3H (Perkin Elmer, Waltham, MA, EUA) foi adicionado, incubado e as células foram colhidas e depois transferidas para um contador de cintilações líquido (Wallac 1209, RackBeta Pharmacia, Estocolmo, Suécia), de modo que a percentagem de timidina-<sup>3</sup>H foi determinada. A maior concentração não citotóxica (MCN) foi determinada para cada composto.

### 3.2.2 Atividade anti-*T.cruzi* (epimastigotas)

Epimastigotas (cepa Dm28c) cultivadas em meio LIT foram contadas num hemocitômetro e em seguida semeadas a 10<sup>6</sup> células/poço numa placa de 96 poços. Os compostos foram dissolvidos em DMSO, diluídos em meio LIT numa diluição em série (1,23, 3,70, 11,11, 33,33 e 100 µg / mL) e adicionados às respectivas cavidades, em triplicata. A concentração final de DMSO na placa foi de 1%. A placa foi incubada durante 5 dias a 26 °C, alíquotas de cada poço foram recolhidas, e o número de parasitas viáveis foi contado numa câmara de Neubauer e comparado com cultura de parasitas não tratada. A concentração de inibição em 50% (CI<sub>50</sub>) foi calculada utilizando regressão não linear em software Prism GraphPad 4.0. O benznidazol foi utilizado como fármaco de referência.

### 3.2.3 Atividade anti-*T. cruzi* (tripomastigotas)

Tripomastigotas metacíclicas foram recolhidas a partir do sobrenadante de células LLC-MK2 infectadas e em seguida semeadas a 4x10<sup>5</sup> células / poço em meio RPMI-1640. Todos os compostos foram dissolvidos em DMSO, diluídos em meio RPMI-1640 numa diluição em série (1,23, 3,70, 11,11, 33,33 e 100 µg / mL) e adicionados às respectivas cavidades, em triplicata. A concentração final do DMSO foi de 1%. A placa foi incubada durante 24 h a 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>. Alíquotas de cada poço foram recolhidas e o número de parasitas viáveis foi contado numa câmara de Neubauer. A percentagem de inibição foi calculada em relação às culturas não tratadas. A concentração citotóxica 50% (CC50) foi determinada por meio de regressão não-linear com software GraphPad Prism 4.0. Benznidazol foi utilizado como fármaco de referência.

## 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos do tipo aril-1,3-tiazóis são geralmente preparados através do protocolo de Hantzsch usando tioamida e uma acetona alfa-halogenada. Esta rota fornece rendimentos satisfatórios, é de fácil execução, além de ser compatível com inúmeros compostos. Os aril-1,3-tiazóis propostos foram preparados segundo

a metodologia descrita por Hantzsch, em agitação magnética, sob refluxo, com isopropanol como solvente, em até 24 horas. Os compostos foram obtidos como sólidos cristalinos após evaporação a baixa pressão e posterior filtração, com rendimentos superiores a 50% em sua maioria. (**tabela 1**).

Composto	Rendimento
LpQM 01	85%
LpQM 02	94%
LpQM 1.1	47%
LpQM 1.2	34%
LpQM 1.5	88%
LpQM 2.1	72%
LpQM 2.2	83%

**Tabela 1:** Rendimento dos compostos

Posteriormente, os compostos foram avaliados, *in vitro*, quanto as propriedades tripanocidas em modelos experimentais frente às formas evolutivas epimastigotas da cepa DM28c e tripomastigotas das cepas Y do *T. cruzi*. Nestes ensaios, os valores de  $CI_{50}$  ( $\mu\text{M}$ , concentração inibitória a 50%) foram determinados. Em princípio, a viabilidade dos esplenócitos da linhagem de camundongos BALB/c foi analisada e expressa na concentração mais elevada não tóxica em  $\mu\text{M}$ . Os resultados foram expressos na **tabela 2**.

Composto	Citotoxicidade ( $\mu\text{M}$ )	$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) Epimastigota	$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) Tripomas- tigota	IS <sup>[2]</sup> Tripo
LpQM 01	20,2	4,0	13,8	1,4
LpQM 02	191,4	55,3	24,4	78,4
LpQM 1.1	287,9	24,3	83,1	3,4
LpQM 1.2	25,5	79,1	71,7	0,3
LpQM 1.5	265,2	6,9	9,6	27,6
LpQM 2.1	256,1	83,7	169,7	1,5
LpQM 2.2	ND <sup>[1]</sup>	18,6	57,5	ND <sup>[1]</sup>
BZD	96,1	48,8	6,3	15,2

**Tabela 2:** Resultado dos testes *in vitro*.

[1] ND - Não determinado

[2] IS - Índice de seletividade

Dentre os sete compostos sintetizados, observou-se que os compostos **LpQM 02**, **LpQM 1.1**, **LpQM 1.5** e **LpQM 2.1** apresentaram citotoxicidade duas vezes menor que a do BDZ. Quanto ao padrão estrutural, foi possível constatar que a adição de uma metila em N3 na tiossemicarbazona (**LpQM 02**) melhorou a citotoxicidade quando

comparada à **LpQM 01**. A ciclização de ambas as tiossemicarbazonas promoveu melhorias na citotoxicidade de todos os compostos.

Sobre a eficácia frente à forma epimastigota (cepas DM28c) de *Trypanosoma cruzi*, as tiossemicarbazonas (**LpQM 01 e 02**) obtiveram resultados divergentes, sendo a sem substituinte (**LpQM 01**) mais promissora que a **LpQM 02**. Nos compostos cíclicos, os que receberam destaque foram os **LpQM 1.1, LpQM 1.5 e LpQM 2.2**.

Quanto à eficácia frente à forma tripomastigota (cepas Y) de *Trypanosoma cruzi*, as tiossemicarbazonas (**LpQM 01 e 02**) obtiveram resultados próximos e cerca de duas e três vezes menores que o BZD, respectivamente. Os compostos cíclicos tiveram resultados inferiores aos obtidos pelo BZD, no entanto, quando observa-se o cálculo do índice de seletividade, percebe-se que o composto **LpQM 1.5** é 27 vezes mais seletivo para a forma tripomastigota do parasito que para as células saudáveis de mamífero. Um dado que eleva a perspectiva em torno desse composto pela sua atuação de forma preferencial sob a forma invasiva do parasita.

## 5 | CONCLUSÃO

O composto LpQM 1.5 tornou-se o mais promissor dentre os apresentados, podendo contribuir no contexto da química medicinal, dentro do planejamento futuro de novas moléculas. Quanto à citotoxicidade em esplenócitos, a ciclização das tiossemicarbazonas (**LpQM 01 e LpQM 02**) mostrou-se benéfica, uma vez que os tiazóis obtidos apresentaram-se menos tóxicos do que seus intermediários.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Nota técnica disponível no site: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Nov/18/Informe\\_Diagnostico\\_DC\\_NUCOM\\_2\\_.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Nov/18/Informe_Diagnostico_DC_NUCOM_2_.pdf) e publicada com autorização da Gerencia Técnica de Raiva e Chagas, Ministério da Saúde, 2013.

BRAZ, L.M.; AMATO NETO, V.; OKAY, T.S.; **Reactivation of Trypanosoma cruzi infection in immunosuppressed patients: contributions for the laboratorial diagnosis standardization.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*; 50, 65–66, 2008.

CARDOSO, M.V.O; SIQUEIRA, L. R. P. ; SILVA, E.B.; COSTA, L. B. ; HERNANDES, M. Z. ; RABELLO, M. M. ; FERREIRA, R. S. ; DA'CRUZ, L. F.; MOREIRA, D. R. M. ; PEREIRA, V.R.A ; BERNHARDT, P. V. ; LEITE, A. C. L. . **2-Pyridyl thiazoles as novel anti-*T. cruzi* agents: Structural design, synthesis and Pharmacological evaluation.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 85, p. 1-18, 2014.

DPDx – Trypanosomiasis, American. Fact Sheet. Centers for Disease Control (CDC). Acessado 12/ Março/2014.

DIAS JCP. **Natural history of Chagas' disease.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*; 65; 359–66, 1995.

Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Disponível em: <http://www.dndi.org.br/pt/centro-de-documentacao/comunicados-de-imprensa/331-30-05-2012-lote-comercialbzn-pediatrico.html>, acessado em 01 de junho de 2012

DU, X.; GUO, C.; HANSELL, E.; DOYLE, P. S.; CAFFREY, C. R.; HOLLER, T. P.; MCKERROW, J. H.; COHEN, F. E. **Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Potent Trypanocidal Thiosemicarbazone Inhibitors of the Trypanosomal Cysteine Protease Cruzain**. *Journal of Medical Chemistry*, 45 (13), 2695-2707, 2002.

ERIAN, A. W.; SHERIF, S. M.; GABER, H. M. **The chemistry of  $\alpha$ -haloketones and their utility in heterocyclic synthesis**. *Molecules*, 8, 793–865, 2003.

FERREIRA, E. I.; **Planejamento de Fármacos na Área de Doença de Chagas: Avanços e Desafios**; *Revista Virtual de Química*, 4 (3), 225-246, 2012.

FIOCRUZ – Chagas. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=125>, acessado em 12 de abril de 2012.

MOREIRA, D. R. M.; LEITE, A. C. L.; DOS SANTOS, R. R.; SOARES, M. B. P.; **Approaches for the development of new anti-*Trypanosoma cruzi* agents**. *Current Drug Targets*, 10, 212, 2009.

URBINA, J. A. **Chemotherapy of Chagas disease**. *Current Pharmaceutical Design*, 8 (4), 287-295, 2002.

WERMUTH, C. G.; GANELLIN, C. R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L. A. Chemistry and Human Health Division Medicinal Chemistry Section, **Pure and Applied Chemistry**, 70, 1129, 1998.

WHO Organização Mundial de Saúde; Disponível em: <http://www.who.int/tdr>. Acessado em: 2 de Junho de 2018.

## IDENTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS CONTRA *TRYPANOSOMA CRUZI* ATRAVÉS DE ESTRATÉGIA DE QUIMIOGENÔMICA POR REPOSICIONAMENTO

### **Wanessa Moreira Goes**

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Bioinformática  
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG,  
Departamento de Bioinformática  
Belo Horizonte - MG

### **Juliana Rodrigues**

Doutora em Medicina e Saúde Pública  
Docente Titular da Secretaria de Educação e Esporte do Estado de Goiás  
Goiânia - GO

### **Renato Beilner Machado**

Doutorando do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública  
Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP  
Goiânia - GO

### **Taizy Leda Tavares**

Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Goiás  
Goiânia - GO

### **Francesca Guaracyaba Garcia Chapadense**

Doutorando do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública  
Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP  
Goiânia - GO

### **Moisés Morais Inácio**

Doutorando do Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular  
Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas - ICB

Goiânia - GO

### **Pedro Vitor Lemos Cravo**

Professor Auxiliar no Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical  
Universidade Nova de Lisboa - UNL

**RESUMO:** A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* é responsável por aproximadamente 14.000 mortes/ano. Pertencente ao grupo de doenças negligenciadas apresenta apenas dois fármacos para seu tratamento, nifurtimox e benzonidazol. Sendo assim, por meio da estratégia de reposicionamento de fármacos objetivou-se identificar fármacos já aprovados e disponíveis para uso clínico em humanos, com potencial eficácia contra *T. cruzi*. Na busca por novos fármacos antitripanosomais, sequências primárias de proteínas selecionadas como potenciais alvos terapêuticos foram usadas para interrogar os bancos de dados DrugBank, TTD e STITCH. No intuito de verificar o grau de homologia entre os alvos de *T. cruzi* e alvos previamente identificados, foi realizado um alinhamento local, com uso da ferramenta BLAST. Posteriormente, verificou-se o grau de conservação de resíduos funcionais. Por fim, uma busca bibliográfica identificou quais dos fármacos previstos já foram avaliados por meio de testes biológicos. Os resultados mostraram

que 8277 alvos terapêuticos estavam presentes exclusivamente em *T. cruzi* e que apenas 9 destes apresentavam alto grau de homologia ( $E\text{-value} \leq 10^{-10}$  ou  $score \geq 0.8$  e cobertura  $\geq 80\%$ ) e de conservação ( $\geq 60\%$ ) com os alvos identificados nas bases de dados. Um total de 10 fármacos apresentou atividade contra os mesmos, onde destacaram-se a Trifluoperazina, Levosimendan e Novobiocina, que ainda apresentam estudos insuficientes quanto sua ação tripanocida. Outros 7 fármacos, como por exemplo, Gemcitabine, Gentamicina, Hidrocortisona e Tetraciclina não apresentam nenhum estudo desse tipo. Portanto, os 10 fármacos mostraram necessidade de validação experimental, mas potencial para inibir proteínas presentes no parasita.

**PALAVRAS-CHAVE:** Reposicionamento, Fármacos, Bioinformática, Genômica, Doença de Chagas.

**ABSTRACT:** Chagas' disease, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, is responsible for approximately 14,000 deaths / year. Belonging to the group of neglected diseases presents only two drugs for its treatment, nifurtimox and benznidazol. Thus, through the drug repositioning strategy, the objective was to identify drugs already approved and available for clinical use in humans, with potential efficacy against *T. cruzi*. In the search for new anti-trypanosomal drugs, primary protein sequences selected as potential therapeutic targets were used to interrogate the DrugBank, TTD and STITCH databases. In order to verify the degree of homology between the targets of *T. cruzi* and previously identified targets, a local alignment was performed using the BLAST tool. Subsequently, the degree of conservation of functional residues was verified. Finally, a bibliographic search identified which of the predicted drugs have already been evaluated through biological tests. The results showed that 8277 therapeutic targets were present exclusively in *T. cruzi* and that only 9 of these had a high degree of homology ( $E\text{-value} \leq 10^{-10}$  or  $score \geq 0.8$  and coverage  $\geq 80\%$ ) and conservation ( $\geq 60\%$ ), with the targets identified in the databases. A total of 10 drugs showed activity against them, in which Trifluoperazine, Levosimendan and Novobiocin were highlighted, which still present insufficient studies regarding their trypanocidal action. Other 7 drugs, such as Gemcitabine, Gentamicin, Hydrocortisone and Tetracycline, do not present any such studies. Therefore, the 10 drugs showed the need for experimental validation, but potential to inhibit proteins present in the parasite.

## 1 | INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana é causada por um protozoário parasita intracelular denominado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*; agente etiológico), pertencente à família Trypanosomatidae. Uma das formas de transmissão aos humanos ocorre por intermédio das fezes e urina, contendo as formas metacíclicas flageladas, de um triatomíneo hematófago, na maioria das vezes, pertencente ao gênero *Triatoma* (STANAWAY & ROTH, 2015). O *Triatoma sp* está adaptado a zonas rurais peri-domiciliares e regiões secas, cenário presente na América

Central e América do Sul, onde o inseto se aloja entre à estrutura de habitações de má qualidade, facilitando a infecção do hospedeiro (TEIXEIRA et al., 2006). Acreditava-se que somente pessoas que viviam em zonas rurais estavam sujeitas à infecção pelo *T. cruzi*, porém devido à migração destas (em estado crônico) para áreas urbanas e até mesmo para outros países, a doença de Chagas foi disseminada para áreas onde não se encontra o habitat natural dos vetores responsáveis pela transmissão da mesma (RASSI Jr et al., 2012).

Encontrado comumente na América do Sul, o *Triatoma infestans* (popularmente designado de “chupão” ou “barbeiro”), após realizar o repasto sanguíneo, deposita na pele do hospedeiro, suas fezes e urina (NEVES et al., 2011). Esse fato, por sua vez, causa coceira, facilitando assim a entrada de tripomastigotas metacíclicas no organismo, por meio do local da picada ou até mesmo atravessando a membrana mucosa intacta, podendo ocorrer também através de outras vias de acesso, como os olhos, nariz e boca, ou por feridas e cortes na pele. Ainda, é possível que a transmissão dessa doença ocorra através da transfusão de sangue, transplante de órgãos e de medula óssea, sendo o doador portador da doença, ou até mesmo por transmissão vertical, via placenta, resultando em 1-8% dos casos, nos quais bebês nascem infectados de mães com a mesma doença (FIOCRUZ, 2013, HOWARD, 2014, CARYN et al., 2015). Uma vez no organismo do hospedeiro, o protozoário, *T. cruzi* realiza seu ciclo de vida.

Triatomíneos infectados realizam o repasto sanguíneo e depositam suas fezes, nas quais se encontram tripomastigotas metacíclicas, na pele do hospedeiro vertebrado (humano), as quais atingem a corrente sanguínea e invadem células nucleadas. Posteriormente, se diferenciam em amastigotas intracelulares e se replicam. Após 4 ou 5 dias, as amastigotas se diferenciam em tripomastigotas, promovendo a ruptura das células infectadas, passando a circular livremente pela corrente sanguínea, o que possibilita a infecção de novos triatomíneos, que porventura se alimentam do hospedeiro ou ainda, podendo infectar novas células, dando início a novos ciclos de replicação. Já no hospedeiro invertebrado, após o repasto sanguíneo, as tripomastigotas atingem o intestino médio do hospedeiro invertebrado, diferenciam-se em epimastigotas e passam por um processo de replicação. Estas, por sua vez, migram para o intestino grosso, onde sofrem uma nova diferenciação, tornando-se tripomastigotas metacíclicas infectantes, as quais são excretadas juntamente com as fezes do vetor, reiniciando o ciclo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015, CARYN et al., 2015).

Manifestações clínicas da doença de Chagas podem ser observadas nas duas fases clínicas da doença: aguda e crônica. Contudo, a fase aguda é caracterizada por ser assintomática ou apresentar sintomas leves em 95% dos casos. Os 5% dos casos restantes incluem febre e mal-estar, que duram de 4-8 semanas (STANAWAY & ROTH, 2015). Outros sintomas incluem dores musculares e articulares, diarreia, edema (local ou generalizado), distúrbios respiratórios, aumento dos gânglios linfáticos, baço e

fígado, dificuldade de respirar e coma (TEIXEIRA et al., 2006, OMS, 2017). Sinais visíveis podem ser notados também, contudo, em menos da metade dos casos, como por exemplo, lesões na pele (chagoma, no local de entrada do parasita) ou o inchaço arroxeadado de uma pálpebra (sinal de Romaña) (RASSI Jr et al., 2010, DNDi, 2015).

Sendo assim, a doença de Chagas ainda é *responsável* por aproximadamente 14.000 óbitos por ano, no mundo (OMS, 2017). Além disso, está presente de forma endêmica na América do Sul, tendo sido reportados mais de 900 000 casos de pessoas infectadas no Brasil (OMS, 2015). Nas Américas, a cada ano surge cerca de 28 mil novos casos e 8000 novos nascimentos de bebês infectados durante a gestação. Ademais, atualmente 65 milhões de pessoas, nas Américas vivem em área de risco (OMS, 2017).

Atualmente, o tratamento antitripanosomal é realizado por apenas dois *fármacos*, nifurtimox e benzonidazol, classificados como quimioterápicos por suas propriedades químicas (PÉREZ-MOLINA et al., 2009, RASSI et al., 2010). Apesar de serem eficazes quando administrados logo após a infecção, apresentam falhas no tratamento, como a permanência do parasita por alguns anos na corrente sanguínea, antes de uma redução significativa da carga parasitária (PINTO et al., 2013), além de apresentarem uma elevada toxicidade (COURA & BORGES-PEREIRA, 2012).

*Não há também nenhuma vacina eficaz sendo comercializada*, o que potencializa a necessidade de busca por novos tratamentos terapêuticos. Portanto, este estudo teve como objetivo identificar fármacos já aprovados e disponíveis para uso clínico em humanos e que apresentam potencial para serem reposicionados para o tratamento contra a doença de Chagas.

## 2 | METODOLOGIA

Na busca por novos fármacos antitripanosomais, um delineamento experimental baseado, inicialmente, em uma estratégia de genômica comparativa para a priorização de possíveis alvos terapêuticos de *T. cruzi*, a partir da base de dados TriTrypDB, foi definido. Dessa forma foi possível identificar os alvos terapêuticos presentes no *T. cruzi* e ausentes em humanos, sendo representados por genes isolados, que por sua vez codificam para proteínas específicas (mostradas em sua estrutura primária).

As sequências primárias das proteínas resultantes foram usadas para interrogar os bancos de dados DrugBank, TTD e STITCH, baseando-se em critérios previamente definidos. Posteriormente, todas as sequências em questão (de *T. cruzi* e dos bancos de dados) foram submetidas a filtros que verificavam a similaridade entre as sequências e o grau de conservação dos resíduos.

Estruturas sobrepostas permitem comparar características funcionalmente relevantes, resíduos conservados necessários para catálise e resíduos críticos para a ligação do ligante. Assim, os alvos de *T. cruzi* selecionados foram alinhados com

os seus alvos homólogos preditos utilizando *pairwise* BLAST (AGARWAL & STATES, 1998). Deste modo, foram considerados para estudos subsequentes apenas os casos em que ocorreu sobreposição  $\geq 80\%$  entre as duas sequências para o alvo do fármaco correspondente.

Subseqüentemente, o servidor ConSurf foi aplicado para a caracterização adicional das regiões funcionais nos alvos homólogos de fármacos, em comparação com os alvos de *T. cruzi*. Assim, o grau de conservação dos aminoácidos dentro do centro ativo foi estimado utilizando 150 proteínas de homólogos com sequências semelhantes obtidas a partir do banco de dados UniProt (APWEILER et al., 2004).

Por último, uma busca bibliográfica foi feita para identificar quais dos fármacos previstos já foram avaliados previamente, possibilitando a construção de uma lista final de fármacos candidatos ao reposicionamento (Figura 1).



**Figura 1:** Fluxograma resumindo a estratégia de reposicionamento por quimiogenômica *in silico*.

### 3 | RESULTADOS

Os resultados mostraram que 8277 alvos terapêuticos estavam presentes exclusivamente em *T. cruzi* e que destas, 4761 eram proteínas hipotéticas e 983 pseudogenes, restando apenas 2533 alvos, que foram submetidos aos três bancos de dados citados. Os resultados obtidos para cada um deles, bem como para a análise BLAST, verificação de resíduos conservados e busca bibliográfica encontram-se resumidos na Figura 2.

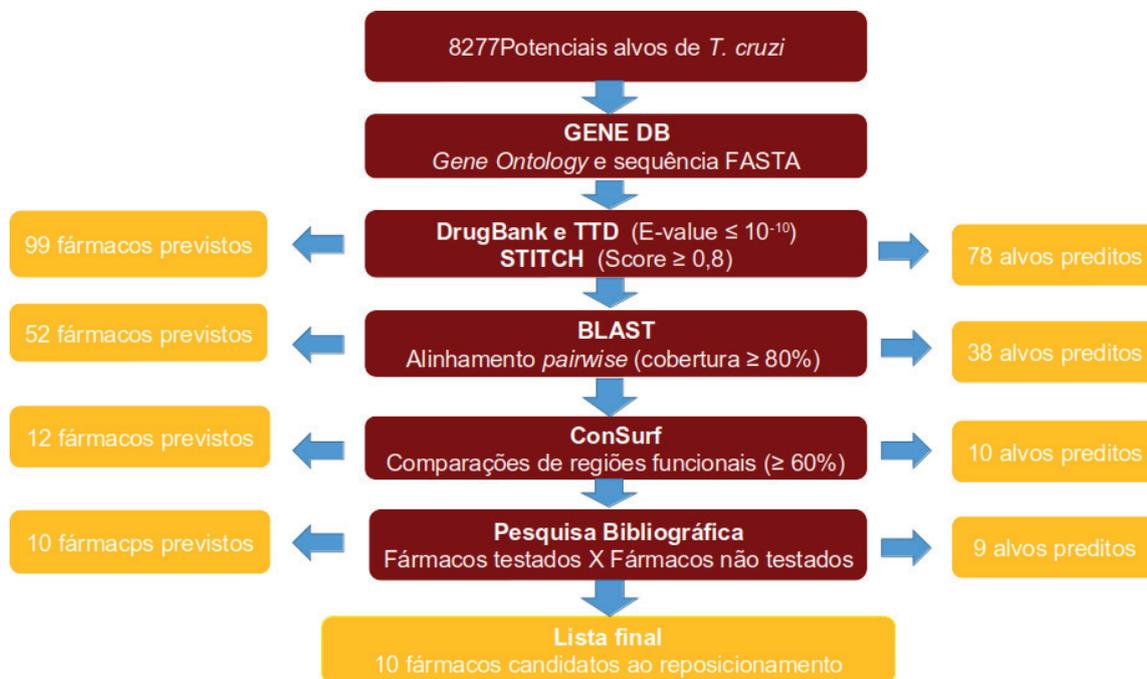


Figura 2: Fluxograma resumindo os resultados correspondentes a cada um dos filtros utilizados neste estudo. As caixas verdes representam os resultados obtidos resumidos em cada fase do estudo.

A lista final dos 10 fármacos que possivelmente apresentam atividade contra alvos de *T. cruzi* foram tabulados com outras informações complementares (Figura 3).

Alvos dos Fármacos (DrugBank,TTD e STICH)	Fármacos/ Classes	Alvos de <i>T.cruzi</i>
Ribonucleosídeo-difosfato redutase subunidade maior	Gemcitabina - Antiviral Fludarabina - Antineoplásico	Ribonucleosídeo-difosfato redutase cadeia maior, putativa
Calmodulina	Aprindina - Anti-arrítmico Trifluoperazina - Anti-psicótico	Calmodulina (CALA2)
Troponina C	Levosimendan- Antibiótico	Calmodulina (CALA2)
Chaperona molecular HSP73 73-kDa	Gentamicina - Antiviral	Proteína de choque térmico 70 (hsp70), putativa (fragmento)
Óxido nítrico sintase, induzível	Hidrocortisona- Antiinflamatório	p450 redutase, putativa
DNA topoisomerase II (T. brucei)	Etoposídeo - Antineoplásico Novobiocina - Antibiótico	DNA mitocondrial topoisomerase II, putativa
Fumarato redutase NADH-dependente (FRDm1) (T. brucei)	Tetraciclina -Antibiótico	Fumarato redutase NADH-dependente, putativa

Figura 3: Lista final de potenciais fármacos ao reposicionamento e seus respectivos alvos.

Dentre estes, a Trifluoperazina, Levosimendan e Novobiocina apresentam estudos prévios a respeito de sua atividade antitripanosomal, porém insuficientes.

#### 4 | DISCUSSÃO

A sequência cronológica e a escolha dos métodos realizados neste estudo tiveram como objetivo prever quais dos alvos de *T. cruzi* podem ser considerados drogáveis para os fármacos já disponíveis e aprovados comercialmente (AL-LAZIKANI et al., 2007). Para tanto, os alvos do parasita foram considerados drogáveis quando apresentavam valor estatístico  $E\text{-value} \leq 10^{-10}$ , por comparação genômica, com alvos de fármacos, quando obtinham uma cobertura da sequência  $\geq 80\%$  em relação a seus correspondentes alvos homólogos previstos, e quando apresentavam um grau de conservação  $\geq 60\%$ .

Alguns dos fármacos finais, não protegidos por patente, com estudos prévios ausentes ou insuficientes e não classificados como antineoplásicos (apresentam elevada toxicidade, o que pode acabar inviabilizando o uso como antitripanosomal) foram descritos detalhadamente neste estudo para avaliar a necessidade de testes *in vitro* e *in vivo*.

##### Trifluoperazina

Classificado como anti-psicótico, a Trifluoperazina é indicada normalmente para distúrbios de ansiedade, sintomas depressivos, ansiedade secundária e agitação. Em

doses abaixo de 100  $\mu\text{M}$  apresenta efeito inibitório no crescimento e na motilidade de epimastigotas e na dose igual a 200  $\mu\text{M}$ , inibe a motilidade e infectividade de tripomastigotas metacíclicas (LACUARA et al., 1991). A diferenciação de epimastigotas também é bloqueada por este fármaco, porém, esses efeitos estavam mais associados a danos mitocondriais do que propriamente ao efeito anticalmodulina (GONZALES-PERDOMO et al., 1990), o qual é sugerido pela análise de drogabilidade sugerida neste trabalho.

### Novobiocina

Classificado como um antibacteriano, a Novobiocina se liga a DNA girase (DNA topoisomerase II) - validado neste trabalho como potencial alvo terapêutico de *T. cruzi* - e bloqueia a atividade da ATPase. Além disso, está descrito como inibidor da diferenciação de epimastigotas em tripomastigotas metacíclicas e de amastigotas em tripomastigotas (GONZALES-PERDOMO, M et al., 1990).

### Gentamicina

A Gentamicina está classificada como um antibiótico aminoglicosídico produzido por *Micromonospora purpúrea* formado pela combinação de três componentes principais chamados de Gentamicina C1, C1a e C2 (TANGY et al., 1985). Pode atuar por ligação à chaperona molecular HSP73 73-kDa (também validada como potencial alvo terapêutico), provocando uma alteração conformacional e diminuição da atividade da mesma (REQUENA et al., 1992).

### Tetraciclina

A Tetraciclina refere-se à família das tetraciclinas, as quais são utilizadas como antibióticos, cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese proteica. Outro papel das tetraciclinas, principalmente em *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*, modelo de estudos) é modificar a atividade da enzima Fumarato redutase NAPH-dependente, cuja função essencial é a de acceptor de elétrons e também de produção de succinato, alvo também identificado no banco de dados STITCH e validado pelas análises de alinhamento e de conservação funcional (STITES et al., 1997).

## 5 | CONCLUSÃO

Os 10 fármacos aprovados por este estudo indicam que futuras triagens *in vitro* e *in vivo* poderão fornecer outros dados sobre a atividade dos mesmos como antitripanosomais. Se realmente confirmada, estes fármacos fornecerão também pistas para dar início a novos procedimentos de identificação e otimização de novos

fármacos com potencial terapêutico, podendo dessa forma, substituir ou completar a lista atualmente composta apenas pelo benzonidazol e nifurtimox, com a vantagem adicional de uma menor toxicidade para humanos.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL P.; STATES D. J. Comparative accuracy of methods for protein sequence similarity search. **Bioinformatics**. v. 14, n. 1, p. 40-47, 1998.

AL-LAZIKANI, B.; GAULTON, A.; PAOLINI, G.; et al. The Molecular Basis of Predicting Druggability. **Bioinformatics – From Genomes to Therapies**. Weinheim, 2007.

APWEILER R.; et al. UniProt: the Universal Protein knowledgebase. **Nucleic Acids Research**, v. 32, p. 115–119, 2004.

BERN C.; M. D; M. P. H. Chagas' Disease. **The new england journal of medicine**, v. 373, p. 456-466, 2015.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Biology. **Life cycle**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>. Acesso em: 18 nov. 2015.

**COURA J.R.; BORGES-PEREIRA J. Chagas disease**. What is known and what should be improved: a systemic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, p. 286-296, 2012.

cDNDi. Drugs for Neglected Diseases initiative. Drugs for Neglected Diseases initiative. **Securing access to current treatments while researching better options. Disease & Projects. Diseases**. Chagas. Disponível em: <http://www.dndi.org/diseases-projects/diseases/chagas.html#ftn3>. Acesso em: 06 nov. 2015.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. **Doença de Chagas: sintomas, transmissão e prevenção**. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/doenca-de-chagas-sintomas-transmissao-e-prevencao>. Acesso em: 16 mar. 2015.

GONZALES-PERDOMO, M.; de CASTRO, S. L.; MEIRELLES, M.N.; et al. Trypanosoma cruzi proliferation and differentiation are blocked by topoisomerase II inhibitors. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 34, n. 9, p. 1707-1714, 1990.

HOWARD E. J. Frequency of the congenital transmission of Trypanosoma cruzi: a systematic review and meta-analysis. **British journal of obstetrics and gynaecology**, v.121, p. 22-33, 2015.

LACUARA, J. L et al. Disruption of mitochondrial function as the basis of the trypanocidal effect of trifluoperazine on Trypanosoma cruzi. **Experientia**, v. 47, n. 6, p. 612-616, 1991.

NEVES D. P. et al. **Parasitologia Humana**. In: Lana M, Tafuri WL. Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas. 12<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, “**Chagas disease (American trypanosomiasis) factsheet**”. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2010/wer8534.pdf?ua=1>. Acessado em: 20 mai. 2017.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; PÉREZ-AYALA, A.; MORENO, S.; et al. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 6, p. 1139–1147, 2009.

PINTO A. Y. et al. Clinical follow-up of responses to treatment with benznidazol in Amazon: a cohort

study of acute Chagas disease. **PLoS One**, v. 8, n.5, 2013.

RASSI, Jr A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-1402, 2010.

RASSI JR A.; RASSI A.; REZENDE J. M. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, p. 275-291, 2012.

REQUENA, J. M.; JIMENEZ-RUIZ, A.; SOTO, M. Regulation of hsp70 expression in *Trypanosoma cruzi* by temperature and growth phase. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 53, n. 1-2, p. 201-211, 1992.

TANGY, F.; MOUKKDEM, M.; VINDIMIAN, E.; et al. Mechanism of action of gentamicin components. Characteristics of their binding to *Escherichia coli* ribosomes. **European Journal of Biochemistry**, v. 147, n. 2, p. 381-386, 1985.

TEIXEIRA A. R. L.. Chagas disease. *Postgraduate Medical Journal*, v. 82, p. 788-798, 2006.

STANAWAY J. D; ROTH G. The Burden of Chagas Disease: Estimates and Challenges. **Global Heart Journal**, v. 10, p. 139-144, 2015.

STITES, D. P.; TERR, A. I.; PARSLow, T. G. *Medical Immunology*. São Francisco: **Appleton & Lange**, 1997. 9000 p.

## INCIDÊNCIA DE DOENÇAS PARASITÁRIAS DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA EM ALAGOAS: TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA

### **Rafael dos Santos Nascimento**

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas-UNCISAL. Rua Capitão Catuário, 343, aptº 104, Trapiche da Barra, Maceió, AL, Brasil. CEP: 57010-377. E-mail: rafael16dsn@gmail.com.

### **Amanda Cavalcante de Macêdo**

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas-UNCISAL. Praça Pedro Paulino, 59 – Centro – Marechal Deodoro, AL, Brasil. CEP : 57160-000. E-mail : amandacmacedo@gmail.com

**RESUMO:** A tripanossomíase americana ou Doença de Chagas é uma doença de notificação compulsória que, segundo dados do Ministério da Saúde, em Alagoas tem se apresentado com alto risco para a transmissão vetorial, devido ao alto índice de pobreza e em decorrência disso as más condições de moradia. Objetivo: descrever a incidência de casos de Doenças de Chagas no estado de Alagoas. Materiais e Métodos: pesquisa descritiva com dados secundários, levantados junto ao Sistema de Informação da Atenção Básica. Resultados e discussão: os casos de Doença de Chagas no estado de Alagoas vêm aumentando nas últimas décadas, onde no ano de 2000 o sistema registrou 702 casos. Já no ano de 2013, mais que dobrou o número de casos, atingindo um total de 1.590 indivíduos com mais de 15 anos de idade. Embora os casos no Brasil tenham apresentado queda nos últimos anos, Alagoas

tem permanecido com uma taxa de crescimento constante, demonstrando uma necessidade das políticas públicas voltarem seu olhar para esta problemática. Verifica-se que estudos sobre a Doença de Chagas em Alagoas ainda são escassos e os dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde via sistema em rede ainda apresenta dificuldades com relação à questão de atualização. Discussão: considerando que a doença traz sérias complicações para o indivíduo portador, torna-se um relevante problema de saúde pública, de competência intersetorial, fazendo-se necessários maiores investimentos em estratégias de prevenção, bem como de uma maior atenção por parte das instituições de ensino e pesquisa, a fim de contribuir para a transformação desta realidade em Alagoas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Incidência; notificação compulsória; doença de chagas.

**ABSTRACT:** American trypanosomiasis or Chagas disease is a compulsory notification disease that, according to data from the Ministry of Health, Alagoas has presented a high risk for vector transmission, due to the high poverty rate and, as a consequence, poor housing conditions. Objective: to describe the incidence of Chagas' disease in the State of Alagoas. Materials and Methods: Descriptive research with secondary data, collected from the Basic

Attention Information System. Results and discussion: Cases of Chagas' disease in the State of Alagoas have been increasing in the last decades, where in 2000 the system registered 702 cases. By the year 2013, more than doubled the number of cases, reaching a total of 1,590 individuals over 15 years of age. Although cases in Brazil have declined in recent years, Alagoas has remained at a constant growth rate, demonstrating a need for public policies to turn their attention to this problem. It is verified that studies on Chagas Disease in Alagoas are still scarce and the data made available by the Ministry of Health through a network system still presents difficulties regarding the issue of updating. Discussion: considering that the disease causes serious complications for the individual, it becomes a relevant public health problem, with intersectoral competence, requiring greater investments in prevention strategies, as well as greater attention by health institutions. teaching and research, in order to contribute to the transformation of this reality in Alagoas.

**KEYWORDS:** Chagas disease, incidence, compulsory notification.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Tripanossomíase Americana, também conhecida como doença de Chagas, é uma das principais doenças tropicais negligenciadas e subnotificadas, caracterizando-se por números consideráveis de óbitos e incapacidades em países da América Latina (HASSLOCHER-MORENO et al, 2013).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2015) a Tripanossomíase Americana atinge entre 6 e 7 milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo a maior concentração na América Latina, onde é endêmica, atingindo mais de 5 milhões de indivíduos, tendo o Brasil como um dos mais expressivos países em número de casos ultrapassando 1,1 milhões. Já o Ministério da saúde estima que existam mais casos que os notificados no país, podendo variar de 1,9 a 4 milhões de pessoas de pessoas infectadas (BRASIL, 2016).

Até a década de 50 a doença de Chagas era predominantemente rural, no entanto, com o processo de expansão dos centros urbanos e o processo de migração interna brasileira esse perfil mudou, ganhando um novo contexto urbano, mas que continua com a característica de maior incidência em populações socioeconomicamente desfavorecidas, fazendo com que o agravo tenha um perfil marginalizado e negligenciado (DIAS et al., 2016).

Entre o período de 2007 a 2016, os sistemas de notificações brasileiros uma média de 200 novos casos de doença de Chagas na maioria dos estados Brasileiros, sendo a região Norte a área de maior ocorrência, responsável por cerca de 95% dos novos casos (BRASIL, 2016).

Com os avanços na saúde pública brasileira nas últimas décadas ocorreu uma sobrevida aos portadores de doenças infecciosas, como a doença de Chagas só é notificada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) em sua fase

aguda se estima que apenas de 10% a 20% dos óbitos são de fato notificados, já que ocorrem em sua maioria na fase crônica (DIAS et al., 2016).

Com o exposto, a pesquisa se justifica em querer conhecer Incidência da Tripanossomíase Americana no Estado de Alagoas, contribuindo para o aprofundamento da temática em Alagoas, no qual ainda é escasso. Desta maneira, faz-se necessário responder a seguinte pergunta de pesquisa: qual a Incidência da Tripanossomíase Americana no Estado de Alagoas? A fim de responder a este questionamento, este estudo tem como objetivo descrever a incidência de casos de Doenças de Chagas no estado de Alagoas.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo descritivo, realizado a partir de dados secundários sobre a incidência da Tripanossomíase Americana registrados no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB), entre o período de janeiro de 2000 a dezembro 2013. Teve como área de abrangência o estado do Alagoas, localizado na região Nordeste do país. O estado tem uma área territorial de 112,33 km<sup>2</sup> e contava com 3.120.494 habitantes (BRASIL, 2010).

Os dados secundários provenientes do SIAB foram levantados do sistema em agosto de 2016 através do site DATASUS seguido a sequência: Início; Informação de Saúde; Assistência à Saúde; Atenção Básica – Saúde da Família – de 1998 a 2015; Cadastro Familiar; e Alagoas.

O critério de inclusão no estudo foi o seguinte: todos os casos de doença de Chagas notificados pelo SINAN entre 2007 e 2013 no Estado de Alagoas, nas faixas etárias de 0 a 14 anos e maior ou igual a 15 anos.

As informações são expressas em tabelas para maior compreensão dos dados expressos. Seguiram-se as perspectivas utilizadas pelo SIAB, onde as informações foram postas por ano e por faixa etária de 0 a 14 anos e maior ou igual a 15 anos. Para maior aprofundamento regional da incidência da Tripanossomíase Americana no Estado de Alagoas foram utilizadas as zonas rural e urbana como delimitação.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1, pode-se observar a trajetória histórica do número de casos urbanos e rurais, de 0 a 14 anos, entre os anos de 2000 a 2013. Vê-se a predominância de casos notificados provenientes no meio rural entre 2000 e 2005, havendo, uma sobreposição de casos provenientes da cidade em relação aos rurais de 2006 a 2013.

Ano	Casos Urbanos	Casos Rurais	Total de casos
2000	26	42	68
2001	23	33	56
2002	14	21	35
2003	08	19	27
2004	04	12	16
2005	06	22	28
2006	11	08	19
2007	05	08	13
2008	04	08	12
2009	04	05	09
2010	02	04	06
2011	01	02	03
2012	02	01	03
2013	03	00	03

**Tabela 1:** Pessoas portadoras de Tripanossomíase Americana cadastrados no SIAB em indivíduos de 0 a 14 anos por zona rural ou urbana. Maceió, 2018.

Fonte: SIAB, 2016.

Os dados da Tabela 2 demonstraram que o número de casos de Tripanossomíase Americana entre indivíduos com idade igual ou superior a 15 mais que dobrou no período estudado, passando de 702 casos no ano de 2000 para 1590 casos em 2013. O perfil de incidência predominantemente urbana se mantel em todos os anos estudados.

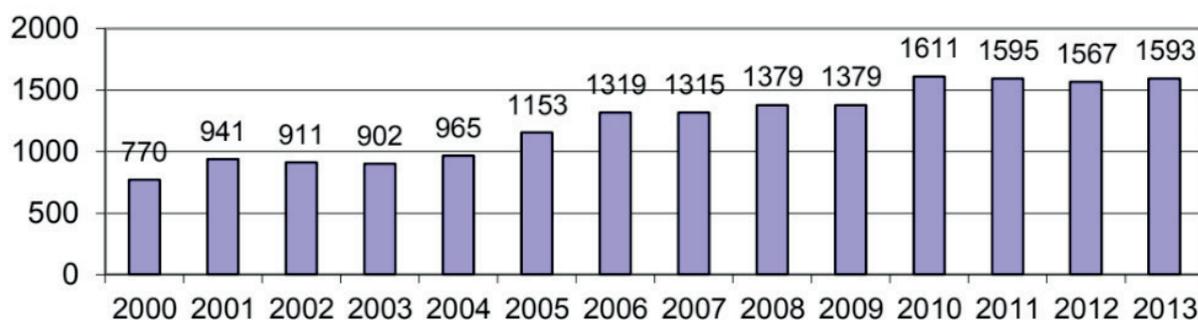
Ano	Casos Urbanos	Casos Rurais	Total de casos
2000	527	175	702
2001	653	236	889
2002	621	255	816
2003	600	275	949
2004	680	269	16
2005	764	361	1125
2006	847	403	1300
2007	898	404	1302
2008	933	434	1367
2009	1001	469	1470
2010	1096	509	1605
2011	1086	503	1592
2012	1076	488	1564
2013	1086	506	1590

**Tabela 2:** Pessoas portadoras de Tripanossomíase Americana cadastrados no SIAB em indivíduos com idade maior ou igual a 15 anos por zona rural ou urbana. Maceió, 2018.

Fonte: SIAB, 2016.

Para demonstrar a evolução da incidência dos casos de Tripanossomíase Americana entre os anos de 2000 e 2013 foi realizada a soma entres as faixas etárias

e zonas para demonstrar o quantitativo total de cada ano ficando da seguinte forma: 2000 – 770; 2001 – 941; 2002 – 911; 2003 – 902; 2004 – 965; 2005 – 1153; 2006 – 1319; 2007 – 1315; 2008 – 1379; 2009 – 1379; 2010 – 1611; 2011 – 1595; 2012 – 1567; 2013 – 1593. As informações podem ser melhores visualizadas no Gráfico 1.



**Gráfico 1:** Evolução da incidência de Pessoas portadoras de Tripanossomíase Americana no Estado de Alagoas. Maceió, 2018.

Fonte: SIAB, 2016.

De acordo com os dados disponíveis no SIAB Brasil (2016), o número de portadores de Tripanossomíase Americana no Brasil no ano de 2000 era de 71.868 pessoas, os quais apenas 702 residiam em Alagoas. Já no ano de 2013 o Brasil tinha 99.324 indivíduos portadores do agravo cadastrados no SIAB, sendo 1593 deles em Alagoas. Desta forma, percebe-se que no mesmo período houve um crescimento inferior a 40% nacionalmente e de mais de 100% do número de portadores do agravo a nível estadual.

O crescimento dos portadores de Tripanossomíase Americana em Alagoas pode estar associado ao perfil socioeconômico da população, segundo Dias et al 2016 a população socioeconomicamente vulnerável está mais exposta a adquirir o agravo, assim como o desenvolvimento para o estado de cronicidade do mesmo. Nesse panorama, Alagoas ainda apresenta uma grande lacuna nas condições sociais e grande nível de vulnerabilidade da população.

No entanto, ocorreram avanços relacionados ao número de indivíduos menores de 14 anos portadores da doença, no âmbito nacional e estadual. Isso se teve aos esforços que os governos em conjunto com o Ministério da Saúde têm feito para o controle da Tripanossomíase Americana, como educação sanitária e controle do vetor (MATOS, 2014).

#### 4 | CONCLUSÃO

O presente estudo constatou que a Tripanossomíase Americana ainda é um importante agravo de saúde e de relevante incidência no estado de Alagoas. Apesar de ter notável impacto na saúde pública, ainda está entre as doenças negligenciadas e conseqüentemente existe um quantitativo insuficiente acerca da temática,

principalmente no estado de Alagoas.

Evidenciou-se que a maioria dos portadores de Tripanossomíase Americana reside em centros urbanos, que é uma tendência nacional desde a década de 50. Outro ponto importante é o crescimento expressivo do número de casos entre os anos de 2000 e 2013, mesmo com grande diminuição dos casos em indivíduos com idade inferior a 14 anos.

Nesse panorama, faz-se importante a atuação do Estado e órgãos afins para diminuição da Tripanossomíase Americana, realizando ações de educação, controle e estímulo a pesquisa na temática, desta forma será possível compreender e contribuir para a redução de casos em âmbito local e nacional.

## REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. **Doença de Chagas**. 2016. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas>>. Acesso em: 02 de agosto de 2016.

BRASIL. Instituto de Geografia Estatística. **Censo de 2010**. 2010. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/al/panorama>>. Acesso em: 02 de agosto de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação da Atenção Básica**. 2016. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11641&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?siab/cnv/SIABF>>. Acesso em: 02 de agosto de 2016.

DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 7-86, 2016.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Atenção integral e eficiência no Laboratório de Pesquisa Clínica em Doenças de Chagas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, 2009-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 2, p. 295-306, 2013.

MATOS, C. S. et al. **Doença de Chagas em Bambuí: estado atual e vigilância**. 2014. Tese de Doutorado.

World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015; v. 90, n. 6, p. 33-44.

## A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR DA SAÚDE NO ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE CHAGÁSICO

### **Gabriela Correia de Araújo Novais**

Centro Universitário CESMAC

Maceió – Alagoas

### **Bárbara Tenório de Almeida**

Centro Universitário CESMAC

Maceió – Alagoas

### **Caroline Montenegro Silva**

Centro Universitário CESMAC

Maceió – Alagoas

### **Laís Virgínia de Lima Silva**

Centro Universitário CESMAC

Maceió – Alagoas

### **Gabriela Castro Guimarães**

Centro Universitário CESMAC

Maceió – Alagoas

### **Rodrigo Daudt Tenório**

Universidade Federal de Alagoas

Maceió – Alagoas

### **Gabriela Souto Vieira de Mello**

Centro Universitário CESMAC

Maceió – Alagoas

**RESUMO:** A doença de Chagas (DC), endêmica no Brasil, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e está relacionada ao subdesenvolvimento e à deficientes sistemas sanitários e acomete cerca de 8 a 10 milhões de pessoas no mundo, todavia esses dados podem representar uma subnotificação. Nesse

contexto, a DC é considerada um problema de saúde pública de acordo com dados epidemiológicos: 4.706 óbitos em 2009 no Brasil segundo o Plano Nacional de Saúde. Diante disso, compreender a fisiopatologia da DC é fundamental para o estabelecimento de uma abordagem multidisciplinar no atendimento do paciente para que seja possível alcançar qualidade de vida. Assim, o objetivo desse trabalho é apresentar o papel de uma equipe multidisciplinar e a repercussão desse atendimento, bem como verificar os estudos relacionados à inclusão do paciente chagásico SciELO e PubMed (NCBI), além de dados do Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Sociedade Brasileira de Cardiologia e suas regionais e da Fundação Oswaldo Cruz. Tais pacientes devem ser cuidados de forma individualizada sob visão de suas peculiaridades e de modo integral pela equipe multidisciplinar. Essa ideia é abordada desde os anos 90 e está inclusa nos princípios de atendimento do Sistema Único de Saúde. Portanto, ao conhecer sua própria comorbidade e adequar-se as mudanças nos hábitos associado à adesão do tratamento holístico/integral e apoio familiar, implica-se em melhores condições de saúde e de vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Chagas. Assistência integral à Saúde. Saúde Holística.

**ABSTRACT:** Endemic in Brazil, Chagas disease is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*. This disease is related to underdevelopment, deficient sanitary systems and affects about 8 to 10 million people worldwide, but these data may represent an underreporting. In this context, Chagas disease is considered a public health problem according to epidemiological data: 4,706 deaths in Brazil in 2009 according to the National Health Plan. Because of this, understand the pathophysiology of CD is fundamental for the establishment of a multidisciplinary approach in the care of the patient to achieve a quality of life. Thus, the objective of this work is to present the role of a multidisciplinary team and the repercussion of its care, as well as to verify the studies related to the inclusion of Chagasic patient in SciELO and PubMed (NCBI) databases, besides data from the Ministry of Health of Brazil, World Health Organization, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazilian Society of Cardiology and its regionals and Oswaldo Cruz Foundation. Such patients should be cared for an individualized way under the vision of their peculiarities and in an integral way by the multidisciplinary team. This idea has been addressed since the 1990s and is included in the principles of Health Unic System of Brazil. Therefore, by knowing their own comorbidity and adjusting the changes in habits associated with the adherence to holistic/integral treatment and family support, it implies better health and living conditions.

**KEYWORDS:** Chagas Disease. Comprehensive Health Care. Holistic Health. Patient Care Team. Quality of Life.

## 1 | INTRODUÇÃO

Doença de Chagas (DC), parasitemia endêmica no Brasil, causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, relaciona-se com níveis de subdesenvolvimento além de deficientes sistemas sanitários e acomete cerca de 8 a 10 milhões de pessoas no mundo, todavia esses dados podem representar uma subnotificação (PEREIRA; NAVARRO, 2013).

Tal patologia, conhecida desde 1909, foi descrita por Carlos Chagas e continua com o título de problema de saúde pública, fato confirmado pelos dados epidemiológicos: 4.706 óbitos em 2009 no Brasil foram notificados segundo o Plano Nacional de Saúde - PNS: 2012 – 2015 e 1.570 casos da DC aguda confirmados entre 2000 e 2013 (BRASIL, 2011; BRASIL, 2015). Diante disso, compreender a fisiopatologia da DC é fundamental para o estabelecimento de uma abordagem multidisciplinar no suporte de atendimento ao paciente com Chagas para que se possa alcançar qualidade de vida de modo integral e que se alcance o ideal do atual modelo de saúde, que segundo a Organização Mundial de Saúde: “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afecções e enfermidades” (OMS, 1946).

Nesse contexto, o contágio ocorre por duas principais vias de transmissão da

DC: comum ou a incomum-acidental. A primeira, vetorial, acontece através da picada de triatomíneo *T. cruzi*, quando o inseto contaminado (hematófago, família Reduviidae, espécies *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Panstrongylus megistus* - conhecidos popularmente como barbeiros, devido preferência pela face) se alimenta do sangue de um hospedeiro e em seguida defeca no local da mordida: as fezes contém os parasitas. Em sequência, entraram na corrente sanguínea e invadem células fagocitárias (BIBLIOTECA DE MANGUINHOS/CICT/FIOCRUZ; PEREIRA; NAVARRO, 2013).

A segunda, ocorre por meio da transfusão de sangue contaminado, ingestão de alimentos infectadas com fezes de triatomíneos ou a congênita em que o parasita cruza a barreira placentária. Sendo, a transmissão durante o transplante de órgãos, ingestão de leite materno com o protozoário, acidentes de laboratório, contaminação de alimentos com secreções das glândulas anais de marsupiais que abrigam o parasita e relações sexuais, as formas incomuns, pouco descritas (PEREIRA; NAVARRO, 2013).

Assim, inicialmente o ciclo biológico dá-se na forma amastigota do parasita, caracterizada por ser intracelular e ser presente na fase crônica da doença; a epimastigota ocorre quando o parasita habita o tubo digestivo do vetor, nesse caso em relação aos vertebrados, humanos, não é uma forma infectante; já na tripomastigota, fase extracelular em que há a circulação parasitária pela circulação sanguínea, constitui-se a fase aguda da doença, infectante dos vertebrados. Com estabelecimento dessas fases da DC, o diagnóstico pode ser realizado através da visualização do protozoário, sorologia, cultura, também pode ser via biópsias de linfonodos, nos casos de poliadenite característica da fase aguda. Quanto aos imunodiagnósticos há imunofluorescência, hemaglutinação e ELISA, utilizados na fase crônica (UFRGS).

A partir disso, a fase da sintomatologia é influenciada pela patogenicidade, por condições imunológicas e biopsicossociais do paciente. Ele, portador de uma doença estigmatizante e negligenciada, com forte impacto psicossocial, necessita não apenas de um tratamento farmacológico, mas também de mudanças dos hábitos de vida; pacientes com insuficiência cardíaca podem precisar de outras intervenções e com frequência apresentam comorbidades associadas (OLIVEIRA JR., 2010).

Dessa forma, incluir o portador de DC no atual conceito de saúde que contempla o perfeito bem-estar físico mental e social é fundamental para o desenvolvimento da resiliência: fator de superação diante das adversidades que acompanham o agravo da patologia.

## 2 | OBJETIVO

Apresentar o papel de uma equipe multidisciplinar integrada composta por médico, enfermeiro, nutricionista, fisioterapeuta e psicólogo. Além de analisar as influências que esse atendimento integral proporcionará à saúde e qualidade de vida do portador de Chagas, como também verificar os estudos científicos relacionados a inclusão do paciente chagásico no atual

modelo de saúde.

### 3 | METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão de literatura que foi elaborado a partir da busca de informações nas bases de dados SciELO e PubMed (NCBI), além de subsídios do Ministério da Saúde, da Organização Mundial da Saúde, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, da Sociedade Brasileira de Cardiologia e suas regionais e da Fundação Oswaldo Cruz. Sendo utilizadas como palavras-chave contidas no DeCS: Doença de Chagas. Assistência integral à Saúde. Saúde Holística. Equipe de Assistência ao Paciente. Qualidade de vida.

### 4 | RESULTADOS

A melhor forma de assistência aos pacientes com doenças crônicas é através da equipe multiprofissional. Os pacientes com DC devem ser vistos com suas peculiaridades, o que é alcançado através do estabelecimento dos papéis de cada componente desse conjunto, sendo estes embasados também no trabalho integrado como foco primordial para um suporte completo e eficiente (OLIVEIRA JR., 2011).

Segundo Oliveira Jr. (2005), a atenção integral tem na formação de uma equipe multidisciplinar preparada e sintonizada, a ideologia do cuidado holístico como indispensável no suporte ao paciente. Seu estudo demonstra essa realidade no atendimento de pacientes chagásicos no Ambulatório de Doença de Chagas no Hospital Universitário Oswaldo Cruz – HUOC, da Universidade de Pernambuco criado em 1987, em que propiciou essa forma de abordagem com enfoque biopsicossocial.

Nele há uma equipe composta por médico cardiologista, assistente social, psicóloga, enfermeira, nutricionista, professora e auxiliares de enfermagem. Dessa forma os determinantes biológicos, psicológicos e sociais são levados em consideração, acarretando em reflexos positivos na qualidade de vida dos pacientes (OLIVEIRA JR., 2005).

O médico cardiologista se atenta a realizar uma anamnese clínica-epidemiológica e solicitar a os exames sorológicos para confirmação do diagnóstico. Sendo positivo os exames complementares são solicitados de acordo com a sintomatologia apresentada pelo paciente e de acordo com seus resultados será organizado o plano terapêutico singular. Para tanto, o profissional deve criar um vínculo com o paciente através da confiança e empatia para melhor adesão ao tratamento, como também o mesmo é responsável pela organização e coordenação da equipe (OLIVEIRA JR., 2011).

Já o profissional de enfermagem, segundo Oliveira Jr. (2011), acolhe o paciente e estabelece o fluxo do seu atendimento. Ele também é fundamental no seguimento

dos pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica (CCC), especialmente os que cursam com insuficiência cardíaca (IC). Assim, o contato frequente com o paciente permite a identificação de descompensações, a promoção da educação em saúde do portador e de seus familiares ao reforçar as orientações do tratamento, o gerenciamento do corpo técnico de enfermagem com a interação entre equipe, controle interconsultas e atualização do banco de dados. Esses exemplos resumem algumas das ações exercidas por esse grupo de profissionais da saúde.

Enquanto isso, a atenção nutricional é importante para o seguimento dos pacientes com DC, principalmente dos mais graves: saber qual a qualidade de sua dieta, identificação de seus gostos, alergias, condições socioeconômicas, hábitos culturais são informações imprescindíveis para uma melhor orientação nutricional. Isso melhora também a adesão do paciente ao plano alimentar proposto. Assim, com uma dieta baseada na avaliação bioquímica que foi solicitada pelo médico e orientada pelas preferências do paciente, o nutricionista deve esquematizar o plano nutricional como também, ensinar ao portador de DC e sua família sobre o teor de sódio dos alimentos e a diferenciação entre diet e light, para que a sintomatologia seja melhor controlada (OLIVEIRA JR., 2011).

Oliveira Jr. (2011) retrata que a assistência integral ao paciente chagásico tem como um de seus pilares a atenção aos aspectos psicoemocionais, uma vez que a DC tem grande impacto psicológico pela perda progressiva da capacidade física que promove maior dependência dos familiares, além do sentimento de medo em relação a morte que acompanha o paciente e que é intensificado com as frequentes internações que a doença propicia. Logo, ansiedade e depressão são resultados desse processo que podem agravar a doença e dificultar o tratamento, por isso o psicólogo é tão importante nesse atendimento.

Tal profissional deve não apenas identificar esses transtornos emocionais, mas também perceber como o paciente se encontra nos relacionamentos afetivos, sexuais, familiares e sociais, ou seja, analisá-lo e acompanhá-lo de maneira particular. O psicólogo atua durante todos os momentos, desde atendimentos individuais ou em grupo e até nas internações. Se casos mais graves forem encontrados o encaminhamento ao psiquiatra se faz necessário (OLIVEIRA JR., 2011)

Junto a esses, e frente a característica de doença negligenciada que acompanha a DC, o assistente social deverá identificar no portador as possíveis interferências socioeconômicas que podem vir a dificultar a adesão ao tratamento, como: condição sanitária, meio de locomoção, escolaridade, recurso financeiro para medicamentos, assim como situação de trabalho ou benefício (OLIVEIRA JR., 2011).

Além disso, há também a importância do exercício físico como instrumento de tratamento e melhora no condicionamento físico do portador de DC, portanto, a inclusão do educador físico na equipe multidisciplinar para auxílio do paciente chagásico é possibilitada quando houver necessidade. Pois, as atividades físicas auxiliam na reabilitação cardiovascular, iniciada após testes cardiopulmonares, nos pacientes

com cardiopatia, melhorando também a capacidade laboral desse portador de DC (OLIVEIRA JR., 2011).

E para finalizar essa equipe excepcional explanada por Oliveira Jr. (2011) há o farmacêutico que irá orientar a equipe sobre o estoque e distribuição dos medicamentos que os pacientes portadores de DC fazem uso.

O II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas tem a constituição de equipes multiprofissionais como um de seus princípios. Nele a abordagem tanto das famílias acometidas pela DC deve ser integrada a reabilitação física, psicológica e social (DIAS et al., 2016).

## 5 | DISCUSSÃO

O trabalho de apoio executado por uma equipe multidisciplinar que oferte um atendimento holístico, integral e humanizado ao indivíduo acometido por DC proporcionará condições que melhorem sua qualidade de vida. Nesse atendimento multiprofissional há também a educação do paciente, aspecto indispensável para um portador de doença crônica, como a DC, ao conhecer sua enfermidade há uma maior mudança nos hábitos de vida e maior adesão ao tratamento, que somada a participação da família, implica em uma melhora na morbidade da DC (OLIVEIRA JR., 2010).

Gontijo, Guariento e Almeida, em 1997, já citavam no livro de Dias e Coura, a importância da preparação de recursos humanos para viabilização do Sistema Único de Saúde (SUS) para a nova proposta da abordagem do processo de saúde-doença. Uma equipe multidisciplinar é o objetivo dessa nova abordagem, pois irá atender o paciente chagásico de maneira global, foco esse que ultrapassa o modelo biologicista tradicional que é centralizado na cura.

A doença de chagas deve ser tratada de acordo com sua dimensão plurifatorial, na forma de cardiopatia crônica a doença possui elevado impacto socioeconômico devido a aposentadoria precoce, baixa produtividade e licenças laborais, refletindo, dessa forma, na família do portador, pois por conta do alto custo da enfermidade tanto para o sistema de saúde quanto para economia familiar (OLIVEIRA JR., 2011).

Desse modo, essa abordagem baseia-se nos princípios do SUS quanto a assistência integrada, art. 5º da Lei 8080/90 (BRASIL, 1990). Segundo Araújo et al. (2000), os pacientes inseridos em grupos de apoio organizados pelas equipes multidisciplinares, demonstram apreensão em contar para familiares e colegas de trabalho sobre a patologia e na maioria das vezes eles desconhecem a própria DC. Portanto, grupos de apoio formados pela equipe multidisciplinar e por outros pacientes os auxiliam a expor seus medos, angústias e dúvidas, além de orientá-los. Isso faz parte da atenção holística e humanizada na qual a saúde atualmente está voltada.

## 6 | CONCLUSÃO

Entender a importância da equipe multidisciplinar para o paciente com Doença de Chagas é fundamental para que o trabalho da mesma seja bem realizado e promova melhorias na vida do portador da doença. A coesão entre cada profissional da saúde só tem a beneficiar o sistema e principalmente o paciente, que será visto integralmente como preconiza a OMS. Com esse estudo, foi perceptível que essa temática é pouco abordada no meio acadêmico e científico. Portanto, há necessidade de aprimorar projetos de educação em saúde para o portador de DC, profissionais e acadêmicos da área da saúde, devido às limitações provocadas pela doença e as implicações que a mesma resulta não apenas para seu portador, mas também para sua família.

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, S. M. de et al. **Programa ACHEI: Atenção ao Chagásico com Educação Integral no Município de Maringá e Região Noroeste do Paraná, Brasil.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 33, n. 6, p. 565-572, 2000.
- BIBLIOTECA DE MANGUINHOS/CICT/FIOCRUZ. **Doença de Chagas.** Informação em Saúde.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. **Plano Nacional de Saúde – PNS: 2012-2015 / Ministério da Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei Nº. 8080/90, de 19 de setembro de 1990.** Brasília: DF. 1990.
- BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. **Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013.** v. 46, n. 21, 2015.
- DIAS, J. C. P. et al. **II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas.** *Epidemiol. Serv. Saúde.*, Brasília, núm. esp. 25, p. 7-86, 2016.
- GONTIJO, E. D.; GUARIENTO, M. E.; ALMEIDA, E. A. **Modelo de atenção ao chagásico no sistema único de saúde.** In: DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. (Org.). *Clínica e terapêutica da doença de Chaga: uma abordagem prática para o clínico geral [online].* Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. p. 445-452.
- OLIVEIRA JR., W. **Assistência integral ao chagásico: um desafio atual.** *Boletim informativo da Sociedade Brasileira de Cardiologia/Regional Pernambuco*, Recife, Ano I, n. 1, p. 6-7, 2010.
- OLIVEIRA JR. W. **Assistência multiprofissional ao portador de doença de Chagas: Duas décadas de desafios.** *Revista Norte Nordeste de Cardiologia*, Natal, v. 1, n. 1, p. 10-28, 2011.
- OLIVEIRA JR., W. **Atenção integral ao paciente chagásico: uma proposta para o cuidar.** *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 84, n. 1, p. 1-2, 2005.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)**, 1946.
- PEREIRA, P. C.; NAVARRO, E. C. **Challenges and perspectives of Chagas disease: a review.** *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, v. 19, n. 1, p. 34, 2013.
- UFRGS. **Trypanosoma cruzi.** Atlas Eletrônico de Parasitologia.

## ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO MATO GROSSO – 2012 A 2016

### **Rafaela Freitas**

Faculdade de Medicina da Universidade de  
Cuiabá – UNIC  
Cuiabá - Mato Grosso

### **Andressa Quadros Alba**

Faculdade de Medicina da Universidade de  
Cuiabá – UNIC  
Cuiabá- Mato Grosso

### **Paulo Sérgio de Souza Leite Segura**

Faculdade de Medicina da Universidade de  
Cuiabá – UNIC  
Cuiabá- Mato Grosso

**RESUMO:** No Brasil, a preocupação com leishmaniose visceral encontra-se não somente na sua alta incidência e ampla distribuição, mas também na possibilidade da doença assumir formas graves e letais quando associada ao quadro de má nutrição e infecções concomitantes. No Mato Grosso, divergindo das expectativas, visto que o estado possui muitas matas, rápido crescimento urbano e clima apropriado a incidência entra-se a cada ano menor. Esse fato pode estar relacionado com a subnotificação e com os vastos sinais e sintomas da doença, o que faz com que o diagnóstico seja difícil. Ademais, devido a crescente urbanização da doença ocorrida nos últimos 20 anos coloca em pauta a discussão das estratégias de controle empregadas.

Neste artigo foram analisados os principais aspectos biológicos, ambientais e sociais que influenciaram no processo de expansão e urbanização dos focos da doença e os fatos que os correlacionam.

**PALAVRAS- CHAVE:** Leishmaniose Visceral, Mato Grosso, Aspectos sociais, Aspectos epidemiológicos, Subnotificação.

**ABSTRACT:** In Brazil, the concern with visceral leishmaniasis is found not only in its high incidence and wide distribution, but also in the possibility of the disease assuming severe and lethal forms when associated with malnutrition and concomitant infections. In Mato Grosso, diverging from expectations, since the state has many forests, rapid urban growth and appropriate climate, incidence enters each year less. This may be related to underreporting and the widespread signs and symptoms of the disease, making the diagnosis difficult. In addition, due to the increasing urbanization of the disease that occurred in the last 20 years, the discussion of the control strategies employed is on the agenda. In this article we analyzed the main biological, environmental and social aspects that influenced the process of expansion and urbanization of the foci of the disease and the facts that correlate them.

**KEYWORDS:** Visceral Leishmaniasis, Mato Grosso, Social Aspects, Epidemiological

aspects, Underreporting.

## 1 | INTRODUÇÃO

Descrito pela primeira vez em 1903 por Leishman e Donovan, hoje já se tem relatos de mais de 20 espécies de *Leishmanias* patogênicas para o homem. No entanto, essa antropozoonose se tornou um sério caso de saúde pública. No mundo, 350 milhões de pessoas estão diariamente expostas a esse parasita e cerca de 12 milhões já estão infectadas por eles. No estado do Mato Grosso, a patologia mostra-se com grande prevalência, principalmente na cidade de Cuiabá.

A leishmaniose é causada pelo protozoário *Leishmania* da família *Trypanosomatidae*. Esta doença está intimamente ligada ao mosquito flebotomíneo, que compreendem o gênero *Lutzomyia*. Esses protozoários possuem 2 fases durante seu crescimento, as quais são: forma amastigota (sem flagelo), que localiza-se dentro da boca do vetor, podendo tornar-se paramastigota no estágio final, localizada na corrente sanguínea.

Ademais, a doença pode ser dividida em 3 subtipos, são elas: muco-cutânea, cutânea e visceral. Porém, dentre essas, a visceral ou Calazar é a mais comum, pelo fato de afetar também cães e gatos, tornando sua disseminação mais comum. A leishmaniose visceral é uma doença crônica grave, potencialmente fatal para o homem, cuja letalidade pode alcançar 10% quando não se institui o tratamento adequado. No Brasil, o agente etiológico é a *L. chagasi* e a mesma tem como característica o comprometimento sistêmico, podendo também atingir a medula óssea, gânglios, fígado, baço e apenas em estados tardios, a derme.

As estratégias de controle, até então utilizadas, estavam centradas e dirigidas verticalmente para o controle do reservatório canino (inquérito sorológico canino e eutanásia em cães sororreagentes), bem como para a aplicação de inseticidas, diagnóstico e tratamento adequado dos casos registrados. No entanto, essas medidas, muitas vezes realizadas de forma isolada, não apresentaram efetividade para redução da incidência da doença e além disso, o número de notificações da mesma eram pequenos, determinando a necessidade de reavaliação das ações propostas pelo Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV).

Tendo em vista as dificuldades de controle da doença, a metodologia proposta para a vigilância e adoção de medidas, baseia-se em uma melhor definição das áreas de transmissão ou de risco.

Neste contexto, a Leishmaniose Visceral no Mato Grosso, segundo a Vigilância epidemiológica do estado afeta principalmente a baixada cuiabana dentre as demais cidades e acomete principalmente os homens.

## 2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo analítico retrospectivo, por meio de coleta de resultados contidos em fichas de identificação de incidência e prevalência de Leishmaniose V., liberados nos anos de 2012 a 2016 pela diretoria de Vigilância a Saúde e Ambiente e pela Coordenação de Vigilância as doenças, agravos e Eventos Vitais.

As análises foram direcionadas conforme as variáveis socioeconômicas: faixa etária, sexo, ano de notificação, municípios e realização ou não do tratamento.

A realização deste trabalho dispensa aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Res. CNS 466/2 em seu capítulo IV.8), uma vez que se trata de um estudo descritivo com informações contidos em fichas de notificação, sem divulgação dos nomes das vítimas, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da resolução 466/12 do conselho nacional de saúde.

## 3 | OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é correlacionar o desenvolvimento urbano com os vetores transmissores da Leishmaniose Visceral, de maneira a verificar locais de risco no estado do Mato Grosso e associa-los com as notificações das fichas da vigilância sanitária/ epidemiológica e a influência do fato no tratamento.

## 4 | CONCEITUANDO E CONTEXTUALIZANDO

### 4.1- Modo de Transmissão da Doença

A forma de transmissão, no Mato Grosso, é através da picada dos vetores - *L. longipalpis* ou *L. cruzi* – infectados pela *Leishmania (L.) chagasi* tanto para o homem quanto para o canino.

Não ocorre transmissão direta da Leishmaniose Visceral de pessoa a pessoa.

A transmissão ocorre enquanto houver o parasitismo na pele ou no sangue periférico do hospedeiro.

### 4.2 - Período de Incubação

O período de incubação varia para o homem como para o cão:

No homem: 10 dias a 24 meses, com média entre 2 a 6 meses.

No cão: bastante variável, de 3 meses a vários anos com média de 3 a 7 meses.

### 4.3 - Fatores de Risco

No Brasil, a forma assintomática da doença é encontrada representa 40 a 60%

de uma população.

No homem não existe diferença de susceptibilidade entre idade, sexo e raça. No entanto, há maior acometimento em crianças e idosos, esse fato ocorre devido à fragilidade do sistema imunológico dos mesmos.

Em cães não se sabe se há uma predisposição racial, sexual ou etária relacionada com a patologia.

#### **4.4 - Fisiopatologia no Homem**

Há uma resposta humoral detectada através de anticorpos circulantes, porém a mesma possui pouca importância como defesa. A *Leishmania* é um parasito intracelular obrigatório de células do sistema fagocitário mononuclear e sua presença causa uma supressão específica e reversível da imunidade mediada por células, o que permite a multiplicação e disseminação incontrolada do parasito.

Apenas uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve sinais e sintomas da doença. Após a infecção, caso o indivíduo não desenvolva a doença, observa-se que os exames que pesquisam imunidade celular ou humoral permanecem reativos por longo período; isso requer a presença de antígenos, podendo-se concluir que a *Leishmania* ou alguns de seus antígenos estão presentes no organismo infectado durante longo tempo de sua vida, depois da infecção inicial.

#### **4.5 - Fisiopatologia no Cão**

Diante da infecção da pele, ocorre a disseminação do parasita por todo o corpo com posterior desenvolvimento dos sintomas. Dependendo do sistema imunológico do hospedeiro e das propriedades do parasita, a leishmaniose canina irá se desenvolver de uma forma aguda ou crônica. Dentre os fatores ocorridos, a resposta dos linfócitos T é que exerce a maior influência sobre a infecção. Pelo fato da *Leishmania* ser um parasito intracelular obrigatório, as defesas do hospedeiro são dependentes da atividade dessas células, que se encontram reduzidas durante a infecção. Em contrapartida há a proliferação intensa de linfócitos B e a produção de anticorpos é abundante, no entanto a mesma é deletéria e não protetora. Portanto, o aparecimento dos sintomas vai depender da imunocompetência do animal.

Normalmente, a doença no cão é sistêmica e crônica, entretanto a evolução aguda e grave pode levar o animal ao óbito em poucas semanas. Em alguns cães a doença pode permanecer latente, levando inclusive à cura espontânea.

#### **4.6 - Diagnóstico da Leishmaniose Visceral**

O diagnóstico clínico da leishmaniose visceral deve ser suspeitado quando o paciente estiver com febre e esplenomegalia associado ou não à hepatomegalia.

O período clínico da doença é dividido em três estágios, são eles: período inicial,

período de estado e período final.

#### *4.6.1- Período Inicial*

No período inicial caracteriza-se o início da sintomatologia, que na maioria dos casos inclui febre com duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. O paciente encontra-se em bom estado geral e o baço apresenta-se aumentado no máximo em 5 centímetros além do rebordo costal direito. Concomitantemente, os pacientes apresentam uma história de diarreia e tosse diária.

Já o diagnóstico laboratorial apresenta-se através de anemia pouco expressiva (hemoglobina acima de 9g/dl), velocidade de hemossedimentação elevada (>50mm) e as proteínas totais e frações podem estar discretamente alteradas.

No diagnóstico parasitológico, o aspirado de medula óssea e do baço podem mostrar presença de formas amastigotas do parasita.

#### *4.6.2- Período de Estado*

Esse período caracteriza-se por aparecimento de febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. O paciente apresenta-se com um quadro clínico arrastado geralmente com mais de dois meses de evolução, na maioria das vezes associado a comprometimento do estado geral.

O diagnóstico laboratorial evidencia anemia, trombocitopenia, leucopenia com predominância acentuada de células linfomonocitárias e inversão da relação albumina/globulina. As alterações bioquímicas quando presentes incluem elevação dos níveis das aminotransferases (duas a três vezes os valores normais), das bilirrubinas e aumento discreto dos níveis de uréia e creatinina.

No diagnóstico parasitológico as formas amastigotas do parasita são demonstráveis em esfregaço de aspirado de medula óssea, baço, fígado e linfonodos.

#### *4.6.3- Período Final*

O período final ocorre quando não foi feito o tratamento correto dos períodos anteriores e/ou quando não houve diagnóstico. Dessa forma, a doença evolui com maior comprometimento dos órgãos, causando uma queda no estado geral do doente e a febre torna-se contínua. Além disso, ocorre a desnutrição, hemorragias, edema dos membros inferiores, ascite e icterícias.

Nesses pacientes há uma grande prevalência de morte, devido à infecção bacteriana (otite média aguda, piodermites, infecções dos tratos urinário e respiratório) e/ou sangramentos (secundárias à plaquetopenia sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais comumente encontradas).

## 5 | A RELAÇÃO DA DOENÇA COM O DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO

Devido o crescimento urbano e o extermínio das matas, local onde se encontrava o vetor da Leishmaniose Visceral, os mesmos deslocaram-se para as cidades. Diante disso, a maioria delas devido a rápida aglomeração de povos não foram planejadas de forma eficaz, ou seja, não tiveram planejamento socioeconômico para atender a alta demanda populacional. Atualmente sabe-se que as grandes cidades e capitais do país encontram-se com muitos bairros com a inexistência de saneamento básico e cobertura dos lixos. Esse fato, juntamente com o clima favorável do país e a quantidade de mata, ainda existente, contribuem para que o Brasil seja um país com alta incidência da doença.

Além disso, devido ao fato da Leishmaniose ser uma doença de notificação compulsória, sabe-se que o desenvolvimento de tratamento para a mesma depende do número de notificações nas regiões do país, ou seja, se o número de notificações for baixo o desenvolvimento de pesquisas com o objetivo de sanar a doença ou diminuir o número dessas não será feito. Dessa maneira, o desenvolvimento econômico também não estará contribuindo para sua erradicação.

## 6 | RESULTADOS E CORRELAÇÃO DE DADOS

Diante da situação econômica do país, do alto desenvolvimento urbano das cidades mato-grossenses e do clima favorável do estado fomos estimulados a pesquisar a relação dos dados epidemiológicos da Leishmaniose Visceral com o desenvolvimento urbano .

A respeito disso, pudemos verificar que dentre os anos de 2012 a 2016 no estado o número de notificações diminuíram significativamente em 60%. Esse fato pode ser relacionado com a subnotificação dos casos clínicos da doença, visto que o clima no estado continua quente e úmido, e com grande quantidade de chuvas concentradas no 1º semestre.

Além disso, foi notório a incidência de casos em homens na faixa etária de 20-34 anos. O fato ocorre devido aos homens estarem expostos ao ambiente propício do vetor, ou seja, dentro das matas, ou em contato com animais infectados, através de seus trabalhos, que muitas vezes é fora de casa.

Também, dentre as análises foi possível admitir maior incidência nas maiores cidades do estado, ou seja Cuiabá, a capital, e Várzea Grande, cidade ao lado. Diante disso, pode-se correlacionar vários fatores associados, dentre eles, a existência de um rio banhando as duas cidades, o clima quente e úmido, grande quantidade de terrenos baldios espalhados pela cidade e a baixa de cobertura sanitária na periferia das cidades, que por sinal abrigam aproximadamente 750 mil pessoas, sendo grande parte nas áreas mais carentes de instrução e rede de esgoto.

Evidenciou-se também que devido ao decréscimo de notificações o número de

tratamento ao longo dos anos diminuíram. Esse fato está correlacionado com o não desenvolvimento de pesquisas farmacológicas para uma doença que ,na teoria, devido ao baixo índice de doentes, já está quase “erradicada”

## 7 | GRÁFICOS

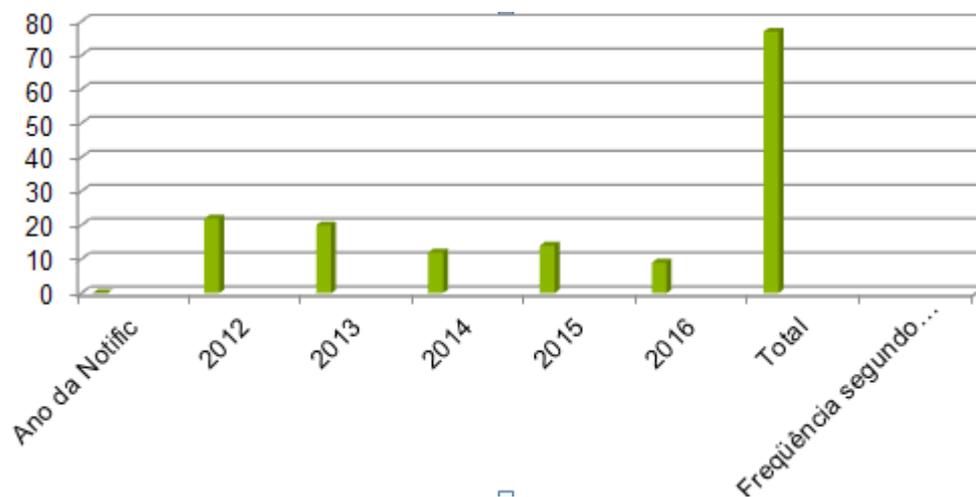


Gráfico 1 – Frequência de notificações segundo anos

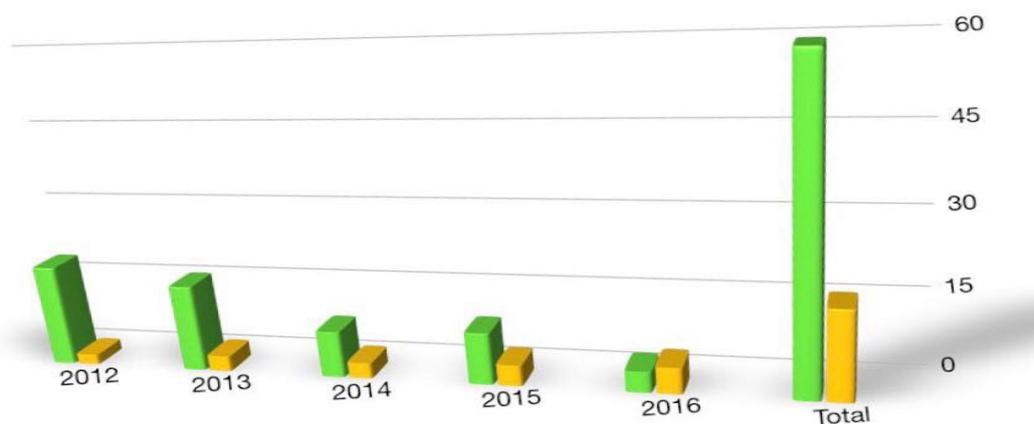


Gráfico 2 - Frequência de notificações segundo sexo e ano

**Legenda:**

Amarelo: Mulheres

Verde: Homens

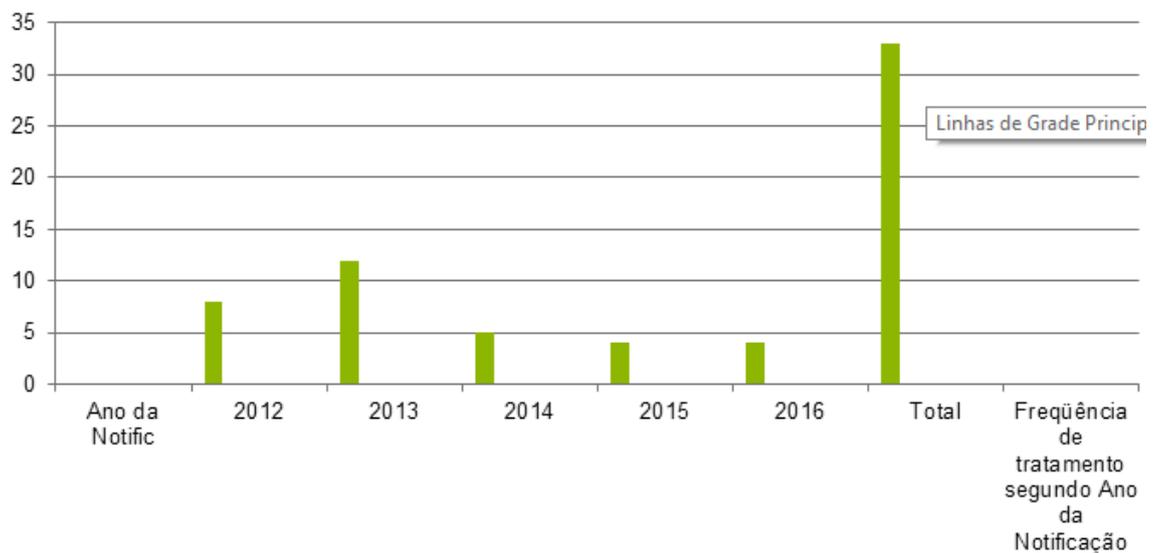


Gráfico 3 – Frequência de notificações segundo ano e realização de tratamento

## 8 | CONCLUSÃO

Indubitavelmente a Leishmaniose Visceral é uma doença grave e que acomete várias pessoas ao longo dos anos no Brasil. No entanto, diante das análises dos dados e as correlações a respeito da doença sabe-se que está havendo problemas para a erradicação dela. A respeito disso, no estado do Mato Grosso, devido ao baixo número de notificações anuais desconfia-se da subnotificação, esse fato ocorre devido o estado ser ambiente propício para a instalação do vetor (quente, úmido e com muita mata), ter poucas áreas com cobertura sanitária de qualidade, alto índice de manejo do solo (população nas matas), possuir algumas tribos indígenas e cachorros nas mesmas. Essas subnotificações geram grande problema, visto que o governo não investe no tratamento adequado para a doença naquele local porque o mesmo tem poucos casos confirmados.

Diante disso, é necessário haver uma reforma na saúde com finalidade de instruir os médicos a respeito da importância das notificações compulsórias, além disso, lembra-los através de seminários e/ou palestras dos sinais de risco para a doença, faixa etária e o sexo mais acometido. Também, é necessário haver uma instrução populacional a fim de esclarece-los sobre a doença e como a mesma se cursa e por fim, é necessário que tenha uma ampliação da cobertura sanitária nas cidades brasileiras, visto que o vetor também se encontra nesses ambientes.

## REFERÊNCIAS

MINISTÉRIO DA SAUDE. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília: Editora MS, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção. Vigilância em saúde: zoonoses**. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Silva MV. **Leishmanioses**. Ver. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba.

## LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DAS ESPÉCIES DE LEISHMANIA PREVALENTES NA REGIÃO DE SAÚDE DE PORTO NACIONAL - TOCANTINS, BRASIL, 2011-2015

### **Joandson dos Santos Souza**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Faculdade de Medicina  
Porto Nacional – Tocantins

### **Daniilo Carvalho Guimarães**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Faculdade de Medicina  
Porto Nacional – Tocantins

### **Bruna Silva Resende**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Faculdade de Medicina  
Porto Nacional – Tocantins

### **Cálita Pollyanna Marques**

Universidade Federal de Goiás, Departamento de  
Biologia  
Goiânia – Goiás

### **Miriam Leandro Dorta**

Universidade Federal de Goiás, Departamento de  
Imunologia e Microbiologia  
Goiânia – Goiás

### **Carina Scolari Gosch**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Departamento de Microbiologia, Imunologia e  
Parasitologia  
Porto Nacional – Tocantins

Objetivou-se determinar o perfil epidemiológico e identificar a espécie de leishmania mais prevalente na Região de Saúde de Porto Nacional – Tocantins. Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo com base nos dados notificados e cadastrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2011 a 2015. Para a caracterização molecular da leishmania foi aplicada a técnica PCR-RFLP utilizando amostras provenientes da extração de DNA de lâminas positivas de exame parasitológico direto do raspado da lesão. Foram notificados 182 casos de LTA na região de saúde de Porto Nacional-TO, que é composta por 13 municípios. Houve predominância de casos em indivíduos habitantes da área urbana, do sexo masculino, de raça parda, baixa escolaridade e faixa etária entre 20 e 59 anos. A forma clínica predominante foi a cutânea, sendo diagnosticada principalmente por método laboratorial. A terapia convencional, Antimonial Pentavalente, para tratamento apresenta eficácia na resolução da afecção. A espécie de leishmania prevalente na região foi a *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Caracterizar a espécie de *Leishmania spp.* em um âmbito regional é fundamental para traçar metas e condutas de controle e prevenção apropriadas, minimizando o número de casos e os quadros de resistência ao tratamento, recidivas e evolução para a forma mucosa visto

**RESUMO:** A leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma zoonose de afecção comum em regiões tropicais e subtropicais, causada por várias espécies de leishmania.

que algumas espécies apresentam respostas diferentes ao esquema terapêutico convencional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Úlcera de Bauru. Doenças Tropicais Negligenciadas. Dermatopatias parasitárias.

**ABSTRACT:** American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) is a zoonosis of common affection in tropical and subtropical regions, caused by several species of leishmania. The objective was to determine the epidemiological profile and to identify the most prevalent species of leishmania in the Health Region of Porto Nacional - Tocantins. A retrospective and descriptive study was carried out based on the data reported and registered in the Notification of Injury Information System (SINAN), from 2011 to 2015. For the molecular characterization of leishmania the PCR-RFLP technique was applied using samples from DNA extraction from positive parasites directly from the scraping of the lesion. 182 cases of LTA were reported in the health area of Porto Nacional-TO, which is composed of 13 municipalities. There was a predominance of cases in urban dwellers, male, brown, low schooling and age group between 20 and 59 years old. The predominant clinical form was cutaneous, being diagnosed mainly by laboratory method. Conventional therapy, Pentavalent Antimony, for treatment has efficacy in the resolution of the condition. The species of leishmania prevalent in the region was *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Characterizing the species of *Leishmania spp.* at a regional level is fundamental to establish proper control and prevention goals and conducts, minimizing the number of cases and the resistance to treatment, relapse and evolution to the mucosal form, since some species present different responses to the conventional therapeutic scheme.

**KEYWORDS:** Bauru ulcer. Neglected Diseases. Parasitic Skin Diseases.

## 1 | INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma dermatopatia parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania sp.* A doença está entre as dez endemias mundiais emergentes e corresponde a uma das seis doenças infecto-parasitárias mais prevalentes do planeta, sendo considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Em média, a OMS avalia que a cada ano, 350 milhões de indivíduos estão sujeitos a contrair a enfermidade. No Brasil, aproximadamente 35 mil casos novos são notificados por ano (NEGRÃO; FERREIRA, 2014; BRASIL, 2010a; BENTES, 2015).

No ano de 2003 foi confirmada a autoctonia da LTA em todas as unidades federadas do país (BRASIL, 2010). As regiões Norte e Nordeste contribuem com os maiores números de casos de LTA no Brasil, 43% e 35% do total de casos notificados no ano de 2012, respectivamente. No Tocantins a taxa de incidência de LTA em 2012 foi de 31,18 casos por 100.000 habitantes, bem acima da taxa nacional de 11,86 casos por

100.000 habitantes (BRASIL, 2012). A região central do estado, onde se localizam as regionais de Saúde dos municípios de Palmas, Porto Nacional e Paraíso do Tocantins concentram o maior número de casos notificados, sendo estes, responsáveis por mais de 60% dos casos registrados em 2002 (TOCANTINS-SESAU, 2004).

Clinicamente a LTA corresponde ao quadro com lesões que atingem o tecido cutâneo e/ou mucosas. Normalmente a incidência está associada principalmente a áreas com precárias condições sócio-econômicas e com baixos níveis de infraestrutura médica-sanitária (GONTIJO; CARVALHO, 2003; VALE; FURTADO, 2005).

Devido à grande extensão territorial do país e a presença de áreas geográficas de características particulares, a epidemiologia da infecção pode apresentar-se diferente em determinadas regiões do Brasil. Esse fato representa um desafio para os programas nacionais de combate da doença. Assim, a caracterização do perfil epidemiológico de cada região endêmica é necessária para o estabelecimento de estratégias específicas de prevenção e controle da LTA adaptadas as diferentes realidades de cada localidade, bem como a identificação do agente etiológico para instituição de esquemas terapêuticos mais eficientes às espécies vigentes em cada região, minimizando os quadros de resistência ao tratamento, recidivas e evolução para a forma mucosa.

Dessa forma, o trabalho tem como objetivo traçar o perfil epidemiológico da LTA e a identificar a espécie de leishmania prevalente na microrregião de Saúde de Porto Nacional.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

A região de Saúde de Porto Nacional apresenta uma área de 36.565,08Km<sup>2</sup> e população estimada de 108.992 habitantes em 2014 (IBGE, 2015). É constituída por 13 municípios: Brejinho de Nazaré, Chapada da Natividade, Fátima, Ipueiras, Mateiros, Monte do Carmo, Natividade, Oliveira de Fátima, Pindorama do Tocantins, Ponte Alta do Tocantins, Porto Nacional, Santa Rosa do Tocantins e Silvanópolis, localizados na região centro-sul do estado do Tocantins, Norte do Brasil (Figura 1).

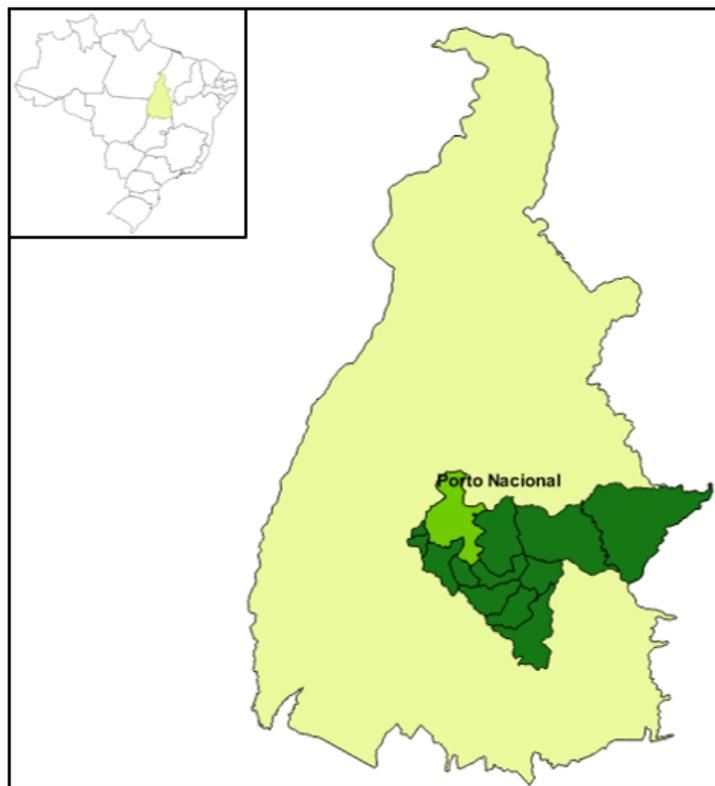


Figura 1: Localização geográfica dos municípios que compõem a região de Saúde de Porto Nacional, Tocantins, Brasil. Fonte: Construído no software QGIS versão 2.8.1, com base em *shapes* extraídos de Brasil (2015).

Os dados epidemiológicos são constituídos por todos os casos de LTA em humanos, diagnosticados e notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), referentes à microrregião de Porto Nacional – TO, no período de 2011 a 2015. Os dados oficiais de notificação foram concedidos pelo departamento de Assessoria Técnica das Leishmanioses SVPPS/DVEDVZ/GDVZ da Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins (SESAU-TO). As variáveis utilizadas foram: sexo, idade, escolaridade, raça, zona de residência, critério de confirmação, evolução, forma clínica, tipo de entrada, ocupação, droga inicial administrada.

Para a identificação da espécie de leishmania foram utilizadas 66 lâminas positivas de raspado de lesão de pacientes que realizaram Exame Parasitológico Direto (EPD) para diagnóstico de LTA, cedidas pelo Departamento de Combate a Endemias da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Nacional.

A extração de DNA das lâminas foi realizada utilizando o protocolo do kit comercial de extração *Illustra™ blood genomic Prep Mini Spin* (GE Healthcare, UK Limited, Buckinghamshire, Código: 28-9042-64), conforme instruções do fabricante.

As amostras de DNA foram detectadas e caracterizadas quanto ao subgênero e espécie usando a técnica molecular da reação em cadeia da polimerase, seguida da digestão de fragmentos específicos (PCR-RFLP). Foi amplificada a região conservada dos minicírculos de kDNA de leishmania, utilizando iniciadores desenhados por Passos et al. (1996). Os produtos de amplificação foram visualizados em gel de poliacrilamida

a 8% corado pela prata. Quando observado um fragmento de 120 pb identifica-se presença de espécies de leishmania do subgênero *Viannia* (*L. (Viannia)*) e a visualização de fragmentos de 116 pb identifica-se a espécie *L. (Leishmania) amazonensis*, segundo descrito por Volpini et al. (2004). Para confirmação da espécie faz-se a digestão dos produtos da PCR com a endonuclease *Hae III*, enzima de restrição, que possui sítio de restrição específico para espécies *L. (Viannia) brazilienses*, e o fragmento de 120 pb é clivado em dois fragmentos: um de 80 e outro de 40 pb. O fragmento de 116 pb de *L. (L.) amazonensis* não é clivado por esta enzima. Os produtos gerados foram visualizados em gel de poliacrilamida a 15% e corados pela prata, segundo descrito por Volpini et al. (2004).

Foi realizada a análise do banco de dados dos registros contidos nas fichas de investigação Leishmaniose Tegumentar Americana do SINAN – TO. Os dados foram dispostos estatisticamente em frequência absoluta e relativa, utilizando-se do Microsoft Office Excel® versão 2007, os valores encontrados foram apresentados em tabelas e gráficos possibilitando melhor visualização para sua avaliação.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-GO sob o nº 35963214.6.0000.5078.

### 3 | RESULTADOS

A microrregião de Porto Nacional – TO notificou um total de 182 casos de LTA ao SINAN no período de 2011 a 2015, que corresponde a 12,7% de todos os casos notificados no estado neste período. Os municípios com maiores registros de casos de LTA foram: Ponte Alta do Tocantins, 53 casos; Monte do Carmo, 43 casos e Porto Nacional, 39 casos (Figura 2). O ano com maior frequência de notificação da doença foi o de 2014 (Figura 3).

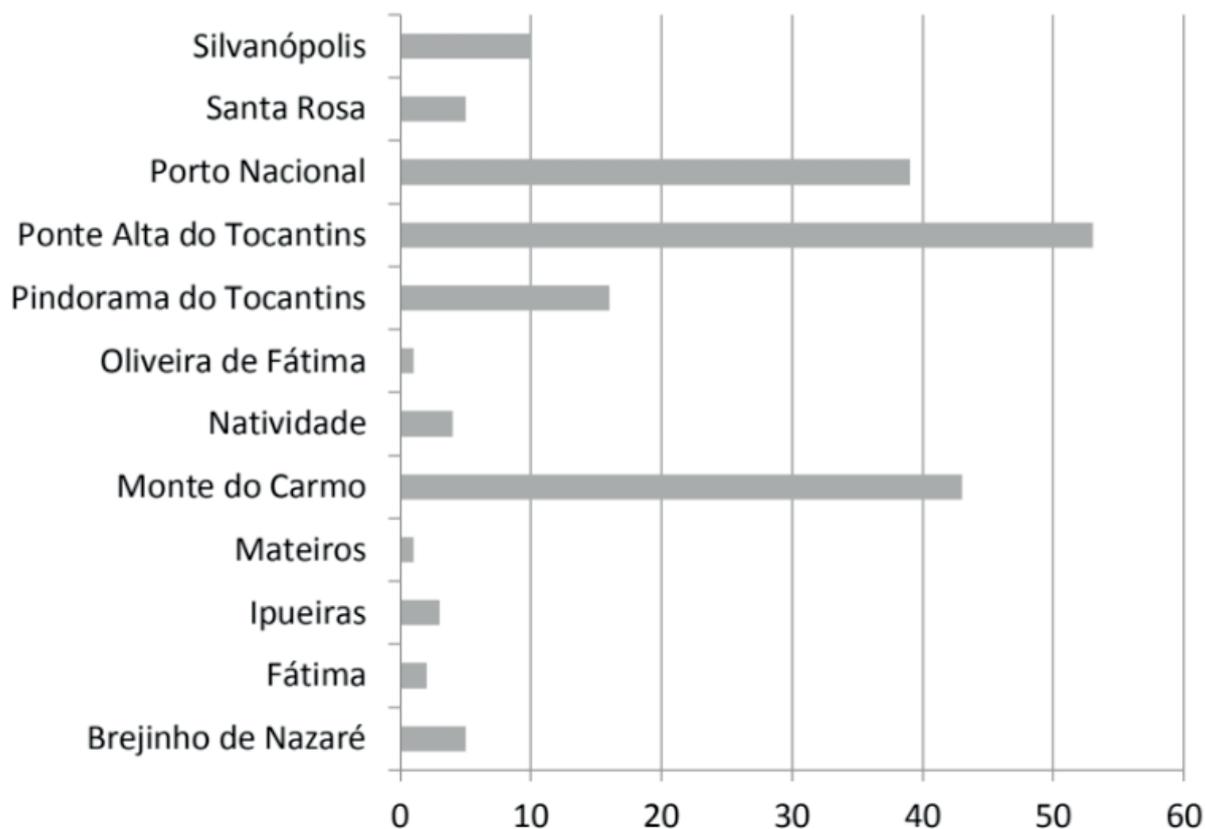


Figura 2: Frequência de notificações de LTA nos municípios que compõem a região de Saúde de Porto Nacional, Tocantins, Brasil.

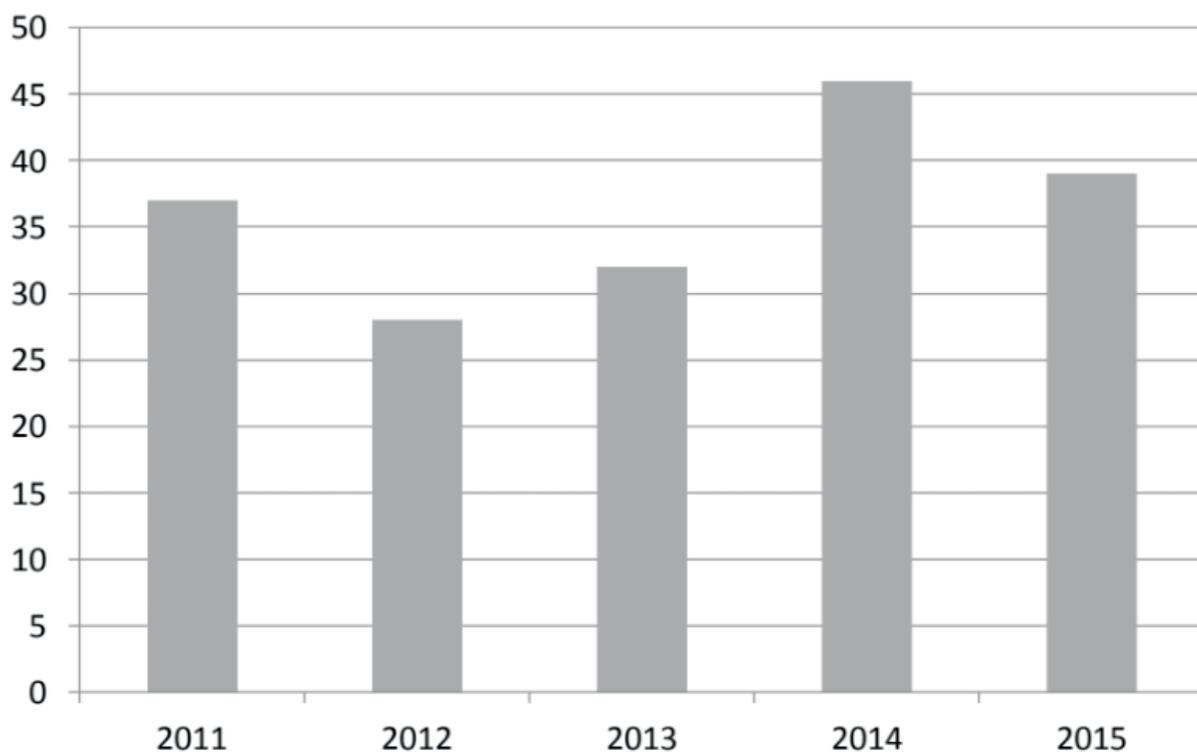


Figura 3: Frequência de notificações de LTA, período de 2011 a 2014, na região de Saúde de Porto Nacional, Tocantins, Brasil.

As características sócio-demográficas dos casos notificados (Tabela 1) revelaram que a predominância dos casos ocorre em indivíduos: do sexo masculino (78%); faixa

etária entre 20 e 59 anos (67,2%); raça parda (67,6%); baixa escolaridade (52,8%); residentes em zona urbana (53,8%).

CARACTERÍSTICAS	TOTAL	
	n	%
<b>Faixa Etária</b>		
<1 ano	01	0,5
1-19 anos	34	18,6
20-39 anos	64	35,2
40-59 anos	58	32,0
>60 anos	25	13,7
TOTAL	182	100
<b>Sexo</b>		
Masculino	142	78,0
Feminino	40	22,0
TOTAL	182	100
<b>Raça</b>		
Branca	22	12,1
Preta	32	17,6
Amarela	01	0,5
Parda	123	67,6
Indígena	02	1,1
Ignorado/Branco	02	1,1
TOTAL	182	100
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto	05	2,7
Ensino Fundamental Incompleto	32	17,6
Ensino Fundamental Completo	18	9,9
Ensino Médio Incompleto	41	22,6
Ensino Médio Completo	18	9,9
Ensino Superior Incompleto	01	0,5
Ensino Superior Completo	02	1,1
Ignorado/Branco	59	32,4
Não se Aplica	06	3,3
TOTAL	182	100
<b>Zona de Residência</b>		
Rural	80	44
Urbana	98	53,8
Ignorado/Branco	04	2,2
TOTAL	182	100

Tabela 1: Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos casos de LTA notificados ao SINAN na região de saúde de Porto Nacional - Tocantins, Brasil, no período de 2011 a 2015.

A classificação da doença e as características clínicas, diagnósticas, terapêuticas e evolução dos casos foram avaliados (Tabela 2). O principal tipo de entrada dos casos de LTA foi classificado como novos em 90,6% das notificações, sendo estes

casos confirmados principalmente por exames laboratoriais (76,4%) e a forma clínica predominante foi a cutânea em 95% dos casos. Setenta por cento dos pacientes foram tratados com a droga de primeira escolha preconizada pelo Ministério da Saúde, Antimonial Pentavalente, e o percentual de cura foi de 83%.

CARACTERÍSTICAS	TOTAL	
	n	%
<b>Tipo de Entrada</b>		
Caso novo	165	90,6
Recidiva	07	3,9
Ignorado/Branco	10	5,5
TOTAL	182	100
<b>Critério de confirmação</b>		
Laboratorial	139	76,4
Clínico-epidemiológico	43	23,6
TOTAL	182	100
<b>Forma Clínica</b>		
Cutânea	173	95
Mucosa	09	05
TOTAL	182	100
<b>Evolução</b>		
Cura	151	83
Abandono	06	3,3
Óbito por LTA	01	0,5
Óbito por outra causa	00	00
Transferência	00	00
Mudança de diagnóstico	04	2,2
Ignorado/Branco	20	11
TOTAL	182	100

Tabela 2: Caracterização clínica, diagnóstica, terapêutica e evolução dos casos de LTA notificados ao SINAN na região de saúde de Porto Nacional - Tocantins, Brasil, no período de 2011 a 2015.

Foi realizada a técnica molecular da PCR-RFLP para a identificação da espécie de leishmania em 66 lâminas positivas de EPD, provenientes de pacientes de seis municípios com maior número de casos notificados na região (Ponte Alta; Monte do Carmo, Porto Nacional; Pindorama e Santa Rosa), em 59 lâminas (90%) foi identificado à espécie *L. (V.) braziliensis* e em 7 lâminas (10%), a espécie *L. (L.) amazonensis* (Figura 4).

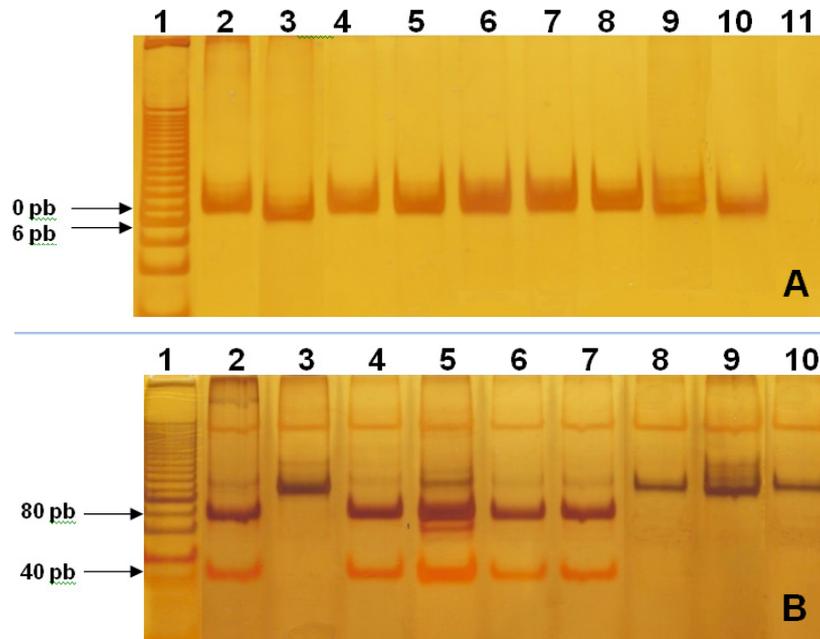


Figura 4: Caracterização molecular das espécies de leishmania por PCR-RFLP. Em A: produto da PCR, B: produto da PCR após digestão por *HAE III*. Em A1 e B1: padrão de peso molecular de 25 pb; em A2 e B2: *L. (V.) braziliensis* MHOM/BR/1975/M2903, referência da OMS; em A3 e B3: *L. (L.) amazonensis* IFA/BR/1967/PH8, referência da OMS; em A4-A10 e B4-B10: Amostras; em A11, controle negativo da PCR.

#### 4 | DISCUSSÃO

Nosso estudo revela que a região de Porto Nacional apresenta características sócio-demográficas da LTA semelhantes àquelas descritas em outros estudos que demonstram maior endemicidade em homens e indivíduos entre 20 e 60 anos, pardos, baixa escolaridade, que residem na zona urbana (SAMPAIO et al., 2009; NASCIMENTO et al., 2011; GRAZIANI et al., 2013), diferente daqueles onde a LTA continua apresentando-se endêmica com maior frequência em pessoas que residem em área rural ou que exercem atividade profissional ligada ao campo, como agricultura ou pecuária. (NAME et al., 2005; FRANÇA et al., 2009; OLIART-GUZMÁN et al., 2013; FIGUEIRA et al., 2014).

Nas últimas décadas, estudos epidemiológicos têm sugerido mudanças no comportamento epidemiológico da LTA no Brasil. Inicialmente se restringia às regiões florestais, tendo animais silvestres como reservatórios e os homens eram acidentalmente infectados quando eventualmente penetravam na mata. Progressivamente tem sido observados cada vez mais casos de LTA em zonas rurais já praticamente desmatadas, em áreas de colonização antiga, regiões peri-urbanas e até mesmo em centros urbanos, estando a doença relacionada à adaptação dos parasitas e vetores as alterações ambientais e aos animais domésticos como novos reservatórios (VALE; FURTADO, 2005).

Assim, o que se observa é a coexistência de diferentes perfis epidemiológicos, expressos pela manutenção endêmica de casos oriundos dos focos antigos ou áreas

próximas a eles, e pelo aparecimento de surtos epidêmicos associados a fatores decorrentes do surgimento de atividades econômicas como garimpos, expansão de fronteiras agrícolas e extrativismo, assentamento de trabalhadores sem terra, em condições ambientais altamente favoráveis à transmissão da doença (BRASIL, 2010).

O predomínio de casos de LTA na zona urbana da região de Porto Nacional indica a existência de condições favoráveis ao desenvolvimento do ciclo biológico das leishmanias em ambiente de colonização antiga, além do rural. Este fato é reforçado pelo número de casos urbanos notificados em mulheres (9,3%), em menores de 20 anos (9,3%), maiores de 60 anos (5,5%) e pelo fato de 40% dos casos urbanos não terem sido relacionadas à doença ligada ao trabalho, mesmo quando se tratava de homens entre 20 e 59 anos (24%). No entanto, não se pode excluir a possibilidade desses indivíduos, exercerem atividades de turismo ou lazer, como: pesca, caça, acampamentos, banho em lagos e rios, que os expõem a ambientes propícios ao modo de transmissão classicamente atribuído a infecção.

França et al. (2009) classificou a apresentação da doença em três perfis epidemiológicos: 1) LTA puramente silvestre: surtos epidêmicos associados à derrubada das matas e exploração desordenada das florestas; 2) LTA silvestre modificado (rural): surtos sazonais, em áreas com focos residuais de mata primária, na interface da área peridomiciliar e nas áreas de mata, relacionada com agricultura e estando ligada às flutuações da densidade populacional dos flebotomíneos; e 3) LTA peri-urbana e urbana: ocorre de forma endemoepidêmica, endodomiciliar ou peridomiciliar, em áreas de colonização antiga, onde há suspeita da participação de animais domesticados como reservatórios.

A região de Porto Nacional, assim como outras regiões do Brasil, apresenta perfil epidemiológico misto. Foi identificado ciclo de transmissão da LTA no ambiente rural: em indivíduos que residem ou que desenvolvem atividade ligada ao campo, destes casos, 56% são de homens na faixa etária de 20 a 59 anos; e ciclo de transmissão peri-urbano e urbano: em indivíduos de ambos os sexos e diferentes faixas etárias, sem expressão de padrão profissional ligado a doença. Isso mostra uma alteração no padrão de transmissão da doença por mudanças nos hábitos do mosquito vetor, que passou a ser encontrado também no ambiente peridomiciliar e intradomiciliar (CENEPI, 2004; SILVA et al., 2007).

O método para confirmação do diagnóstico da LTA empregado mais comumente foi o critério laboratorial (76,4%), principalmente pela utilização do raspado de lesão e realização do EPD (65%), seguido da intradermoreação de Montenegro (IDRM) e histopatológico. Embora esses testes sejam reconhecidos e de baixo custo operacional, em particular, a IDRM e o EPD, 19,2% não realizaram nenhum exame para confirmação da suspeita clínica, sendo classificado exclusivamente por critérios clínico-epidemiológicos, 23,6% dos casos suspeitos, o que é aceitável, uma vez que este método leva em consideração as características das lesões e se o paciente é oriundo de região endêmica. Todavia, uma associação entre os aspectos epidemiológico,

clínico e laboratorial seria o ideal para o diagnóstico da LTA e minimização de falhas na detecção de novos casos e mudança de diagnóstico (GRAZIANI et al., 2013).

Em nosso trabalho, verificamos mudança de diagnóstico em 4 casos (9%), dos que foram classificados exclusivamente pela forma clínico-epidemiológica. Isso demonstra claramente que a não-utilização dos recursos laboratoriais existentes, expõe o paciente a um risco desnecessário, visto que a terapia com antimoniais pentavalente tem uma série de efeitos colaterais, alguns dos quais graves, como arritmias cardíacas (NUNES et al., 2008).

A forma clínica foi predominantemente cutânea (95%), e raramente mucosa (09 casos; 5%), estando de acordo com dados do Ministério da Saúde que também estima, que apenas de 3 a 5% dos casos de lesão cutânea desenvolvam lesão mucosa (BRASIL, 2010a).

O percentual de cura de todos os casos notificados (182) quando analisado de maneira global foi de 83% (151), compatível ao que é encontrado em outros trabalhos (AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 2002; NAME et al., 2005; PELISSARI et al., 2011). Todavia, se levar em consideração somente os casos confirmados (- 4 com mudança de diagnóstico), tratados (- 6 abandono) e já encerrados (- 20 sem desfecho), tem-se 151 casos e conseqüentemente, 100% de cura clínica após tratamento e apenas 3,9% de recidiva, revelando que o esquema padrão de tratamento é eficaz nesta população, visto que a taxa de recidiva está abaixo da média 4,6% (PELISSARI et al., 2011).

A caracterização molecular utilizando lâminas de EPD positivas identificou que em 90% das amostras a espécie de *Leishmania* mais prevalente na região é a *L. (V.) braziliensis* e em 10% das amostras foram identificadas a espécie *L. (L.) amazonensis*. Esse achado corrobora com os dados de Andrade Filho et al. (2001) que identificou que a espécie de flebotomíneo predominante no ambiente peridomiciliar na região de Porto Nacional é *Lutzomyia whitmani*, uma das principais espécies incriminadas pela transmissão da *L. (V.) braziliensis*. No Brasil, *L. (V.) braziliensis* é a espécie mais amplamente distribuída pelo país associada às manifestações cutâneas e mucosas da LTA, (BRASIL, 2010a).

A observação de um considerável percentual de casos Brancos/Ignorados (11%) quanto a evolução da doença ou tipo de entrada (5,5%) é um fator limitante ao estudo e revela a necessidade de uma melhor qualificação dos profissionais do serviço de saúde que fazem o preenchimento das fichas de notificação, a fim de, diminuir as inconsistências de dados e conseqüentemente melhorar o sistema de informação (SINAN).

## 5 | CONCLUSÃO

Conhecer a população afetada pela LTA em nosso País é importante para

que medidas eficazes de controle da doença sejam estabelecidas. As diferenças na morbidade, resposta ao tratamento e prognóstico, relacionados às espécies de *Leishmania*, evidenciam a necessidade da caracterização do parasito prevalente em diferentes regiões do Brasil que apresentam características epidemiológicas distintas.

## 6 | AGRADECIMENTOS

À Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins pela autorização e fornecimento dos dados de notificação. Aos responsáveis pelo Serviço de Combate às Endemias de Porto Nacional -TO por fornecer as lâminas de raspado de lesão para exame direto.

## 7 | FINANCIAMENTO

Este estudo foi custeado pelo projeto de pesquisa “Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana: diagnóstico molecular das espécies de leishmanias incidentes nas populações tocantinenses”, financiado pelo CNPq, no Edital FAPT/PPSUS nº 01/2014, coordenada pela Prof.<sup>a</sup> Dra. Miriam Leandro Dorta, sediado no Centro Universitário UNIRG e o Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos – Porto Nacional (ITPAC-PORTO).

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE FILHO, J. D; VALENTE, M. B; ANDRADE, W. A; BRAZIL, R. P; FALCÃO, A. L. **Flebotomíneos do Estado de Tocantins, Brasil (Diptera: Psychodidae)**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 34, n. 4, p. 323-329, 2001.
- AZEREDO-COUTINHO R. B; MENDONÇA S. C. **An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 35, n. 5, p. 477-81, 2002.
- BENTES, A. A; RODRIGUES, D. E; CARVALHO, E; CARVALHO A. L; CAMPOS, F. A; ROMANELLI, R. M. C. **Leishmaniose tegumentar americana: um desafio diagnóstico na prática pediátrica**. Revista Médica de Minas Gerais, v. 25, p. S83-S87, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Brasília: Ministério da Saúde, 8. Ed, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2. Ed., 2010a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Indicadores de Morbidade: D.2.4 taxa de incidência da leishmaniose tegumentar americana**, 2012.

BRASIL. Departamento Nacional de Infraestrutura e Transporte. **Shapefiles**. Disponível em: <<http://www.dnit.gov.br/mapas-multimodais/shapefiles>>. Acesso em: 31 mar 2015.

CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA (CENEPI). **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

FIGUEIRA, L. P; SOARES F. V; NAIFF M. F; SILVA S. S; ESPIR, T. T; PINHEIRO F. G; FRANCO, A. M. R. **Distribuição de casos de leishmaniose tegumentar no município de Rio Preto da Eva, Amazonas, Brasil**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 43, n. 2, p. 173-181, 2014.

FRANÇA, E. L; MANDADORI, M. N; FRANÇA, J. L; BOTELHO, A. C. F; FERRARI, C. K. B; FRANÇA, A. C. H. **Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Juína, Mato Grosso. Brasil**. Scientia Medica, v. 19, n. 3, p.103-107, 2009.

GONTIJO, B; CARVALHO, M.L.R. **Leishmaniose Tegumentar Americana**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.

GRAZIANI, D; OLIVEIRA, V. A. C; SILVA, R. C. **Estudo das características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana no estado de Goiás, Brasil, 2007-2009**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 42, n. 4, p. 417-424, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. Porto Nacional**. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=171820&search=tocantins|porto-nacional>>. Acesso em: 21 mar. 2015.

NAME, R. Q; BORGES, K. T; NOGUEIRA, L. S. C; SAMPAIO, J. H. D; TAUIL, P. L; SAMPAIO, R. N. R. **Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 80, n. 3, p. 249-255, 2005.

NASCIMENTO, A. P. C; ALVES, J. B; CARDOSO, V. S. M. M; BRITO, W. I. **Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Primavera do Leste, Mato Grosso, MT, Brasil**. Saúde Coletiva, v. 8, n. 53, p. 210-214, 2011.

NEGRÃO, G. N; FERREIRA, M. E. M. C. **Considerações sobre a leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro**. Revista Percurso – NEMO, v. 6, n. 1, p. 147-168, 2014.

NUNES, M. S; CAVASINI, C. E; SILVA, N. S; GALATI, E. A. B. **Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar e descrição das populações de flebotômíneos no município de Acrelândia, Acre. Brasil**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 11, n. 2, p. 241-51, 2008.

OLIART-GUZMÁN, H; MARTINS, A. C; MANTOVANI, S. A. S; BRAÑA, A. M; DELFINO, B. M; PEREIRA, T. M; SANTOS, A. P; FILGUEIRA JÚNIOR, J. A; CASTELO BRANCO, F. L; CAMPOS, R. G; OLIVEIRA, C. S. M; MUNIZ, P. T; SILVA-NUNES, M. **Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana na fronteira amazônica: estudo retrospectivo em Assis Brasil, Acre**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 42, n. 2, p. 187-200, 2013.

PASSOS, V. M.; LASMAR, E. B.; GONTIJO, C. M.; FERNANDES, O.; DEGRAVE, W. **Natural infection of a domestic cat (*Felis domesticus*) with *Leishmania (Viannia)* in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 91, n. 1, p. 19-20, 1996.

PELLISSARI, D. M.; CHECINEL, M. P; SOUSA-GOMES, M. L. **Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil**. Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde, v.

20, n. 1, p. 107-110, 2011.

SAMPAIO, R. N. R; GONÇALVES, M. C; LEITE, V. A; FRANÇA, B. V; SANTOS, G; CARVALHO M. S. L; TAUIL, P. L. **Estudo da transmissão da leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 42, n. 6, p. 686-690, 2009.

SILVA, L; COSTA, H. O; DUPRAT, A. C; BAIRÃO, F; DELLA, N. M. **Granulomatose laríngea. Avaliação e métodos diagnósticos e terapêuticos em 24 casos.** Acta Otorrinolaringologia, v. 25, n. 1, p. 16-23, 2007.

TOCANTINS. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE (SESAU). **Plano Estadual para o fortalecimento das ações de monitoramento e avaliação da atenção básica no Estado do Tocantins**, 2004. Disponível em:

<[http://www.atencaoprimaria.to.gov.br/downloads/familia\\_formularios/Plano\\_de\\_Monitoramento.pdf](http://www.atencaoprimaria.to.gov.br/downloads/familia_formularios/Plano_de_Monitoramento.pdf)>. Acesso em: 14 mar 2015.

VALE, E. C. S; FURTADO, T. **Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 80, n. 4, p.421-428, 2005.

VOLPINI, A. C; PASSOS, V. M. A; OLIVEIRA, G. C; ROMANHA, A. J. **PCR-RFLP to identify *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (Leishmania) amazonensis* causing american cutaneous leishmaniasis.** Acta Tropica, v. 90, n. 1, p. 31-37, 2004.

## AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM RELAÇÃO A LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA EM MONTES CLAROS-MG

### **Jefferson Oliveira Silva**

Universidade Estadual de Montes Claros, curso de Medicina

Montes Claros – Minas Gerais

### **Anna Clara A. Silveira**

Universidade Estadual de Montes Claros, curso de Ciências Biológicas - Bacharelado

Montes Claros – Minas Gerais

### **Fernando Fialho Pires**

Universidade Estadual de Montes Claros, curso de Ciências Biológicas - Bacharelado

Montes Claros – Minas Gerais

### **Amanda Evellyn Macedo Silva**

Universidade Estadual de Montes Claros, curso de Ciências Biológicas- Licenciatura

Montes Claros – Minas Gerais

### **Fernanda Santana da Silva**

Universidade Estadual de Montes Claros, Bacharel em Ciências Biológicas - Bacharelado

Montes Claros – Minas Gerais

### **Fabiana da Silva Vieira Matrangolo**

Departamento de Biologia Geral, Universidade Estadual de Montes Claros

Montes Claros – Minas Gerais

**RESUMO:** A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose epidêmica no Brasil, que afeta áreas rurais e periurbanas. Afeta principalmente as pessoas mais pobres e com dificuldade de acesso aos serviços de

saúde. Os cães domésticos são considerados o principal reservatório no perímetro urbano. O objetivo do trabalho foi avaliar a relação entre o número de casos de LV em humanos em relação a localização geográfica e ao uso da coleira Scalubur. O encoleiramento de cães foi realizado em bairros aleatórios da cidade de Montes Claros. Os casos de LV em humanos foram notificados em todos os 12 polos regionais da cidade. O período analisado foi de 2012 a 2015. No Polo 1 houve um maior número de notificações de LV humana, totalizando nove (09) casos. Este polo está numa área de transição vegetativa de Cerrado para Caatinga, nele não houve o encoleiramento de cães, além de ser uma região de baixa renda. O Polo 12, onde houve encoleiramento em 60% dos bairros, foi o segundo com maior número de notificações, sete (07) no total e está situado entre vegetação de Cerrado e o lixão da cidade. Não foi possível estabelecer uma relação entre o encoleiramento de cães e o número de casos de LV em humanos. Tendo em vista que ambos os polos se encontram em regiões periurbanas e apresentam características sociodemográficas em comum, acredita-se que tais fatores podem estar contribuindo diretamente para que o número de casos de LV notificados seja maior que em outras regiões da cidade.

**PALAVRAS-CHAVES:** Calazar, reservatório doméstico, regiões periurbanas.

**ABSTRACT:** Visceral leishmaniasis (VL) is an epidemic zoonosis in Brazil that affects rural and peri-urban areas. It mainly affects the poorest people and those with limited access to health services. Domestic dogs are considered the main reservoir in the urban perimeter. The work was a relation between the number of VL cases in relation to a geographical location and the use of the Scalibur collar. Disk clipping was performed in random neighborhoods of the city of Montes Claros. The cases of VL in humans were reported in all 12 regional poles of the city. The period analyzed was from 2012 to 2015. There were no more reports of human VL, totaling nine (09) cases. This pole is in a vegetative transition area from the Cerrado to the Caatinga, the incidence was not of dog grooming, besides being a low income region. Polo 12, where there was settlement in 60% of the districts, was the second largest number of notifications, seven (07) in total and is located between the vegetation of the Cerrado and the city dump. It was not possible to establish a relationship between case-packing and the number of cases of VL in humans. To have in view that both poles are found in periurban regions and in sociodemographic features in common, it is believed that such factors are being directly contributing to the fact that the number of cases of LV reported is greater than in other regions of the city.

**KEYWORDS:** Calazar, domestic reservoir, periurban regions.

## REFERÊNCIAS

- 1) ALVARENGA, D. G. D. **Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 43, n. 2, p194-197, 2010.
- 2- GOMES L. M. X. et al. **Características clínicas e epidemiológicas da leishmaniose visceral em crianças internadas em um hospital universitário de referência no norte de Minas Gerais, Brasil.** Revista Brasileira de Epidemiologia. 2009; 12(4): 549-55.
- 3) GONTIJO, B. **leishmaniose tegumentar americana.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v36, n1, p 71-80, 2003.
- 4) LIMA, M.V. **Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante o tratamento com antimonial pentavalente.** Anais Brasileiro de Dermatologia, v82, n3, p269-271, 2007.
- 5) MICKALSKY, E. M. **Infecção natural de Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis (Diptera: Psychodidae) por Leishmania infantum chagasi em flebotômios capturados no município de Janaúba, Estado de Minas Gerais, Brasil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v44, n1, p 58-62, 2011.
- 6) Secretaria Municipal de Saúde. **Recomendações para o Manejo Clínico da Leishmaniose Tegumentar e Visceral.** Belo Horizonte; 2007.
- 7) SILVA P. L. N. et al. **Estudo da leishmaniose tegumentar americana na cidade de Montes Claros/MG: aspectos epidemiológico, clínico e terapêutico.** Health Sci Inst. 2014; 32(1): 38-42.
- 8) SOUSA R. G. et al. **Casos de leishmaniose visceral registrados no município de Montes Claros, Estado de Minas Gerais.** Acta Sci. Health Sci. 2008; 30 (2): 155-159.

## AVALIAÇÃO DA IMUNOGENICIDADE DE CÉLULAS DENDRÍTICAS ESTIMULADAS COM PEPTÍDEOS RECOMBINANTES DE *LEISHMANIA VIANNIA BRAZILIENSES*

### **Ailton Alvaro da Silva**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, 50.740-465, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

### **Rafael de Freitas e Silva**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, 50.740-465, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

Universidade de Pernambuco campus Garanhuns, 55294-902, Garanhuns, PE

### **Beatriz Coutinho de Oliveira**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, 50.740-465, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

### **Maria Carolina Accioly Brelaz-de-Castro**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, 50.740-465, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

Universidade Federal de Pernambuco – Centro Acadêmico de Vitória (CAV), Vitória de Santo Antão

### **Luiz Felipe Gomes Rebello Ferreira**

Universidade Federal de Pernambuco campus Recife, Dept. de Ciências Farmacêuticas

### **Marcelo Zaldini Hernandez**

Universidade Federal de Pernambuco campus Recife, Dept. de Ciências Farmacêuticas

### **Oswaldo Pompílio de Melo Neto**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, 50.740-465, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

### **Antônio Mauro Rezende**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, 50.740-465, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

### **Valéria Rêgo Alves Pereira**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, 50.740-465, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

**RESUMO:** As leishmanioses são um grupo de doenças negligenciadas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos pela picada de flebotomíneos infectados. O tratamento utiliza drogas que apresentam algumas limitações, com relatos de resistência dos parasitas. A vacinação, que vem como uma proposta promissora para o controle da doença, deve promover a correta ativação e geração de memória imunológica, e necessita da apresentação de um antígeno ideal por células dendríticas (DCs). Desta forma, o objetivo deste trabalho foi analisar *in vitro*, a imunogenicidade de DCs murinas estimuladas com peptídeos derivados de proteínas de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Para a produção das DCs, foram isoladas células de medula óssea (MO) de camundongos BALB/c. As células foram estimuladas com os peptídeos por 24h e 48h. Após esse período, as células foram marcadas com anticorpos monoclonais: anti-CD11c, anti-CD40, anti-MHC I e anti-MHC II, conjugados à fluorocromos, para análise por citometria de fluxo. Os resultados preliminares das análises demonstraram expressão de todos os marcadores nos intervalos de tempo testados, e é observada uma forte redução na expressão do CD11c, quando comparado ao grupo controle não estimulado. Estes resultados são promissores para futuros estudos de desenvolvimento de uma vacina eficaz no

controle das leishmanioses.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vacina; Leishmaniose; Epítomos peptídicos.

**ABSTRACT:** Leishmaniasis is a group of neglected diseases caused by protozoans of the genus *Leishmania* and transmitted by the bite of infected sandflies. The drugs used for the treatment present some limitations, with reports of resistance of the parasite. Vaccination comes as a promising proposal to control the disease. It should be able to promote a proper activation and generation of immunological memory, requiring the presentation of an ideal antigen by dendritic cells (DCs). In this sense, the objective of this work was to analyze, *in vitro*, the immunogenicity of murine DCs stimulated with peptides derived from *Leishmania (Viannia) braziliensis* proteins. For the production of the DCs, bone marrow (BM) cells were isolated from BALB/c mice. These cells were stimulated with the peptides for 24h and 48h. After this period, the cells were labeled with monoclonal antibodies: anti-CD11c, anti-CD40, anti-MHC I, anti-MHC II, conjugated to fluorochromes, for flow cytometric analysis. Preliminary results have demonstrated expression of all markers at the time intervals which were tested and a strong reduction at the CD11c expression was observed when compared to the non-stimulated control group. These results are promising for future studies regarding the development of an effective vaccine to control the leishmaniasis.

**KEYWORDS:** Vaccine; Leishmaniasis; Peptide epitopes.

## 1 | INTRODUÇÃO

As leishmanioses representam um grupo de doenças tropicais negligenciadas (DTNs) presentes em cerca de 98 países, com relatos de aproximadamente 2 milhões de novos casos de pessoas infectadas por ano (WHO, 2015). Os agentes etiológicos responsáveis por essas doenças são protozoários do gênero *Leishmania* e sua transmissão ocorre no momento em que fêmeas de flebótomos infectadas realizam repasto sanguíneo e injetam os protozoários no hospedeiro vertebrado (MURRAY et al., 2005; WHO, 2015). A leishmaniose pode apresentar as manifestações clínicas tegumentar (LT), mucocutânea (LMC) e a visceral (LV) (CARVALHO et al., 2012).

No tratamento, as drogas de primeira escolha são os antimonialis, , porém, são limitados por serem caros, altamente tóxicos e requerem repetidas doses para atingir a concentração ideal de tratamento (SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2010). Outro fator limitante é a resistência ao tratamento pelo parasita (MEHEUS et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011). Neste contexto, uma vacina segura e eficiente se mostra uma opção de controle viável, uma vez que ela seria capaz de ativar corretamente o sistema imunológico e induzir resposta memória imunológicas adequadas. As células dendríticas (DCs) são as principais apresentadoras de antígenos e sua ativação é espécie específica (GHOSH; BANDYOPADHYAY, 2004). Foi visto que a infecção por *Leishmania (Viannia) braziliensis* (*L. (V.) braziliensis*) está relacionada com a ativação

das DCs e consequente ativação de linfócitos T efetores e a indução de uma resposta imune protetora (VARGAS-INCHAUSTEGUI, D. A.; XIN, L.; SOONG, 2008).

Ademais, frações antigênicas derivadas de outras espécies de *Leishmania* são capazes de induzir a ativação de DCs, estimulando a expressão de moléculas de MHC de classe II e moléculas co-estimulatórias (MASIC et al. 2012).

## 2 I LEISHMANIA: CICLO DE VIDA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Existem pouco mais de 20 espécies de *Leishmania* capazes de causar a doença em humanos (BEAUMIER et al., 2013). Os principais vetores de transmissão do parasita no Velho e Novo Mundo são flebotomíneos do gênero *Phlebotomus* spp. e *Lutzomyia* spp., respectivamente (KILLICK-KENDRICK, 1999). Dentro desse ciclo complexo, também existem as chamadas espécies reservatórios naturais que são importantes no efeito de distribuição da carga parasitária em áreas silvestres.

O parasita pode se apresentar basicamente sob duas fases evolutivas: a promastigota e a amastigota. As formas promastigotas são flageladas, tem alto potencial infectivo e são transmitidas durante a picada do flebotomíneo infectado, onde são regurgitadas (DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012). No hospedeiro, as formas promastigotas após serem fagocitadas, transformam-se em amastigotas. As formas amastigotas se multiplicam através de divisão binária e devido ao grande número de parasitas que podem proliferar no interior das células, provocam o seu rompimento e então são capazes de infectar novas células adjacentes. O ciclo se completa quando o flebotomíneo realiza o repasto sanguíneo, captando células infectadas para o interior de seu trato digestivo, reiniciando o ciclo (WHEELER; GLUENZ; GULL, 2011).

As leishmanioses possuem uma variedade de apresentações clínicas, desde formas tegumentares que podem acometer pele e mucosas, até formas viscerais potencialmente fatais se não tratadas (CARVALHO et al., 2012). Estima-se que ocorram 0,2 – 0,4 milhões de casos de LV e 0,7 – 1,2 milhões de casos de LT (ALVAR et al., 2012), e que provoque de 20 a 30 mil óbitos (WHO, 2015).

A forma cutânea ou tegumentar (LT) das leishmanioses é considerada a forma mais branda da doença e apresenta ampla distribuição em países e territórios do Velho e Novo Mundo (DAVID; CRAFT, 2009). A lesão se manifesta como uma úlcera ou nódulo único próximo ou na região de picada do flebotomíneo podendo se disseminar para áreas diferentes do corpo ou pode ser subclínica, (K. J. GOLLOB, 2008).

A LMC é uma manifestação clínica que causa grandes desfigurações e impactos psicossociais importantes, além dos danos provocados à saúde. A LMC é resultado da destruição crônica e progressiva de tecidos do nariz, boca, oro e naso-faringe e pálpebras. A doença pode progredir afetando a função respiratória e dificultar a nutrição do indivíduo acometido (MCGWIRE; SATOSKAR, 2014). Desta maneira, infecções secundárias decorrentes de má nutrição levam muitos dos indivíduos acometidos pela

doença a óbito.

A LV ou Kala-azar é a forma mais letal, uma vez que é caracterizada por importantes danos viscerais, podendo levar o indivíduo a óbito. A disseminação dos parasitas do local de infecção para os fagócitos do sistema retículo endotelial leva ao acometimento do baço, fígado e, destacando-se, a medula óssea, sendo essa a grande característica da LV. A consequência deste tipo de proliferação dos parasitas é a hepatoesplenomegalia, além de uma supressão das funções da medula óssea (EVANS; KEDZIERSKI, 2012; JAIN; JAIN, 2015).

### 3 | MEDIDAS DE CONTROLE PARA AS LEISHMANIOSES

Uma das grandes barreiras existentes para o controle da leishmaniose é a falta de uma vacina eficaz e universalmente aceita, principalmente pelas dificuldades encontradas na sua produção. O que tem sido aplicado como estratégias de controle dessas doenças são: o diagnóstico, a quimioterapia com antimoniais e, preventivamente, o controle de vetores. (KOBETS; GREKOV; LIPOLDOVA, 2012).

O diagnóstico é realizado por meio de uma associação de técnicas laboratoriais, para então se chegar a um diagnóstico seguro da doença. Em grande parte, a pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania*, a cultura celular de amostras clínicas do indivíduo ou a detecção de material genético do parasita são as técnicas mais utilizadas (KOBETS; GREKOV; LIPOLDOVA, 2012). Contudo, necessitam de técnicas auxiliares para dar uma maior margem de segurança no diagnóstico. Os principais exemplos dessas técnicas auxiliares envolvem PCR ou suas variantes e a citometria de fluxo (OLIVEIRA et al., 2013; POURABBAS et al., 2013; SILVA et al., 2013).

O tratamento ocorre por meio de drogas não específicas para a doença e que não possuem seus mecanismos de ação elucidados completamente (SINGH; KUMAR; SINGH, 2012). A principal classe de drogas utilizadas há mais de 70 anos é a dos antimoniais pentavalentes. A consequência disso, aliada ao mau uso, se reflete no surgimento de parasitas resistentes nos últimos anos (MEHEUS et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011). Adicionalmente, os antimoniais apresentam mais limitações, uma vez que tem custo elevado, requerem repetidas doses para alcançar um resultado satisfatório e estão frequentemente associados com efeitos adversos importantes (SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2010).

Outra estratégia preventiva é o controle de vetores e dos reservatórios. Entretanto, só é efetiva sob determinadas condições, o que não é aplicável em todos os cenários epidemiológicos, pois há necessidade de infraestrutura e vigilância. Devido a todas as limitações apresentadas, sem dúvida a necessidade de uma vacina é a principal alternativa para controlar todas as formas da doença (COSTA et al., 2011).

## 4 | MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA INFECÇÃO

O estabelecimento da infecção é em grande parte dependente dos neutrófilos, que rapidamente fagocitam os parasitas, porém, permitem que eles ganhem acesso ao interior da célula. Contudo, como mecanismo de evasão, as formas promastigotas provocam a indução da apoptose de neutrófilos (LASKAY; VAN ZANDBERGEN; SOLBACH, 2003) e com isso, os parasitas mascaram sua presença através da formação de corpos apoptóticos que não são reconhecidos pelo sistema imune.

As células dendríticas (DCs) dérmicas são capazes de fagocitar os parasitas nas primeiras horas após a infecção inicial. A população celular dominante 24 horas após o início da infecção é constituída basicamente de macrófagos dérmicos (NG et al., 2008). Um mecanismo de evasão se manifesta logo após a fagocitose de neutrófilos infectados e/ou apoptóticos por DCs no sítio inicial de entrada dos parasitas. Relatos de estudos recentes demonstram que há bloqueio da atividade de co-apresentação de antígenos pelas DCs (RIBEIRO- GOMES et al., 2015).

No estabelecimento da infecção é também observado o recrutamento de outros tipos celulares como monócitos. Os monócitos se diferenciam em células dendríticas, derivadas de monócitos (moDCs). Este tipo celular não necessariamente favorece a infecção, podendo também provocar uma resposta imunológica individual (CHARMOY et al., 2010). Porém, essas células tem alta atividade fagocítica, que, por sua vez, favorecem o crescimento e sobrevivência dos parasitas em seu interior. Por outro lado, as moDCs tem a capacidade de induzir uma resposta protetora do tipo Th1 através da produção de IL-12, citocina crucial neste tipo de resposta, além de expressar altas quantidades de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC de Classe II) em sua superfície (DE TREZ et al., 2009).

No universo das leishmanioses, as interações complexas entre células do hospedeiro e moléculas do sistema imunológico modulam a resposta imunológica (DUTHIE et al., 2012). Os modelos murinos ajudam a compreender o importante papel das citocinas pró-inflamatórias da via Th1 na resistência e das citocinas da via Th2 associadas à susceptibilidade (DE LUCA; MACEDO, 2016). Em contrapartida, essa relação imunológica tem apresentado algumas discordâncias quando comparados os modelos murinos e os ensaios clínicos com seres humanos (OLIVEIRA et al., 2014).

Particularmente nas leishmanioses, os fatores de proteção têm sido relacionados principalmente com a presença de linfócitos T CD4<sup>+</sup> com o perfil Th1 produzindo IFN- $\gamma$ , TNF e IL-12. Essas citocinas são associados com a ativação de macrófagos e melhor controle da carga parasitária (LOEUILLET et al., 2016). Em contrapartida, o perfil Th2 tem sido relacionado com maior carga parasitária e inibição da produção de óxido nítrico por macrófagos ativados por IFN- $\gamma$ . Esse fato se deve principalmente pelas citocinas IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$ , levando também a uma inibição da diferenciação de linfócitos Th1 (GOMES- SILVA et al., 2007), principalmente por IL-10 (GAUTAM et al., 2011).

Contudo, os linfócitos T CD8<sup>+</sup> também apresentam um papel protetor importante. A característica chave da ação de proteção realizada pelos linfócitos T CD8<sup>+</sup>, produtores de IFN- $\gamma$ , é principalmente pela capacidade dessas células de alternar a resposta Th2 para a resposta Th1 (NOVAIS et al., 2018).

Adicionalmente, os linfócitos Th17 são produtores de algumas citocinas, tais como a IL-17, IL-22 e IL-6. Ainda que o papel dessas citocinas na infecção por *Leishmania* spp. não esteja completamente elucidado, resultados de diversos trabalhos demonstraram uma dependência espécie-específica e de fatores do hospedeiro (NASCIMENTO, 2015; PITTA et al., 2009).

É crucial no desenvolvimento de uma estratégia vacinal, que os mecanismos de uma resposta protetora e da geração e manutenção de células de memória sejam bem compreendidos (MUTISO et al., 2013).

## 5 | VACINAS E LEISHMANIOSES

O maior desafio para uma vacina é ativar corretamente o sistema imunológico do hospedeiro. Essa ativação correta se refere ao desenvolvimento de uma resposta imune protetora contra um patógeno específico. Via de regra, uma vacina consiste de dois elementos essenciais: o antígeno e o adjuvante (KOCOURKOVA et al., 2016). Tendo isso em vista, diferentes moléculas estão sendo utilizadas como adjuvantes vacinais, uma vez que são capazes de ativar o sistema imune do indivíduo e permitir uma melhor resposta ao antígeno (AWATE; BABIUK; MUTWIRI, 2013). Um exemplo são os CpG oligodeoxinucleotídeos (CpG ODN) por serem capazes de estimular Receptores tipo Toll-9 (TLR-9) (GURSEL; GURSEL, 2016).

As vacinas são elencadas com base na composição do antígeno principal. Basicamente existem três classes de vacinas: primeira, segunda e terceira geração. As bases do antígeno usado nas vacinas de primeira geração podem ser por parasita completo, inativado ou morto, seja por processos físicos e/ou químicos. Já as vacinas de segunda geração são compostas por antígenos molecularmente definidos, podendo ser de uma ou mais proteínas. Por fim, as vacinas de terceira geração são a abordagem mais moderna, a qual utiliza o DNA como antígeno vacinal.

A leishmanização (LZ), abordagem que consiste na inoculação de uma cepa viva virulenta de *L. major* para produzir a lesão, inicialmente provou ser eficiente em induzir uma resposta protetora contra exposição subsequente a *Leishmania* spp (HANDMAN, 2001). Todavia, essa indução levou a uma “cronificação” das lesões em alguns casos, tornando ainda mais difícil o tratamento (KHATAMI et al., 2007). Embora existam limitações, o tema tem sido reproduzido por pesquisadores que continuam propondo novas abordagens baseadas em LZ, usando diferentes espécies de *Leishmania* spp. (MCCALL et al., 2013).

Há uma série de limitações na abordagem de vacinas que utilizam parasitas

vivos atenuados ou mortos, como os critérios de segurança, reprodutibilidade e padronização das condições de cultura (DUTHIE et al., 2012; MODABBER, 2010). Neste sentido, alternativas ao uso dessas vacinas foram criadas no sentido de obter melhores resultados, como por exemplo, o “*gene targeting*” de genes de virulência em *Leishmania* spp. Nesta categoria são incluídas as vacinas produzidas com organismos geneticamente modificados, *knock-out* de genes de virulência de *Leishmania* spp. (COSTA et al., 2011). O sucesso no uso desses parasitas modificados é devido ao curto ciclo de vida, suficiente para induzir uma resposta imune específica, além de ser capaz de eliminar a infecção e não induzir doença no homem.

As vacinas, baseadas no uso de antígenos recombinantes, se mostram uma alternativa promissora, fornecem bons resultados e esclarecimentos quanto à segurança para uso em humanos e/ou animais. Diante disso, são feitas investigações da potencial imunogenicidade de antígenos de espécies de *Leishmania*. Alguns exemplos dos mais promissores foram: proteína 11 de membrana do kinetoplastídeo (AGALLOU et al., 2014; DE MENDONÇA; CYSNE-FINKELSTEIN; MATOS, 2015) e nucleosídeo hidrolase (NICO et al., 2014).

A proposta da imunização genética surgiu como uma alternativa interessante, visando induzir imunidade específica em hospedeiros. Nesse tipo vacinal é observado a capacidade de expressão seletiva de genes muito próximos a sua conformação nativa natural, indução de resposta imune celular específica, persistência da expressão do antígeno por um período, e, por fim, indução de células de memória para proteger contra reinfecção (TANG; DEVIT; JOHNSTON, 1992). Sem dúvidas, a vacinação com DNA tem como importante característica a indução conjunta de linfócitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos e T CD4<sup>+</sup> auxiliares e a produção de anticorpos (DAS; ALI, 2012).

Adicionalmente a isso, a combinação de vacinas DNA-proteínas também tem demonstrado ser uma alternativa promissora, como por exemplo associando diferentes estratégias para vacinação com DNA e com as proteínas KMPII, TRYP, LACK, e PAPLE22 (TODOLÍ et al., 2012). Uma vacina de DNA multiantigênica foi desenvolvida contendo KMPII, TRYP, LACK e GP63 para proteger cães contra LV causada por *L. infantum*. Após a imunização e o desafio com *L. infantum*, contudo, nem resposta celular nem humoral foram detectadas contra os antígenos (RODRÍGUEZ-CORTÉS et al., 2007).

## 6 | AS CÉLULAS DENDRÍTICAS: UM CANDIDATO A VACINA

As células apresentadoras de antígenos (APCs) tem papel fundamental na resposta imunológica, sobretudo contra a leishmaniose. As DC ganham destaque como uma importante classe de APCs para o sistema imunológico (LIU; UZONNA, 2010). A regulação da atividade das DCs parece ser espécie- específica, visto que algumas espécies de *Leishmania*, como a *L. major* e a *L. donovani* são capazes de ativar as DCs

para expressarem moléculas co-estimulatórias e produzir IL-12 (GHOSH et al., 2006; WOELBING et al., 2006). Já a *L. (V.) braziliensis* está associada com forte indução de resposta imune, iniciada principalmente pela ativação de DCs e consequente ativação de linfócitos T efetores (VARGAS-INCHAUSTEGUI, D. A.; XIN, L.; SOONG, 2008).

Por essas características, diversos trabalhos têm utilizado DCs estimuladas com antígenos como estratégia no combate a diferentes tipos de doenças infecciosas, além do câncer (BROWNING, 2013; GARCÍA et al., 2013). Apesar disso, o número de estudos referentes ao desenvolvimento e investigação de vacinas para a leishmaniose que utilizam as DCs como modelos celulares carreadores de antígeno é limitado (COSTA et al., 2011). As DCs são derivadas de precursores medulares e são encontradas nos tecidos do organismo em um estado imaturo. Sua ativação ocorre no momento em que entram em contato com antígenos, provocando um amadurecimento, de forma a passarem a expressar diversos marcadores de superfície, sobretudo MHC de classe II e moléculas co-estimulatórias (OLEX et al., 2010).

Ainda falta uma maior compreensão dos fatores que governam os mecanismos de ação das DCs. O que está bem estabelecido experimentalmente, é que uma das maneiras pelas quais as DCs agem é por meio da indução dos diferentes subtipos efetores de linfócitos T helper (Th) (KLECHEVSKY et al., 2008), sendo os linfócitos Th1 produtores de INF- $\gamma$ , associados com a resistência à infecção por *Leishmania* (DARRAH et al., 2010). A sinalização via Toll Like Receptors (TLR) é uma das responsáveis por induzir a secreção de citocinas pelas DCs, estimulando uma resposta do tipo Th1 (SOONG, 2008). O DNA CpG atua como uma das moléculas que se ligam ao TLR-9, e trabalhos realizados por vários grupos de pesquisa demonstraram que a utilização de DNA CpG com parasitas de *Leishmania* vivos ativam as DCs dérmicas a produzirem citocinas, especialmente a IL-6 (WENHUI WU, LUISE WEIGAND, 2009). A IL-6 induz diferentes efeitos, agindo como fator de diferenciação para linfócitos, células mesangiais e linfócitos Th17.

Nesse contexto, o desafio no estudo da abordagem de vacinas utilizando DCs é o encontro de antígenos ideais. Sendo assim, métodos clássicos desenvolvidos anteriormente na área de vacinas foram realizados para essa finalidade. Em contrapartida, há uma série de limitações desses métodos que dificultam o processo como um todo. Portanto, métodos modernos de investigação aplicando ferramentas de bioinformática têm sido utilizados para a pesquisa e desenvolvimento de vacinas (FLOWER, 2013).

## **7 | VACINOLOGIA REVERSA: UMA NOVA FORMA DE PENSAR VACINAS**

Nos últimos anos, têm sido crescente o número de sequências genômicas de patógenos ao homem e animais registrados em bancos de dados. O fácil acesso a muitas dessas sequências permite a escolha racional de antígenos utilizando métodos

computacionais, ou *in silico*. Um grande exemplo disso é a vacinologia reversa (SETTE, 2010).

A vacinologia reversa teve sua primeira aplicação no desenvolvimento de uma vacina contra o meningococo B (MenB), onde foi possível a identificação de 600 antígenos em potencial, que foram expressos em *Escherichia coli* e testados com soro de animais imunizados. Destes, foram identificados 90 novos antígenos que nunca tinham sido descritos na literatura, onde 29 apresentaram capacidade de induzir anticorpos capazes de destruir a bactéria *in vitro*. (GIULIANI et al., 2006).

Ao comparar com a vacinologia clássica, que só tinha chegado a 5 antígenos com atividade bactericida (TETTELIN et al., 2000), a vacinologia reversa se mostrou muito promissora ao fazer a busca no genoma dos parasitas. Além de identificar antígenos com potencial protetor, ela também permite avaliar o papel biológico de novas proteínas nos patógenos (LAUER et al., 2005; MADICO et al., 2006).

A maioria das doenças parasitárias necessitam da imunidade celular com linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup>, sendo um dos componentes principais para prevenção ou controle (DUTHIE et al., 2012; SACKS, 2014). Nesse sentido, a vacinologia reversa é capaz de identificar epítomos em potencial presentes em proteínas codificadas por patógenos e que podem ser reconhecidos por linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> (GROOT et al., 2009), uma vez que essa metodologia utiliza ferramentas capazes de realizar a predição da ligação de peptídeos especificamente às moléculas do MHC.

Nesse contexto, há diversos trabalhos procurando identificar antígenos de *Leishmania* spp. com base em vacinologia reversa. Alguns deles utilizaram métodos lineares e/ou estruturais na busca de epítomos no proteoma de diferentes espécies de *Leishmania* (MUTISO et al., 2013; FREITAS-SILVA et al., 2016). Em paralelo, outro trabalho concentrou esforços para identificar potenciais epítomos contidos em proteínas candidatas já previamente identificadas (MARIA et al., 2013). Mais tarde, foi desenvolvida de uma vacina com múltiplos epítomos de *Leishmania* (AGALLOU et al., 2014).

## 8 | IMUNOGENICIDADE DE CÉLULAS DENDRÍTICAS MEDIADA POR EPÍTOPOS VACINAIS

Embora a *L. (V). braziliensis* seja uma das principais espécies responsáveis pelos casos endêmicos de leishmaniose tegumentar e mucocutânea no Brasil, grande parte dos trabalhos se concentra no uso de antígenos de outras espécies como *L. major*, *L. amazonensis* ou *L. donovani* (NANDA, 2009; SCHWARZ et al., 2013). As frações antigênicas possuem grande quantidade de moléculas do parasita e não são ideais para serem utilizadas como abordagem vacinal. Assim, o ideal é a busca de moléculas únicas ou uma combinação que seja capaz de estimular uma resposta protetora e de memória. Devido ao potencial das DCs para a abordagem vacinal e

diante da complexidade de encontrar um antígeno ideal, nosso grupo de pesquisa avaliou o efeito de epítomos peptídicos de *L. (V) braziliensis* em células dendríticas derivadas de medula óssea (BMDCs) em um modelo murino. Esses epítomos foram gerados, utilizando-se uma combinação de métodos *in silico*, considerando epítomos de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> no proteoma predito de *L. (V.) braziliensis* (FREITAS-SILVA et al., 2016).

O estímulo de BMDCs com esses epítomos indicaram uma indução da expressão de moléculas de MHC classe I, MHC de classe II e CD40 nas primeiras 24h. Além disso, foi analisada a expressão das moléculas em BMDCs: negativas para o marcador CD11c e positivas para CD11c. Essa molécula, citada anteriormente, representa um marcador específico de DCs. Entretanto, observou-se uma redução nos níveis de expressão de MHC de classe I, MHC de classe II e CD40 nas BMDC CD11c<sup>+</sup> estimuladas por 48h com os epítomos.

De modo geral, em células CD11c<sup>-</sup>, há uma forte redução na expressão dos marcadores anteriormente citados em células controle, nos tempos de 24h e 48h. Contudo, o percentual de células positivas para MHC II e CD40 foi maior que o do controle para ambos os intervalos investigados. Isso indica que durante a ativação dessas células há diminuição da expressão de CD11c (SINGH-JASUJA et al., 2013). Nesse mesmo trabalho, as amostras estimuladas com antígeno total de *L. (V.) braziliensis* também expressaram altos níveis dos marcadores. Entretanto, para as amostras estimuladas com os peptídeos, observou-se uma diminuição nos níveis de expressão de MHC I, MHC II e CD40.

Os peptídeos, possivelmente induziram ativação na população de BMDCs CD11c<sup>+</sup> e redução na expressão dos marcadores analisados MHC I, MHC II e CD40. Por outro lado, níveis crescentes de MHC II e CD40 foram observados na população de células BMDCs CD11c<sup>-</sup> para os intervalos de tempo. A ativação do CD40 é uma das principais vias que estimulam a produção de IL-12, consequentemente, estimula o perfil Th1 com produção de IFN- $\gamma$  e resistência a *L. major* (OKWOR; UZONNA, 2016).

Além de marcadores de superfície, foi observado que os epítomos foram capazes de induzir produção de citocinas importantes por BMDCs. Foram identificados níveis elevados das citocinas TNF e IL6 quando comparados com o controle. Em contrapartida, baixos níveis de citocinas foram encontrados para as células estimuladas com o antígeno total de *L. (V.) braziliensis*, exceto IL-6 após 48h, nos quais os níveis foram maiores do que o controle. Níveis consideráveis de TNF e IL-6 também foram produzidos pelos controles, principalmente a IL-6. A produção crescente de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-6 e TNF por BMDC foi relatada após estimulação com lipopolissacárido (LPS) (ABDI; SINGH; MATZINGER, 2013; BOONSTRA et al., 2006; GEISEL et al., 2007; HELFT et al., 2015).

A IL-6 parece exercer um duplo papel como citocina pró-inflamatória e também de prevenir os perfis de células T reguladoras que podem estar associados à exacerbação da doença (COSTA et al., 2013; KIMURA; KISHIMOTO, 2010). Não só considerando

as principais citocinas envolvidas com o perfil de células Th1, mas também com a ausência ou os baixos níveis das outras citocinas do perfil de células Th2 e Th17, é provável que exista um potencial dos peptídeos em promover uma resposta imune, que culminaria com a proteção contra LT.

## 9 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As leishmanioses ainda representam um sério problema de saúde pública nos países tropicais e subtropicais em desenvolvimento. Seu tratamento atual enfrenta limitações causadas pela elevada toxicidade, alto custo, muitas vezes com necessidade de internamento e a crescente resistência de cepas do parasita. Considerando esse fato e a importante relação entre a resposta imune e o desenvolvimento da doença, faz-se necessário medidas alternativas para o seu combate. A vacinação é uma abordagem promissora como medida de controle, uma vez que tem o papel de promover uma correta ativação do sistema imunológico e geração de memória imunológica, pré-requisitos fundamentais de proteção contra a doença. Entretanto, as vacinas tradicionais de primeira geração podem apresentar limitações que impedem o seu avanço e a produção segura. Métodos modernos *in silico*, como a bioinformática e o *docking* molecular, são essenciais para discriminar e identificar potenciais moléculas candidatas para uso como vacina contra as leishmanioses. O presente trabalho utilizou epítomos potenciais para linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup>, selecionados a partir do proteoma de *L. (V.) braziliensis*, já descrito em trabalho prévio de nosso grupo (FREITAS-SILVA et al., 2016). Esses epítomos até o momento se mostraram bons candidatos para uma vacina segura e eficaz contra a doença. Para uma estratégia vacinal ser bem sucedida é crucial que os mecanismos de resposta imunológica protetora e da geração e manutenção de células de memória imunológica, sejam bem compreendidos. A compreensão desses mecanismos constitui um dos aspectos mais negligenciados durante o desenvolvimento da vacina.

## REFERÊNCIAS

ABDI, K.; SINGH, N. J.; MATZINGER, P. LPS Activated Dendritic cells: “Exhausted” or alert and waiting? DCs: “Exhausted”, alerted or waiting? v. 188, n. 12, p. 5981–5989, 2013.

AGALLOU, M. et al. Experimental validation of multi-epitope peptides including promising MHC class I- and II-restricted epitopes of four known *Leishmania infantum* proteins. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. JUN, 2014.

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence.

**PLoS ONE**, v. 7, n. 5, 2012.

AWATE, S.; BABIUK, L. A.; MUTWIRI, G. Mechanisms of action of adjuvants.

**Frontiers in Immunology**, v. 4, n. MAY, p. 1–10, 2013.

BEAUMIER, C. M. et al. New vaccines for neglected parasitic diseases and dengue. **Translational Research**, v. 162, n. 3, p. 144–155, 2013.

BOONSTRA, A. et al. Macrophages and myeloid dendritic cells, but not plasmacytoid dendritic cells, produce IL-10 in response to MyD88- and TRIF- dependent TLR signals, and TLR-independent signals. **Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 177, n. 11, p. 7551–8, 2006.

BROWNING, M. J. Antigen presenting cell/ tumor cell fusion vaccines for cancer immunotherapy. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 9, n. 7, p. 1545– 8, 2013.

CARVALHO, L. P. et al. Protective and pathologic immune responses in human tegumentary leishmaniasis. **Frontiers in Immunology**, v. 3, n. OCT, p. 1–9, 2012.

CHARMOY, M. et al. Neutrophil-derived CCL3 is essential for the rapid recruitment of dendritic cells to the site of *Leishmania major* inoculation in resistant mice. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 2, 2010.

COSTA, C. H. N. et al. Vaccines for the leishmaniases: proposals for a research agenda. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 3, p. e943, jan. 2011.

COSTA, D. L. et al. Characterization of regulatory T cell (Treg) function in patients infected with *Leishmania braziliensis*. **Human Immunology**, v. 74, n. 12, p. 1491–1500, 2013.

DARRAH, P. A. et al. IL-10 production differentially influences the magnitude, quality, and protective capacity of Th1 responses depending on the vaccine platform. **The Journal of experimental medicine**, v. 207, n. 7, p. 1421–33, 2010.

DAS, A.;ALI, N. Vaccine prospects of killed but metabolically active *Leishmania* against visceral leishmaniasis. **Expert review of vaccines**, v. 11, n. 7, p. 783– 5, 2012.

DAVID; CRAFT. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 293–307, 2009.

DE LUCA, P. M.; MACEDO, A. B. B. Cutaneous leishmaniasis vaccination: A matter of quality. **Frontiers in Immunology**, v. 7, n. APR, p. 1–8, 2016.

DE MENDONÇA, S. C. F.; CYSNE-FINKELSTEIN, L.; MATOS, D. C. DE S.

Kinetoplastid membrane protein-11 as a vaccine candidate and a virulence factor in *Leishmania*. **Frontiers in Immunology**, v. 6, n. OCT, p. 1–6, 2015.

DE TREZ, C. et al. iNOS-producing inflammatory dendritic cells constitute the major infected cell type during the chronic *Leishmania major* infection phase of C57BL/6 resistant mice. **PLoS Pathogens**, v. 5, n. 6, 2009.

DOSTÁLOVÁ, A.; VOLF, P. *Leishmania* development in sand flies: parasite- vector interactions overview. **Parasites & vectors**, v. 5, p. 276, 2012.

DUTHIE, M. S. et al. The Development and Clinical Evaluation of Second- Generation Leishmaniasis Vaccines. v. 30, n. 2, p. 134–141, 2012.

EVANS, K. J.; KEDZIERSKI, L. Development of vaccines against visceral leishmaniasis. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, 2012.

FLOWER, D. R. Designing immunogenic peptides. **Nature chemical biology**, v. 9, n. 12, p. 749–53, 2013.

FREITAS-SILVA et al. Combination of in silico methods in the search for potential CD4+ and CD8+ T cell epitopes in the proteome of *Leishmania braziliensis*. **Frontiers in Immunology**, v. 7, n. AUG, 2016.

GARCÍA, F. et al. A Dendritic Cell–Based Vaccine Elicits T Cell Responses Associated with Control of HIV-1 Replication. **Science translational medicine**, v. Vol. 5, n. Issue 166, p. 166ra2, 2013.

GAUTAM, S. et al. IL-10 neutralization promotes parasite clearance in splenic aspirate cells from patients with visceral leishmaniasis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 7, p. 1134–1137, 2011.

GEISEL, J. et al. Agonist Tolerance and Cross-Tolerance in Dendritic Cells 1.

**The Journal of Immunology**, v. 179, n. 9, p. 5811–8, 2007.

GHOSH, M. et al. *Leishmania donovani* infection of human myeloid dendritic cells leads to a Th1 response in CD4+ T cells from healthy donors and patients with kala-azar. **The Journal of infectious diseases**, v. 194, n. 3, p. 294–301, 2006.

GHOSH, M.; BANDYOPADHYAY, S. Interaction of *Leishmania* parasites with dendritic cells and its functional consequences. **Immunobiology**, v. 209, n. 1–2, p. 173–177, 2004.

GIULIANI, M. M. et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 29, p. 10834–9, 2006.

GLENNIE, N. D. et al. Skin-resident memory CD4 + T cells enhance protection against *Leishmania major* infection. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 212, n. 9, p. 1405–1414, 2015.

GOMES-SILVA, A. et al. Can interferon- $\gamma$  and interleukin-10 balance be associated with severity of human *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* infection? **Clinical and Experimental Immunology**, v. 149, n. 3, p. 440–444, 2007.

GONZALEZ-LOMBANA, C. et al. IL-17 Mediates Immunopathology in the Absence of IL-10 Following *Leishmania major* Infection. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 3, 2013.

GROOT, A. S. DE et al. **Epitope-Based Immunome-Derived Vaccines: A Strategy for Improved Design and Safety**. [s.l.: s.n.].

GURSEL, M.; GURSEL, I. Development of CpG ODN Based Vaccine Adjuvant Formulations. v. 6, p. 221–244, 2016.

HANDMAN, E. Leishmaniasis: Current Status of Vaccine Development Leishmaniasis: Current Status of Vaccine Development. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 2, p. 229–243, 2001.

HELFT, J. et al. GM-CSF Mouse Bone Marrow Cultures Comprise a Resource GM-CSF Mouse Bone Marrow Cultures Comprise a Heterogeneous Population. p. 1197–1211, 2015.

JAIN, K.; JAIN, N. K. Vaccines for visceral leishmaniasis: A review. **Journal of Immunological Methods**, v. 422, p. 1–12, 2015.

K. J. GOLLOB. Immunoregulatory mechanisms and CD4-CD8- (double negative) T cell subpopulations in human cutaneous leishmaniasis: a balancing act between protection and pathology. v. 76, n. October 2009, p. 211–220, 2008.

KHATAMI, A. et al. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the randomized controlled trials. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 57, n. 2, 2007.

KILLICK-KENDRICK, R. The biology and control of Phlebotomine sand flies.

**Clinics in Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 279–289, 1999.

KIMURA, A.; KISHIMOTO, T. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. **European Journal of Immunology**, v. 40, n. 7, p. 1830–1835, jul. 2010.

KLECHEVSKY, E. et al. Functional Specializations of Human Epidermal Langerhans Cells and CD14+ Dermal Dendritic Cells. **Immunity**, v. 29, n. 3, p. 497–510, 2008.

KOBETS, T.; GREKOV, I.; LIPOLDOVA, M. Leishmaniasis: Prevention, Parasite Detection and Treatment. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 10, p. 1443–1474, 2012.

KOCOURKOVA et al. Vaccine Ingredients: Components That Influence Vaccine Efficacy. **Mini reviews in medicinal chemistry**, 2016.

LASKAY, T.; VAN ZANDBERGEN, G.; SOLBACH, W. Neutrophil granulocytes - Trojan horses for Leishmania major and other intracellular microbes? **Trends in Microbiology**, v. 11, n. 5, p. 210–214, 2003.

LAUER, P. et al. Genome analysis reveals pili in Group B Streptococcus. n. July, p. 95420, 2005.

LIU, D.; UZONNA, J. E. The p110 delta isoform of phosphatidylinositol 3-kinase controls the quality of secondary anti-Leishmania immunity by regulating expansion and effector function of memory T cell subsets. **Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 184, n. 6, p. 3098–105, 2010.

LOEUILLET, C. et al. Study of Leishmania pathogenesis in mice: experimental considerations. **Parasites & Vectors**, v. 9, n. 1, p. 144, dez. 2016.

LOPEZ KOSTKA, S. et al. IL-17 promotes progression of cutaneous leishmaniasis in susceptible mice. **Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 182, n. 5, p. 3039–46, mar. 2009.

MADICO, G. et al. The Meningococcal Vaccine Candidate GNA1870 Binds the Complement Regulatory Protein Factor H and Enhances Serum Resistance. **J Immunol**, v. 1, n. 177, p. 501–510, 2006.

MARIA, A. et al. In silico prediction of promiscuous Leishmania infantum KMP- 11, H1, LeIF, CPA, CPB peptides and experimental validation of eliciting CD4+ and CD8+ T-cell specific responses. **Frontiers in Immunology**, v. 4, 2013.

MCCALL, L. I. et al. Leishmanization revisited: Immunization with a naturally attenuated cutaneous Leishmania donovani isolate from Sri Lanka protects against visceral leishmaniasis. **Vaccine**, v. 31, n. 10, p. 1420–1425, 2013.

MCGWIRE, B. S.; SATOSKAR, A. R. Leishmaniasis: Clinical syndromes and treatment. **Qjm**, v. 107, n. 1, p. 7–14, 2014.

MEHEUS, F. et al. Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 9, 2010.

MODABBER, F. Leishmaniasis vaccines: Past, present and future. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 36, n. SUPPL. 1, p. S58–S61, 2010.

MURRAY, H. W. et al. Advances in leishmaniasis. [Review]. **Lancet**, v. 366, n. 9496, p. 1561–1577, 2005.

MUTISO, J. M. et al. Development of Leishmania vaccines: predicting the future from past and present experience. **Journal of biomedical research**, v. 27, n. 2, p. 85–102, 2013.

NANDA, T. K. AND N. K. Protective Response to *Leishmania major* in BALB/c Mice Requires Antigen Processing in the Absence of DM1. **J Immunol**, v. 76, n. October 2009, p. 211–220, 2009.

NASCIMENTO, M. S. L. ET AL. Interleukin 17A acts synergistically with interferon  $\gamma$  to promote protection against *Leishmania infantum* infection. **The Journal of infectious diseases**, 2015.

NG, L. G. et al. Migratory dermal dendritic cells act as rapid sensors of protozoan parasites. **PLoS pathogens**, v. 4, n. 11, 2008.

NICO, D. et al. Cross-protective immunity to *Leishmania amazonensis* is mediated by CD4+ and CD8+ epitopes of *Leishmania donovani* nucleoside hydrolase terminal domains. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. MAY, p. 1–10, 2014.

NOVAIS, F. O. et al. CD8 + T Cells Lack Local Signals To Produce IFN-  $\gamma$  in the Skin during *Leishmania* Infection. 2018.

OKWOR, I.; UZONNA, J. E. Pathways leading to interleukin-12 production and protective immunity in cutaneous leishmaniasis. **Cellular Immunology**, v. 309, p. 32–36, 2016.

OLEX, A. L. et al. Dynamics of dendritic cell maturation are identified through a novel filtering strategy applied to biological time-course microarray replicates. **BMC Immunology**, v. 11, n. 1, p. 19–41, 2010.

OLIVEIRA, L. F. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta Tropica**, v. 118, n. 2, p. 87–96, 2011.

OLIVEIRA, W. N. et al. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of human tegumentary leishmaniasis. v. 76, n. October 2009, p. 211–220, 2014.

OLIVEIRA, A. P. DE et al. Author's personal copy Comparison of flow cytometry and indirect immunofluorescence assay in the diagnosis and cure criterion after therapy of American tegumentary leishmaniasis by anti-live *Leishmania (Viannia) braziliensis* immunoglobulin G. 2013.

PITTA, M. G. R. et al. IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by *Leishmania donovani*. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 8, p. 2379–2387, 2009.

POURABBAS, B. et al. Quantification of *Leishmania infantum* kinetoplast DNA for monitoring the response to meglumine antimoniate therapy in visceral leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 5, p. 868–871, 2013.

RIBEIRO-GOMES, F. L. et al. Apoptotic cell clearance of *Leishmania major*-infected neutrophils by dendritic cells inhibits CD8<sup>+</sup> T-cell priming in vitro by Mer tyrosine kinase-dependent signaling. **Cell death & disease**, v. 6, p. e2018, 2015.

RODRÍGUEZ-CORTÉS, A. et al. Vaccination with plasmid DNA encoding KMP11, TRYP, LACK and GP63 does not protect dogs against *Leishmania*

*infantum* experimental challenge. **Vaccine**, v. 25, n. 46, p. 7962–7971, 2007.

SCHWARZ, T. et al. T Cell-Derived IL-10 Determines Leishmaniasis Disease Outcome and Is Suppressed by a Dendritic Cell Based Vaccine. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 6, 2013.

SETTE, A. Reverse Vaccinology: Developing Vaccines in the Era of Genomics.

**Immunity**, v. 33, n. 4, p. 530–541, 2010.

SHIN, H.; IWASAKI, A. Tissue resident T cells. v. 255, n. 1, p. 165–181, 2013.

SILVA, L. A. et al. USE OF THE POLYMERASE CHAIN REACTION FOR THE DIAGNOSIS OF ASYMPTOMATIC Leishmania INFECTION IN A VISCERAL LEISHMANIASIS-ENDEMIC AREA. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 2, p. 101–4, 2013.

SINGH-JASUJA, H. et al. Immunobiology The mouse dendritic cell marker CD11c is down-regulated upon cell activation through Toll-like receptor triggering. **Immunobiology**, v. 218, n. 1, p. 28–39, 2013.

SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R. K. Leishmaniasis: Current status of available drugs and new potential drug targets. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 5, n. 6, p. 485–497, 2012.

SOONG, L. Modulation of dendritic cell function by Leishmania parasites. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 7, p. 4355–4360, 2008.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Antimony toxicity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 7, n. 12, p. 4267–4277, 2010.

TANG, D. C. .; DEVIT, M. .; JOHNSTON, S. A. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. **Nature**, v. 358, n. 30 July, p. 417– 421, 1992.

TETTELIN, H. et al. Complete Genome Sequence of Neisseria meningitidis Serogroup B Strain MC58. **Science**, v. 287, n. 5459, p. 1809–1815, 2000.

THORPE, C. et al. Discovery of a vaccine antigen that protects mice from Chlamydia pneumoniae infection. **Vaccine**, v. 25, n. 12, p. 2252–2260, 2007.

TODOLÍ, F. et al. Head-to-Head Comparison of Three Vaccination Strategies Based on DNA and Raw Insect-Derived Recombinant Proteins against Leishmania. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, 2012.

VARGAS-INCHAUSTEGUI, D. A.; XIN, L.; SOONG, L. Leishmania braziliensis infection induces dendritic cell activation, ISG15 transcription, and the generation of protective immune responses. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 180, n. 11, p. 7537–7545, 2008.

WENHUI WU, LUISE WEIGAND, AND S. M. The IL-6-deficient mouse exhibits impaired lymphocytic responses to a vaccine combining live Leishmania major and CpG oligodeoxynucleotides. v. 76, n. October 2009, p. 211–220, 2009.

WHEELER, R. J.; GLUENZ, E.; GULL, K. The cell cycle of Leishmania: Morphogenetic events and their implications for parasite biology. **Molecular Microbiology**, v. 79, n. 3, p. 647–662, 2011.

WHO. **WHO I Leishmaniasis.**, 2015.

WOELBING, F. et al. Uptake of Leishmania major by dendritic cells is mediated by Fcγ receptors and facilitates acquisition of protective immunity. **The Journal of experimental medicine**, v. 203, n. 1, p. 177–188, 2006.

## DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DAS LEISHMANIOSES: COMPARAÇÃO ENTRE A CITOMETRIA DE FLUXO E MÉTODOS CONVENCIONAIS

### **Beatriz Coutinho de Oliveira**

Programa de Pós-Graduação Inovação Terapêutica. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil.

### **Andresa Pereira de Oliveira Mendes**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, Recife, PE, Brasil

### **Elis Dionísio da Silva**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, Recife, PE, Brasil

### **Allana Maria de Souza Pereira**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, Recife, PE, Brasil

### **Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro**

Centro Acadêmico de Vitória, Núcleo de Enfermagem, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória, PE, Brasil.

### **Maria Edileuza Felinto de Brito**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, Recife, PE, Brasil

### **Valéria Rêgo Alves Pereira**

Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, Recife, PE, Brasil

**RESUMO:** As Leishmanioses compreendem um grupo de doenças negligenciadas causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. O diagnóstico preliminar dessas doenças é baseado nos sintomas e sinais clínicos, amparado por exames laboratoriais. Os testes sorológicos convencionais não permitem de

forma precisa a diferenciação de infecções recentes e tardias, o que não possibilita a utilização como critério de cura, além disso, podem apresentar reações cruzadas com outros tripanossomatídeos, limitando assim a especificidade. Nesse contexto, este capítulo fez uma descrição da literatura das ferramentas que são utilizadas no diagnóstico das leishmanioses e comparou experimentalmente o desempenho da citometria de fluxo, ELISA e IFI em diagnosticar pacientes com LTA antes, 1, 2 e 5 anos após o tratamento com Glucantime®. A partir do que foi observado acredita-se que a citometria de fluxo seja uma ferramenta promissora para o diagnóstico das Leishmanioses, uma vez que foi positiva na presença da doença e que diante dos dados apresentados, este teste pode contribuir como uma técnica mais sensível e específica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leishmanioses, Citometria de Fluxo, Diagnóstico Sorológico.

**ABSTRACT:** Leishmaniasis comprises a group of neglected diseases caused by protozoans of the genus *Leishmania*. The preliminary diagnosis of these diseases is based on symptoms and clinical signs, supported by laboratory tests. Conventional serological tests are not able to accurately differentiate recent from late infections, which does not allow their use as a cure criterion. In addition, they may cross-react

with other trypanosomatids, thus limiting specificity. In this context, the present chapter described the tools which are used in the diagnosis of leishmaniasis and compared the performances of flow cytometry, ELISA and IFA in diagnosing patients with ACL before, 1, 2 and 5 years after treatment with Glucantime<sup>®</sup>. Thus, it is believed that flow cytometry is a promising tool for the diagnosis of Leishmaniasis, since it was positive in the presence of the disease and that based on the presented data, this test can contribute as a more sensitive and specific tool.

**KEYWORDS:** Leishmaniasis; flow cytometry; serological diagnosis

## 1 | INTRODUÇÃO

As Leishmanioses compreendem um grupo de doenças negligenciadas endêmicas em 98 países, transmitidas por vetores dos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus* (ALVAR et al, 2012). As Leishmanioses apresentam uma variedade de manifestações clínicas, incluindo: as Leishmanioses Cutânea (LC), Mucocutânea (LMC) e Visceral (LV). Nas Américas, o conjunto LC e LMC é denominado Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) (WHO, 2010).

Estima-se que de 0,7 a 1,2 milhões e 0,2 a 0,4 milhões de novos casos ocorram anualmente no mundo pela leishmaniose tegumentar (LT) e leishmaniose visceral (LV), respectivamente. Mais de 90% dos casos de LV ocorrem em seis países: Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil. A leishmaniose tegumentar apresenta cerca de um terço dos casos de Leishmanioses nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, na Ásia ocidental e Ásia Central (ALVAR et al., 2012; DE VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015).

No Brasil, a leishmaniose visceral (LV) é causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) infantum* (LAINSON; SHAW, 1987). As formas tegumentares são causadas pelas espécies: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (V.) guyanensis*, *Leishmania (L.) amazonensis* e as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L.(V.) lindenberg* e *shawi*, foram identificadas posteriormente em estados das regiões Norte e Nordeste (MARZOCHI, 1992; YOUNG; DUNCAN, 1994).

Em relação aos métodos de diagnóstico utilizados atualmente para as Leishmanioses, uma das grandes dificuldades enfrentadas pelos pesquisadores tem sido a escolha da preparação antigênica ideal para análise sorológica, tanto no que se refere ao estudo dos mecanismos moduladores e/ou indutores de doença, bem como para o diagnóstico, prognóstico e monitoração da infecção (ROCHA et al., 2002; ROCHA et al., 2006; SAKKAS et al., 2016). Devido a essas limitações, sobretudo das técnicas de Imunofluorescência Indireta e ELISA, abordagens imunológicas alternativas vêm sendo desenvolvidas. Uma delas é a citometria de fluxo, tecnologia que promove a análise quantitativa de anticorpos e que vem sendo utilizada no diagnóstico sorológico das Leishmanioses (GOMES et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2013; TEIXEIRA-CARALHO

et al, 2015). Nesse contexto, o presente trabalho fez uma descrição da literatura das ferramentas que são utilizadas no diagnóstico e comparou experimentalmente o desempenho da citometria de fluxo, ELISA e IFI em diagnosticar pacientes com LTA antes e após tratamento.

## 2 | DIAGNÓSTICO CLÍNICO DAS LEISHMANIOSES

A LTA apresenta dificuldades no seu diagnóstico devido ao aspecto das lesões se assemelharem ao de outras doenças, como: tuberculose cutânea, hanseníase virchowiana, infecções micóticas, úlcera tropical, sífilis, neoplasmas, e até mesmo alguns tipos de carcinomas e linfomas (PISSINATE et al., 2008). Ela pode se apresentar de 4 formas: A forma cutânea localizada, que possui lesões únicas ou em pequeno número, com bordas elevadas, sendo indolor e podendo assumir formas arredondadas ou ovais (REITHINGER et al., 2007); a forma disseminada, que apresenta lesões em partes do corpo que variam de dezenas a centenas, difere da forma anérgica, a cutânea difusa (LCD), onde lesões nodulares não ulceradas são encontradas por todo o corpo (BRASIL, 2007); por fim, a forma mucocutânea ocorre como resultado do desenvolvimento secundário da forma cutânea localizada através da cura espontânea ou de um tratamento inadequado. Ela é caracterizada pela destruição da cavidade oronasal, da faringe e laringe, podendo também atingir as conjuntivas oculares e as mucosas dos órgãos genitais e ânus, resultando de uma reação imunológica exacerbada. (BRASIL, 2007).

As lesões cutâneas da LTA podem se apresentar morfológicamente como: impetigóide, liquenóide, tuberculosa/lupóide, nodular, vegetante e ectimatóide, o que dificulta ainda mais o diagnóstico clínico. Nas lesões mucocutâneas, podem ser observadas úlceras infiltrantes ou úlceras vegetantes (ANDRADE, 2005). Devido a essa grande diversidade de manifestações clínicas, o diagnóstico da LTA deve ser realizado através da associação de aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (GONTIJO; CARVALHO, 2003). O diagnóstico clínico pode ser feito com base na característica da lesão associada à anamnese, bem como através da avaliação dos dados epidemiológicos. Este diagnóstico pode ser complementado pela Intradermoreação de Montenegro (IDRM) positiva e eventualmente pela resposta terapêutica. Todavia, os métodos laboratoriais são fundamentais para o diagnóstico diferencial de outras doenças (BRASIL, 2007).

O diagnóstico da LV é complexo pois a maioria de suas características clínicas é compartilhada com outras doenças febris hepatoesplênicas que podem ser endêmicas na região. A apresentação clínica da LV envolve tipicamente febre a longo prazo, perda de peso, aumento do baço e fígado, pancitopenia e hipergamaglobulinemia policlonal (IgG e IgM). Além disso, a perda de leucócitos eventualmente torna os pacientes de LV imunossuprimidos e as infecções bacterianas são uma causa comum de morte

(KUMAR et al., 2012). A hipoalbuminemia observada na LV pode estar associada ao edema e a outras características de desnutrição. A função hepática pode ser normal ou alterada e em fases posteriores da doença, a produção de protrombina diminui. Com o tempo, a LV não tratada pode causar caquexia grave e hemorragia devido a trombocitopenia (WHO, 2010; BRASIL, 2014).

### 3 | DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS LEISHMANIOSES

#### 3.1 . Diagnóstico parasitológico

Para a LTA, a pesquisa direta do parasito pode ser realizada em material obtido da lesão por escarificação, aspiração ou biópsia da borda da lesão. Essa técnica tem sensibilidade que varia entre 50 e 70% e depende do número de parasitos presentes na lâmina (GOTO; LINDOSO, 2010). No caso de LTA, a positividade do teste é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea, sendo rara após um ano.

Na LV, a sensibilidade varia de acordo com o local onde é realizada a coleta, sendo de 53% a 86% na medula óssea. Em locais como o baço, a sensibilidade é maior, variando entre 93% a 99% (WHO, 2010; GRIENSVEN; DIRO, 2012). Por serem procedimentos invasivos que podem causar complicações sérias, exigindo ambiente apropriado e profissionais treinados para a coleta e identificação do parasita, esse método torna-se de difícil implementação na rotina diagnóstica (FABER et al., 2003; MARQUES et al., 2006).

A visualização em microscópio óptico da forma amastigota de *Leishmania* é possível após coloração pelo método de *Giemsa* ou *Leishman* (GENARO; NEVES, 1998). O isolamento do parasita pode ser feito através da cultura em meios apropriados, a partir de material obtido por punção aspirativa ou biópsia das lesões dos pacientes. A sensibilidade do isolamento em cultura é geralmente baixa, em torno de 20 a 40%. Essa baixa sensibilidade está relacionada, em muitos casos, à escassez do parasita nas lesões, principalmente quando se trata da *L. (V.) braziliensis* (REITHINGER et al., 2007).

Para cultivo *in vivo* em animais susceptíveis, utiliza-se principalmente o hamster (*Mesocricetus auratus*). Devido ao longo período de acompanhamento até o desenvolvimento da doença e aos elevados custos para manutenção dos animais, o método se restringe às instituições de pesquisa científica (BENSOUSSAN, 2006; BRASIL, 2017).

#### 3.2 . Diagnóstico molecular

A reação em cadeia de polimerase (*Polymerase Chain Reaction* – PCR) é uma

técnica que permite a amplificação de segmentos específicos de DNA a partir de oligonucleotídeos iniciadores (*primers*), pareados especificamente nas margens da região alvo, permitindo o seu uso como instrumento específico para o diagnóstico de diversas doenças infecciosas (RODRIGUES et al., 2002). Diferentes sequências-alvo são utilizadas, como o espaçador transcrito interno ribossomal (ITS) (SCHÖNIAN et al., 2003), gene mini-exon (HARRIS et al., 1998), sequências repetitivas de DNA nuclear, gene da glucose-6-fosfato desidrogenase (CASTILHO et al., 2003), gene gp63 (MAURICIO et al., 2001), gene Hsp70 (FRAGA et al., 2010), gene do citocromo b (KATO et al., 2005) e sequências de RNA (DEBORGGRAEVE et al., 2008).

O ensaio de PCR baseado na amplificação do kDNA é provavelmente o mais sensível, pois este alvo está presente em cerca de 10.000 a 20.000 cópias por parasita com sequências de 500 a 2.500pb (NUZUM et al., 1995). O diagnóstico baseado em PCR tem como vantagens a rapidez na execução, a isenção de interpretação subjetiva e a capacidade de monitoramento terapêutico (NUNO MARQUES et al., 2007; ASSIS et al., 2008). Além disso, o uso da PCR em tempo real (qPCR) permite a quantificação da carga parasitária num tempo de ensaio reduzido e o acompanhamento pós terapêutico de pacientes para o diagnóstico das recidivas (WHO, 2010; REITHINGER; DUJARDIN, 2007).

Embora a seja uma técnica altamente sensível e específica, há a necessidade de normalização e validação de ensaios de PCR e de diagnóstico para as comparações da sensibilidade e especificidade das diferentes abordagens sob condições de rotina (GRIENSVEN; DIRO, 2012). A PCR também é um teste sofisticado para uso na rotina laboratorial, pois necessita de exigências técnicas e custo elevado, limitando-se a laboratórios de referência e/ou clínica médica. Além disso, seu desempenho depende de algumas variáveis envolvidas como área endêmica, tipo de amostra, alvo utilizado para amplificação, método de extração do DNA, entre outros (RUITER et al., 2014).

### 3.3. Diagnóstico imunológico

O diagnóstico imunológico baseia-se na avaliação da resposta imune celular utilizando a técnica de Intradermoreação de Montenegro (IDRM) para LTA e/ou na avaliação da resposta imune humoral utilizando as técnicas de imunofluorescência indireta (IFI), Ensaio Imunoenzimático (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*-ELISA), teste de aglutinação direta (DAT) e na detecção de antígenos circulantes (KATEX).

#### 3.2.1 .1. Detecção de antígenos

A detecção de antígeno em urina por meio da aglutinação em látex (KAtex) é considerada um método promissor no diagnóstico da LV. Esse antígeno é um carboidrato termoestável de baixo peso molecular (5–20 kD) que foi detectado em pacientes com LV (SARKARI et al., 2002). Esse antígeno pode ser detectado de 1 a 6 meses após o tratamento. Em um estudo realizado na Índia, o teste mostrou uma especificidade que varia de 79,1 a 94,1% e sensibilidade de

60,4 a 71,6% (BOELAERT et al., 2008). Apesar de ser uma técnica promissora, uma das limitações é que não é uma técnica quantitativa e há a necessidade de ajustes para a melhoria da sensibilidade e reprodutibilidade (BOELAERT et al, 2014).

### 3.3.2 Intradermorreação de Montenegro (IDRM)

O principal teste imunológico utilizado para a LTA é a reação de Montenegro que revela a infecção por *Leishmania* mediante a resposta imune celular. O teste consiste na inoculação intradérmica de 0,1 ml do antígeno (*Leishmania*) na face anterior do antebraço. A leitura é realizada após 48 ou 72 horas e a enduração igual ou superior a 5 mm é considerada positiva. Habitualmente, a positividade é detectada após 4 meses do aparecimento das lesões (BRASIL, 2017).

O teste permanece positivo após a cura clínica por se tratar de uma resposta imune duradoura. Além disso, o teste cutâneo pode mostrar resultados falso-positivos entre indivíduos de áreas endêmicas devido à ocorrência de infecções subclínicas, infecções prévias e reação cruzada com outras doenças (ex: doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras). Este teste pode ser útil para o diagnóstico de viajantes que vivem em áreas não endêmicas (MASMOUDI et al., 2013). O teste de Montenegro não deve ser utilizado para fins de diagnóstico para LV, pois a doença ativa é caracterizada pela imunossupressão da resposta imune celular; portanto, o resultado é negativo (BRASIL, 2017).

#### 3.3.3 Imunofluorescência indireta (IFI)

A reação de Imunofluorescência Indireta (IFI) tem sido amplamente usada no diagnóstico das Leishmanioses e, atualmente, é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde no Brasil (SUS) (BRASIL, 2017; ASSIS et al., 2012). Porém, podem ser observadas, frequentemente, reações cruzadas com outros organismos da família Trypanosomatidae, gerando resultados falso-positivos (VEXENAT; SANTANA; TEIXEIRA, 1996; BRITO et al., 2009). Há também relatos de reatividade cruzada com soro de pacientes portadores de hanseníase e tuberculose (KAR, 1995). Além disso, ocorre grande variabilidade nos resultados de técnicas sorológicas que dependem da natureza do antígeno, principalmente pela forma como foram produzidos e purificados (TAVARES; FERNANDES; MELO, 2003). A IFI é um procedimento laborioso, apresenta baixa especificidade e exige profissionais bem treinados para sua execução (SUNDAR; RAI, 2002; BRASIL, 2006). A sensibilidade e especificidade são de 88-92% e 81-92%, respectivamente para LV (BRASIL, 2014). A sensibilidade para pacientes com LCD costuma ser negativa, para LC é de 71% e para LM é de 100%. Como consequência dessa variação em relação a sensibilidade e também por causa da sua baixa especificidade, a IFI está sendo menos explorada na rotina do diagnóstico da LTA (DE VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015).

### 3.3.4 Ensaio Imunoenzimático (Enzyme-linked Immunosorbent Assay- ELISA)

A técnica de ELISA consiste em uma metodologia de realização simples, bastante utilizada nas investigações científicas, devido sua alta sensibilidade; porém, sua especificidade depende do antígeno utilizado. O antígeno bruto solúvel apresenta sensibilidade de 80 a 100% (PEDRAS et al., 2008; WHO, 2010). Resultados promissores para o diagnóstico de LTA e LV têm sido obtidos com o uso de antígenos recombinantes como k39, histonas (H2A, H2B, H3 e H4) e proteínas de choque térmico (famílias 60, 70 e 83) (OLIVEIRA et al., 2011; SAKKAS et al., 2016).

### 3.3.5 Teste de Aglutinação Direta (DAT)

O Teste de Aglutinação Direta (DAT) é um dos testes mais simples e de baixo custo já desenvolvidos para o diagnóstico da LV. Neste teste, as formas promastigotas são tripsinizadas, fixadas com formalina e coradas com azul brilhante. O soro do paciente após diluições seriadas é incubado com o antígeno e a aglutinação é observada no dia seguinte (SUNDAR; RAI, 2002). Um estudo de meta-análise avaliando o desempenho do DAT em pacientes com LV apresentou estimativas de sensibilidade e especificidade de 94,8% (ROMERO; BOELAERT, 2010).

Ainda assim, o teste apresenta problemas no controle de qualidade do antígeno, além da necessidade de refrigeração, falta de padronização da leitura e dificuldade de obtenção do antígeno comercial (GONTIJO; MELO, 2004; SUNDAR; RAI, 2002; ABASS et al, 2015).

### 3.3.6 Teste rápido imunocromatográfico rK39

A proteína recombinante rK39 é derivada de uma proteína semelhante à cinesina de parasitas pertencentes ao complexo *Leishmania donovani*, e tem sido usada durante as últimas duas décadas para o diagnóstico sorológico da LV. No caso da técnica de Imunocromatografia, o teste rápido, o antígeno rK39 é fixado em papel de nitrocelulose. Utiliza-se uma gota de soro ou de sangue e em cerca de 15 minutos é possível fazer a leitura do teste, portanto, é considerado uma ferramenta simples e aplicável em trabalhos de campo (PASSOS et al., 2005). O desempenho do teste foi avaliado em um estudo prospectivo no Brasil, apresentando cerca de 93% de sensibilidade e entre 89<sup>a</sup> 97% de especificidade (ASSIS et al., 2012). Assim como outros testes sorológicos convencionais para LV, os pacientes podem ter anticorpos presentes por meses após a cura da doença e, também, podem ser detectados anticorpos no soro de pacientes assintomáticos (SRIVASTAVA et al., 2011). Resultados falso-negativos foram relatados e podem variar de acordo com a região geográfica (SUNDAR, RAI, 2002).

## 4 | O USO DA CITOMETRIA DE FLUXO COMO UMA FERRAMENTA SOROLÓGICA ALTERNATIVA AO DIAGNÓSTICO DAS LEISHMANIOSES

A citometria de fluxo (CF) é uma tecnologia que permite análise simultânea e multiparamétrica de células ou partículas em suspensão, avaliando-as individualmente. À medida que o fluxo passa por um ou mais feixes de luz (gerados por um ou mais lasers), o sistema óptico-eletrônico registra a forma como as estruturas dispersam a luz do laser incidente e captando as fluorescências emitidas. Assim, o equipamento obtém informações de diversos parâmetros, como tamanho relativo, complexidade interna e intensidades de fluorescência de cada célula ou partícula avaliada (SHAPIRO, 2003; DU et al., 2015).

Em vista disso, a CF surge como uma tecnologia extremamente versátil, associando funcionalidade e precisão. Desde os anos 80, a CF estendeu-se progressivamente da pesquisa básica aos laboratórios de diagnóstico clínico devido ao desenvolvimento da tecnologia de hibridoma e produção de anticorpos monoclonais, juntamente com a produção de uma ampla variedade de fluorocromos. Assim, ela permitiu a realização de diversas investigações laboratoriais que incluem biologia molecular, patologia e imunologia, com ampla aplicação na medicina, especialmente em transplantes, hematologia, avaliações do sistema imune, imunologia do tumor e quimioterapia (PILLAI; DORFMAN 2016; COZZOLINO et al., 2016). Essa ferramenta revolucionou o diagnóstico, uma vez que proporciona uma avaliação precisa de múltiplos processos biológicos. Em virtude da expansão do uso da CF, em 2006 foi criado um consórcio internacional, visando padronizar procedimentos e protocolos diagnósticos para leucemias e linfomas (KALINA et al., 2012). Além da investigação de doenças hematológicas com características de malignidade, bem como no desenvolvimento de fármacos, essa tecnologia é usada também na rotina dos Laboratórios Centrais (LACENs) de referência nacional, onde o acompanhamento de indivíduos com HIV/AIDS merecem destaque (MOLINARO et al., 2009; DU et al. 2015).

Atualmente, já existem trabalhos utilizando a citometria de fluxo como um método alternativo e auxiliar para o diagnóstico das Leishmanioses, possuindo vantagens sobre os métodos convencionais utilizados (OLIVEIRA et al., 2013; DE PAIVA-CAVALCANTI et al., 2015; TEIXEIRA-CARVALHO et al., 2015). A CF permite a análise quantitativa dos anticorpos anti-*Leishmania* e o procedimento de marcação é simples, através da utilização de anticorpos conjugados diretamente a fluorocromos (OLIVEIRA et al., 2013; PEDRAL-SAMPAIO et al., 2016). As formas promastigotas são identificadas no citometro de fluxo com base em suas propriedades de espalhamento de luz frontal (FSC) e lateral (SSC) específicas. Em uma metodologia desenvolvida originalmente por Martins-Filho et al., (1995) para a Doença de Chagas e aplicada por Rocha et al (2002) para a LTA, os dados são expressos sob a forma de percentual de parasitas fluorescentes positivos (PPFP).

O uso da citometria de fluxo também demonstra ser promissor no diagnóstico

sorológico da Leishmaniose Visceral Canina (LVC) por apresentar elevada especificidade e sensibilidade, redução dos resultados falso-positivos em cães vacinados e menor reatividade cruzada contra outros patógenos caninos, além da distinção em cães assintomáticos e sintomáticos (ANDRADE et al., 2007; KER et al., 2013). Para a LV, CARVALHO NETA et al., (2006) estabeleceu a utilização da citometria de fluxo no diagnóstico pela detecção de anticorpos anti-promastigotas fixadas de *L. (L.) infantum*, garantindo uma alta sensibilidade (99%) e especificidade (100%). Posteriormente, outros estudos aprimoraram a técnica utilizando a ferramenta como um critério de cura pós-terapêutico (LEMOS et al., 2007; GOMES et al., 2010). Também foi demonstrado que a quantificação das subclasses de IgG por ELISA ou citometria de fluxo levou a um aumento na acurácia dos testes para o diagnóstico da LTA. A quantificação de IgG1 e IgG3 parece ser uma boa metodologia para o acompanhamento de pacientes de LTA e LV tratados (SOUZA et al., 2005; GOMES et al. 2010; TEIXEIRA-CARVALHO et al., 2015).

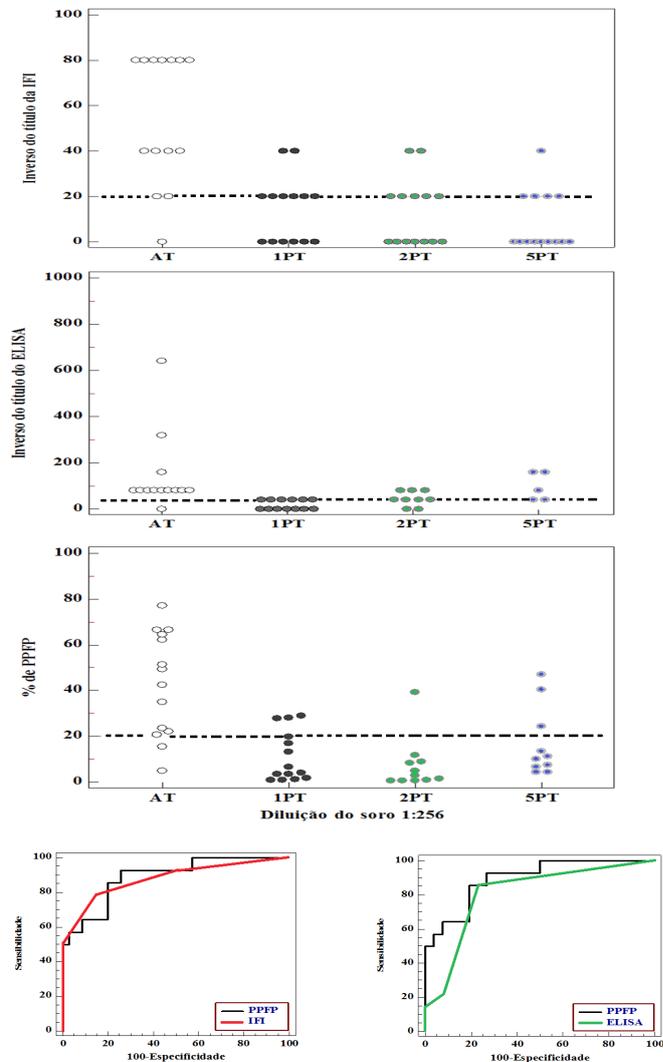
Além disso, quando comparada a outras técnicas, a CF permite a reatividade de anticorpos dirigidos contra antígenos de membrana do parasito, evitando reações com estruturas intracitoplasmáticas que são alvos frequentes de reação cruzada com outros tripanossomatídeos (ROCHA et al., 2006; PEREIRA et al., 2012).

Nas abordagens laboratoriais, a utilização dos parasitas vivos apresenta limitações importantes como alto risco de contaminação na rotina laboratorial e a grande dificuldade no cultivo dos parasitas *in vitro*. Sendo assim, foi demonstrado na CF que a utilização de parasitas fixados garante elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico da LTA (PISSINATE et al., 2008; PEREIRA et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2013).

O conhecimento adquirido com o desenvolvimento de ferramentas sorológicas baseadas em citometria de fluxo para os tripanossomatídeos permitiu o desenvolvimento de um TRIPLEX que possibilita a detecção diferencial de Leishmaniose Visceral, Leishmaniose Cutânea localizada e doença de Chagas e é baseado em um algoritmo para análise da reatividade de IgG1 anti-Trypanosomatidae. Essas doenças frequentemente apresentam reatividade cruzada nos testes sorológicos convencionais (TEIXEIRA-CARVALHO, 2015).

Em um ensaio preliminar comparamos os desempenhos da CF, ELISA e IFI em diagnosticar 14 pacientes com LTA antes, 1, 2 e 5 anos após o tratamento com Glucantime®. Para isso, o soro dos pacientes foi inativado e formas promastigotas foram obtidas para realizar os ensaios. Para o ensaio de IFI, os pacientes, que apresentaram títulos a partir da diluição 1:20, foram considerados positivos. Dos soros avaliados, 92,85% (13/14) foram positivos antes do tratamento (AT). Um ano após o tratamento (PT), 61,54% (8/13); dois anos PT, 70% (7/10) e cinco anos PT, 50% (5/10) (Figura 1A). Para o teste de ELISA, os pacientes que apresentaram títulos de soro a partir de 1:40 foram considerados positivos. Dos soros avaliados, 92,8% (13/14) dos pacientes AT foram positivos; pacientes um ano PT, 53,8% (7/13); pacientes dois anos

PT 88,8% (8/9) e pacientes cinco anos PT, 100% (5/5) (Figura 1B). Na CF, foi possível identificar 86% (12/14) de pacientes AT positivos; e 77% (10/13), 80% (8/10) e 70% (7/10) dos indivíduos, respectivamente, um, dois e cinco anos PT, negativos (Figura 1C). Comparando os desempenhos de IFI e CF através da curva ROC, observou-se que área sobre a curva (ASC) da IFI foi 0,879, tendo um desempenho menor que a citometria de fluxo (ASC=0,890), (Figura 1D). Já comparando os resultados de ELISA e CF, a ASC do ELISA, foi de 0,808, diferindo da CF (ASC=0,896), também mostrando um menor desempenho. (Figura 1D).



Diante dos resultados preliminares acredita-se que a citometria de fluxo se aplica ao diagnóstico da LTA, apresentando uma sensibilidade e especificidade superior quando comparada as técnicas de IFI e ELISA.

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista as dificuldades inerentes das técnicas sorológicas utilizadas na rotina laboratorial para o diagnóstico das Leishmanioses, a utilização da citometria de fluxo na avaliação diagnóstica e pós-terapêutica surge da necessidade de pesquisas que possam dar suporte no diagnóstico, interpretação dos resultados e também auxiliar

na elaboração de um novo esquema terapêutico aplicável a esta situação, visto que decisão da interrupção do tratamento ainda depende de um critério essencialmente clínico. Caso validada essa técnica para o diagnóstico das Leishmanioses, existe a possibilidade de terceirizar os serviços pelo Sistema Único de Saúde (SUS) como já ocorre para o diagnóstico de vários tipos de câncer. Porém, para isso, é necessária qualificação de recursos humanos e investimento de capital para aquisição do equipamento e reagentes para os laboratórios que realizariam o serviço.

## REFERÊNCIAS

ABASS, E. et al. Heterogeneity of *Leishmania donovani* Parasites Complicates Diagnosis of Visceral Leishmaniasis: Comparison of Different Serological Tests in Three Endemic Regions. **Plos One**, v. 10, p. e0116408, 2015.

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 7, p. 1-12, 2012

AMEEN, M. Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. **Clinical and experimental dermatology**, v. 35, n. 7, p. 699-705, 2010.

ANDRADE, M. S. B., et al. Leishmaniose tegumentar americana causada por *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*, em área de treinamento militar na Zona da Mata de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 3, p. 229-233, 2005.

ANDRADE, R. A. DE et al. Clinical value of anti-*Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* IgG titers detected by flow cytometry to distinguish infected from vaccinated dogs. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 116, n. 1-2, p. 85–97, 2007.

ASSIS, T.S. et al. Validation of the rapid immunochromatographic test it-leish, for the diagnosis of human visceral leishmaniasis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 17, n 2, p. 107-116, 2008.

ASSIS, T.S.M, et al. Latent class analysis of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. **Tropical Medicine and International Health**, Oxford, v.17(10), p. 1202–1207, 2012.

BOELAERT, M. et al. Diagnostic tests for kala-azar: a multi-centre study of the freeze-dried DAT, rK39 strip test and KAtex in East Africa and the Indian subcontinent. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 1, p. 32–40, jan. 2008.

BOELAERT, M. et al. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 6, n. 6, p. CD009135, 2014.

BRASIL. **Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana 2.ed.** 2007.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.** Brasília, DF, p. 11, 2014.

BRASIL, M. DA SAÚDE. **Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar.** Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, . 189, p.il, 2017

BRITO, M. E. F. et al. Species diversity of *Leishmania* (*Viannia*) parasites circulating in an endemic

area for cutaneous leishmaniasis located in the Atlantic rainforest region of northeastern Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v. 14, n. 10, p. 1278-1286, 2009.

CARVALHO NETA, A.V. et al. Citometria de fluxo no diagnóstico da leishmaniose visceral canina. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e zootecologia**, v. 58, n. 4, p. 480-488, 2006.

CASTILHO, T. M; SHAW, J. J; FLOETER-WINTER, L. M. New PCR assay using glucose-6-phosphate dehydrogenase for identification of Leishmania species. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v 41, p.540–546, 2003.

COZZOLINO I., et al. Lymph Node Fine-Needle Cytology of Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Classification by Flow Cytometry. **Acta Cytologica**, v.60,p.302–314, 2016.

DE PAIVA-CAVALCANTI, M. et al. Leishmaniasis diagnosis: an update on the use of immunological and molecular tools. **Cell & bioscience**, v. 5, n. 1, p. 1, 2015.

DE VRIES, H. J. C.; REEDIJK, S. H.; SCHALLIG, H. D. F. H. Cutaneous Leishmaniasis: Recent Developments in Diagnosis and Management. **Am. J. Clin. Dermatol.**, Auckland, v. 16, n.2, p. 99–109, 2015.

DEBORGGRAEVE, S. et al. A simplified and standardized polymerase chain reaction format for the diagnosis of leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 198, p 1565-1572, 2008.

DU, L. et al. The evolution of guidelines for the validation of flow cytometric methods. **The Official journal of the International Society for Laboratory Hematology**,v.37, p.3-10, 2015.

FRAGA, J. et al. Phylogeny of Leishmania species based on the heat-shock protein 70 gene. **Infection, Genetics and Evolution**, Amsterdam, v. 10, p.238–245, 2010.

GENARO, O.; NEVES, D. Leishmaniose tegumentar americana. **NEVES, DP Parasitologia Humana**, v. 10, p. 36-53, 1998.

GOMES, I. T. et al. Anti-Leishmania chagasi immunoglobulin G3 detected by flow cytometry for early cure assessment in American visceral leishmaniasis. **Journal of immunological methods**, v. 360, n. 1-2, p. 76–83, 31 ago. 2010.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. D. L. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil, quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, p.338-49, 2004.

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 8, n. 4, p. 419-433, 2010.

GRIENSVEN, J & DIRO, E. Visceral leishmaniasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 26, n.2, p. 309–322, 2012.

HARRIS, E. et al. Single-step multiplex PCR assay for characterization of new world Leishmania complexes. **Journal Clinical Microbiology**, Washington, v. 36, n.7, p 1989–1995, 1998.

KALINA T., et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. **Leukemia**,v. 26,p. 1986–2010, 2012.

KAR, K. Serodiagnosis of leishmaniasis. **Critical reviews in microbiology**, v. 21, n. 2, p. 123-152,

1995.

KATO, H. et al. Detection and identification of Leishmania species within naturally infected sand flies in the Andean areas of Ecuador by a polymerase chain reaction. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v 72, p. 87–93, 2005.

KER, H. G. et al. Evaluation of a prototype flow cytometry test for serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. **Clinical and vaccine immunology : CVI**, v. 20, n. 12, p. 1792–8, dez. 2013.

KUMAR R, NYLEN S. Immunobiology of visceral leishmaniasis. **Frontiers in immunology**. v.3, p.251, 2012.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. In: LUMSDEN, W. H. R.; EVANS, D. A. Biology of the Kinetoplastida. **London: Academic Press**, London, v. 2, p. 1-116, 1979.

LEMOS, E.M; et al. Detection of anti-Leishmania (Leishmania) chagasi immunoglobulin G by flow cytometry for cure assessment following chemotherapeutic treatment of American visceral leishmaniasis. **Clinical and Vaccine Immunology**. 14, 569. 2007.

MARQUES, M. J. et al. Comparison of polymerase chain reaction with other laboratory methods for diagnosis of American cutaneous leishmaniasis: diagnosis of cutaneous leishmaniasis by polymerase chain reaction. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 54, p.37–43, 2006.

MARTINS-FILHO, O. A. et al. Flow cytometry, a new approach to detect anti-live trypomastigote antibodies and monitor the efficacy of specific treatment in human Chagas' disease. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, v. 2, n. 5, p. 569- 573, 1995.

MASMOUDI, A. et al. Old World cutaneous leishmaniasis: Diagnosis and treatment. **Journal of Dermatological Case Reports**, v. 7, n. 2, p. 31–41, 2013.

MAURICIO, I.L. et al. Genetic typing and phylogeny of the Leishmania donovani complex by restriction analysis of PCR amplified gp63 intergenic regions. **Parasitology**, London, v 122, p.393–403, 2001

MOLINARO E. M. Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde: volume 1 / Organização de Etelcia Moraes Molinaro, Luzia Fátima Gonçalves Caputo e Maria Regina Reis Amendoeira. - Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2009.

NUNO MARQUES, S, et al. Leishmaniose visceral e infecção por vírus da imunodeficiência humana - Na era da terapêutica anti-retrovirídica de alta eficácia. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 20, p.291-298, 2007.

NUZUM, E. et al. Diagnosis of symptomatic visceral leishmaniasis by use of the polymerase chain reaction on patient blood. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 171, p.751–754, 1995.

OLIVEIRA, A. P. et al. Comparison of flow cytometry and indirect immunofluorescence assay in the diagnosis and cure criterion after therapy of American tegumentary leishmaniasis by anti-live Leishmania (Viannia) braziliensis immunoglobulin G. **Journal of Immunological Methods**, v. 387, n. 1-2, p. 245-53, Jan 31, 2013.

OLIVEIRA GG., et al. Characterization of novel Leishmania infantum recombinant proteins encoded by genes from five families with distinct capacities for serodiagnosis of canine and human visceral leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 85, p.1025–1034, 2011.

PASSOS, S. et al. Recombinant Leishmania antigens for serodiagnosis of visceral leishmaniasis. **Clinical Diagnostic Laboratory and Immunology**, Washington, v.12, p.1164–1167, 2005.

- PASSOS, V. et al. American cutaneous leishmaniasis: use of a skin test as a predictor of relapse after treatment. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 78, n. 8, p. 968-974, 2000.
- PEDRAL-SAMPAIO G., et al. Detection of IgG Anti-*Leishmania* Antigen by Flow Cytometry as a Diagnostic Test for Cutaneous Leishmaniasis. **PLOSOne**, v.11, n.9, p. e0162793., 2016.
- PEDRAS, M.J. et al. Comparative evaluation of direct agglutination test, rK39 and soluble antigen-ELISA and RIFI for the diagnosis of visceral leishmaniasis in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 102, p. 172–178. 2008.
- PEREIRA, V.R.A., et al. Evaluation of anti-lived and anti-fixed- *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* promastigotes IgG antibodies detected by flow cytometry for diagnosis and post-therapeutic cure assessment in localized cutaneous leishmaniasis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 74, p. 292-298, 2012.
- PILLAI V ; DORFMAN D. M. Flow Cytometry of Nonhematopoietic Neoplasms. **Acta Cytologica**, v. 60, p.36–343, 2016.
- PISSINATE, J. F. et al. Upgrading the flow-cytometric analysis of anti-*Leishmania* immunoglobulins for the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. **Journal of immunological methods**, v. 336, n. 2, p. 193-202, 2008.
- REITHINGER R, DUJARDIN JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 45, n.1, p.21–25. 2007.
- REITHINGER, R. et al. Cutaneous leishmaniasis. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 9, p. 581-596, 2007.
- ROCHA, R. D. R. et al. Anticorpos antipromastigotas vivas de *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*, detectados pela citometria de fluxo, para identificação da infecção ativa na leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 551-562, 2002.
- ROCHA, R. et al. Clinical value of anti-live *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* immunoglobulin G subclasses, detected by flow cytometry, for diagnosing active localized cutaneous leishmaniasis. **Tropical Medicine & International Health**, v. 11, n. 2, p. 156-166, 2006.
- RODRIGUES, E. H. G. et al. Evaluation of PCR for diagnosis of American cutaneous leishmaniasis in an area of endemicity in northeastern Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 10, p. 3572-3576, 2002.
- ROMERO GA, BOELAERT M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America- a systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 4, p 584, 2010.
- RUITER, C. M. et al. Molecular tools for diagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. **Journal of clinical microbiology**, v. 52, n. 9, p.3147-3155., 2014.
- SAKKAS, H.; GARTZONIKA, C.; LEVIDIOTOU, S. Laboratory diagnosis of human Visceral. **Journal of Vector Borne Disease**, Delhi, n. 53, p. 8–16, 2016.
- SARKARI, B; CHANCE, M; HOMMEL M. Antigenuria in visceral leishmaniasis: detection and partial characterisation of a carbohydrate antigen. **Acta Tropica**, Basel, v. 82, p 339–48, 2002.
- SCHÖNIAN, G. et al. PCR diagnosis and characterization of *Leishmania* in local and imported clinical samples. **Diagnostic. Microbiology and Infectious Disease**, New York, v 47, p.349–358, 2003.

SHAPIRO, H.M.. Practical Flow Cytometry, 4ed. New York, 2003.

SOUZA, M. A. D. et al. Perfil de isotipos de imunoglobulinas e subclasses de IgG na leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 2, p. 137-41, 2005.

SRIVASTAVA, P. et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v.105, p.1–6. 2011.

TAVARES, C. A. P.; FERNANDES, A. P.; MELO, M. N. Molecular diagnosis of leishmaniasis. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 3, n. 5, p. 657-667, 2003.

TEIXEIRA-CARVALHO, A. et al. FC-TRIPLEX Chagas/Leish IgG1: a multiplexed flow cytometry method for differential serological diagnosis of chagas disease and leishmaniasis. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0122938, 2015.

VEXENAT, A. D. C.; SANTANA, J. M.; TEIXEIRA, A. R. Cross-reactivity of antibodies in human infections by the kinetoplastid protozoa *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 38, n. 3, p. 177-185, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the leishmaniasis. **World Health Organ Tech [S.I.] Rep Ser**, Geneva, v. 949, p. 186, 2010.

YOUNG, D., DUNCAN, M. Guide to the identification and geographic distribution of *Lutzomyia* sand flies in México, the West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae). **Memories of American Entomological Institute [S.I.]**, n. 54, p. 1-88, 1994.

## UTILIZAÇÃO DO SWAB NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM LEISHMANIOSES DO INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES, PARA O DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

### **Angélica Olivino da Silva**

Mestre em Ciências pelo Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Departamento de Imunologia, Recife - PE.

### **Maria Edileuza Felinto de Brito**

Pesquisadora do Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Departamento de Imunologia, Recife - PE.

### **Sinval Pinto Brandão-Filho**

Pesquisador do Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Departamento de Imunologia, Recife - PE.

### **Roberto Pereira Werkhäuser**

Pesquisador do Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Departamento de Imunologia, Recife - PE.

### **Eduardo Henrique Gomes Rodrigues**

Faculdades Integradas da Vitória de Santo Antão, Departamento de Farmácia, Vitória - PE.

**RESUMO:** A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma dermatoparasitose causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Nos últimos anos a reação em cadeia da polimerase (PCR), com sua elevada sensibilidade, se tornou uma técnica útil para estudos clínicos em leishmanioses e o seu diagnóstico. Diante da presença de DNA de parasitos em exsudatos tegumentares, estudos vêm propondo a utilização do método não invasivo de coleta com *swab*. Os pacientes

selecionados foram atendidos no setor de dermatologia do Hospital Oswaldo Cruz/ UPE, no período de 2010 a 2014 e submetidos à coleta de escarificação da lesão, biópsia e exsudatos cutâneos coletados a partir de *swab*. O DNA das amostras de biópsia e *swab* foram extraídos e purificados para realização da PCR e o resultado foi evidenciado em gel de agarose através da eletroforese. Em 201 amostras de *swab* obtivemos positividade em 95 (47,2%) e em 182 amostras de biópsia, 90 (49,4%) de positividade. Comparando as técnicas de pesquisa direta (escarificação da lesão) e PCR (por *swab*) foi observada uma concordância de resultados em 122 (76,8%). Comparando os resultados entre os substratos *swab* e biópsia, houve convergência em 148 amostras e discordância em 34 delas. A utilização do método de coleta a partir de *swab* no Serviço de Referência em Leishmanioses do Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ - PE é pertinente ao desenvolvimento deste modelo prático e inovador de coleta de *Leishmania* spp. sendo um instrumento auxiliar na coleta de amostras para o diagnóstico de LTA durante a rotina laboratorial.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leishmaniose tegumentar americana, diagnóstico, *swab*.

**ABSTRACT:** American cutaneous leishmaniasis (ACL) is a dermatoparasitosis caused by

different species of protozoa of the genus *Leishmania*. In recent years polymerase chain reaction (PCR), with its high sensitivity, has become a useful technique for clinical studies in leishmaniasis and its diagnosis. In view of the presence of parasite DNA in tegumentary exudates, studies have proposed the use of a non-invasive *swab* collection method. The selected patients were treated in the dermatology sector of the Hospital Oswaldo Cruz / UPE, from 2010 to 2014 and submitted to the collection of lesion scarification, biopsy and cutaneous exudates collected from *swabs*. The DNA from the biopsy and *swab* samples were extracted and purified for PCR and the result was evidenced on agarose gel through electrophoresis. In 201 *swab* samples we obtained positivity in 95 (47.2%) and in 182 biopsy samples, 90 (49.4%) of positivity. Comparing the techniques of direct investigation (lesion scarification) and PCR (by *swab*) a concordance of results was observed in 122 (76.8%). Comparing the results between the *swab* and biopsy substrates, there were convergence in 148 samples and disagreement in 34 of them. The use of the collection method from the *swab* Service Leishmaniasis of Aggeu Magalhães Institute FIOCRUZ PE is pertinent to the development of this innovative model collection *Leishmania* spp. being an instrument assist in the collection of samples for the diagnosis of ACL during routine laboratory.

**KEYWORDS:** American cutaneous leishmaniasis, diagnosis, *swab*.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecto-parasitária causada por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania*.

O respectivo gênero compreende protozoários parasitos, com um ciclo de vida digenético, vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores (flebotomíneos), estes últimos sendo responsáveis pela transmissão desses agentes etiológicos de um mamífero a outro (REY, 2001).

No Continente Americano há registro de casos desde o extremo sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e Uruguai (BRASIL, 2012). Do total, 75% (38.235) estão concentrados no Brasil e nos países da sub-região Andina. Sendo uma doença tropical e subtropical, é considerada como negligenciada e de grande importância para a saúde pública (WHO, 2016). No nordeste do Brasil, Pernambuco se destaca por ser o 3º estado com maior número de casos de LTA.

A LTA é uma doença não contagiosa, de evolução crônica, que acomete as estruturas da pele, causando a forma clínica clássica da doença, a forma cutânea, além de comprometer cartilagens e mucosas da nasofaringe, causando a forma multilante e mais grave da doença, conhecida como cutaneomucosa ou mucocutânea (SILVEIRA et al., 2004).

O diagnóstico da LTA é formado pelos aspectos clínico-epidemiológicos e achados laboratoriais, podendo ser difícil, dada a similaridade com outras doenças que podem acometer a pele e também a mucosa. O diagnóstico de certeza pelos

testes parasitológicos somente é dado quando se visualiza o parasito nos tecidos, caso contrário às alterações histopatológicas são no máximo sugestivas do diagnóstico o que é explicado pela escassez de parasitos nas biópsias, comum principalmente em amostras de mucosa.

Nos casos duvidosos é importante a realização de exames específicos para o isolamento e caracterização do parasito. Em Pernambuco a principal espécie circulante no estado é a *L. (V). braziliensis* (BRITO et al., 2009;2018). Para tal temos as técnicas moleculares, como: Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), que possui altas sensibilidade e especificidade, através da análise molecular de minicírculos do kDNA (COSTA, 2009; RODRIGUES, 2002, 2013; SILVA, 2017).

Em vista dos métodos de coleta ser considerados invasivos alguns estudos vêm propondo a utilização de uma técnica não invasiva como o método de coleta com *swab* bacteriológico para o diagnóstico molecular da LTA através de PCR (BRITO et al., 2012; CALDART et al., 2011; MIMORI et al., 2002).

Assim sendo, o presente estudo visou avaliar a utilização do método de coleta por *swab* no Serviço de Referência em Leishmanioses do Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ - PE, para o diagnóstico da LTA, a fim de comprovar sua eficácia como alternativa diagnóstica.

## 2 | METODOLOGIA

### Considerações Éticas e Seleção de Pacientes

O estudo apresenta parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que norteiam as pesquisas com seres humanos no Instituto Aggeu Magalhães IAM/FIOCRUZ, sob o número 38/2008. Cada indivíduo participante foi informado sobre a natureza do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os pacientes selecionados apresentaram diagnóstico clínico e lesão ativa, foram atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital Oswaldo Cruz (HUOC) da Universidade de Pernambuco – UPE, seguindo a rotina ambulatorial do Serviço de Referência em Leishmanioses (SRL) do Instituto Aggeu Magalhães. Os indivíduos foram provenientes de áreas endêmicas de Pernambuco, Zona da Mata e região Metropolitana do Recife, no período de março de 2010 a dezembro de 2014.

Os critérios utilizados para inclusão no estudo incorporaram pacientes que além de atenderem a critérios clínico-epidemiológicos, apresentavam lesões ativas. Foram excluídos pacientes diagnosticados com outra doença dérmica que não incluía a LTA.

### Coleta de amostras

Para a escarificação das lesões cutâneas, estas foram previamente tratadas com assépticos e, posteriormente, foi realizada a raspagem da borda da lesão utilizando

lâmina de bisturi estéril e o material coletado posto em lâmina de microscopia. Já os exsudatos cutâneos foram coletados com *swab* obtidos sob condições estéreis em toda a área da lesão ativa, inclusive no centro e na borda. Em pacientes que apresentaram lesões ressecadas o *swab* foi embebido em soro fisiológico. Os *swabs* foram estocados individualmente em tubos de 1,5 mL e transportados para o Laboratório de Imunoparasitologia do IAM, onde permaneceram estocados a -20° C, até a utilização.

As biópsias cutâneas foram realizadas com o auxílio do *punch* de 4-5 mm de diâmetro. Após assepsia com álcool iodado e aplicação de anestesia local (lidocaína a 2% sem vaso constritor) foi realizada uma incisão e retirado um pequeno fragmento que foi armazenado em tubos de 1,5 mL e transportado para o Laboratório de Imunoparasitologia do IAM/FIOCRUZ, e estocados a -80°C.

### Diagnóstico Parasitológico (Pesquisa direta)

Das amostras obtidas por escarificação foram confeccionados os esfregaços em lâmina de microscopia. Os esfregaços foram fixados com álcool metílico e corados pelo método de *Giemsa*. A Pesquisa Direta (PD) de formas amastigotas de *Leishmania* spp. foi realizada através de microscopia óptica em objetiva de 100x utilizando óleo de imersão.

### Diagnóstico Molecular

O DNA genômico das amostras, de exsudatos cutâneos coletados por *swab* e biópsias, foram extraídos e purificados com o kit Qlamp® DNA Mini Kit (QIAGEN, Valencia, USA), seguindo as instruções do fabricante. As amostras devidamente purificadas foram quantificadas com o espectrofotômetro NanoDrop (Thermo Scientific®, modelo 2000c).

Uma vez purificado, o DNA genômico foi submetido à amplificação por PCR, utilizando um termociclador automático (Eppendorf®, modelo Master Cycler gradient), que permite a amplificação do kDNA do parasito pertencentes ao subgênero *Viannia*.

O mix de PCR consistiu em 23 µL de uma solução contendo Tris-HCl 10 mM, pH 8,3; MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, gelatina 0,01 %; 0,2 mM de cada dNTP; 100 pmoles de cada oligonucleotídeo iniciador (DE BRUIJN; BARKER, 1992) e 0,5 U de *Taq* DNA polimerase (DE BRUIJN; BARKER, 1992, DE BRUIJN et al, 1993). A essa mistura foram adicionados 2 µL de amostra de DNA de cada paciente. Um controle negativo (sem DNA) foi utilizado na reação juntamente com um controle positivo (1ng/µL) de DNA genômico de *L. (V.) braziliensis* da cepa de referência (IOC-L-566-MHOM/BR/75/M2903).

A PCR foi realizada em 35 ciclos (94 °C, 1 min; 65 °C, 1 min; 72 °C, 1 min) (ERESH et al, 1994), precedidos de uma desnaturação inicial de 5 minutos a 94°C. Os oligonucleotídeos iniciadores utilizados: LEIB1 (5'-GGGGTTGGTGTAATATAGTGG-3') e LEIB2 (5'-CTAATTGTGCACGGGGAGG-3') amplificaram todo minicírculo do kDNA de *Leishmania (Viannia) spp.*, equivalente a 750 pares de base (DE BRUIJN; BARKER

1992).

Após amplificação, 10µL do produto de PCR foram analisados através de eletroforese em gel de agarose a 1% com tampão TAE (Tris-Acetato 40 mM, EDTA 1mM) corados por solução de brometo de etídio a 10µg/mL (SAMBROOK et al, 1989). As bandas de DNA separadas por eletroforese foram visualizadas em um transiluminador de luz ultravioleta e digitalizadas através de um sistema de documentação Kodak®, modelo Gel Logic 100 Imagem System.

### 3 | RESULTADOS

Foram coletadas e analisadas 201 amostras de *swab*, destas 182 possui amostras de biópsias e 163 amostras de escarificado de lesão, de pacientes portadores de LTA.

#### **Análise comparativa do diagnóstico parasitológico (pesquisa direta) com o diagnóstico molecular por PCR de exsudatos cutâneos coletados com *swab***

A pesquisa direta na busca de formas amastigotas de *Leishmania* spp., foi realizada em 163 amostras do total de pacientes selecionados para o estudo, devido as características das lesões cutâneas serem eritematosas e/ou nodulares. Nestas amostras foi observada positividade em 92(56,5%) lâminas e resultado negativo em 71 (43,5%).

Na análise realizada através da PCR deste mesmo número de paciente coletados com o método de *swab*, obteve-se positividade em 73 amostras (44,7%) e resultado negativo em 90 (55,3%).

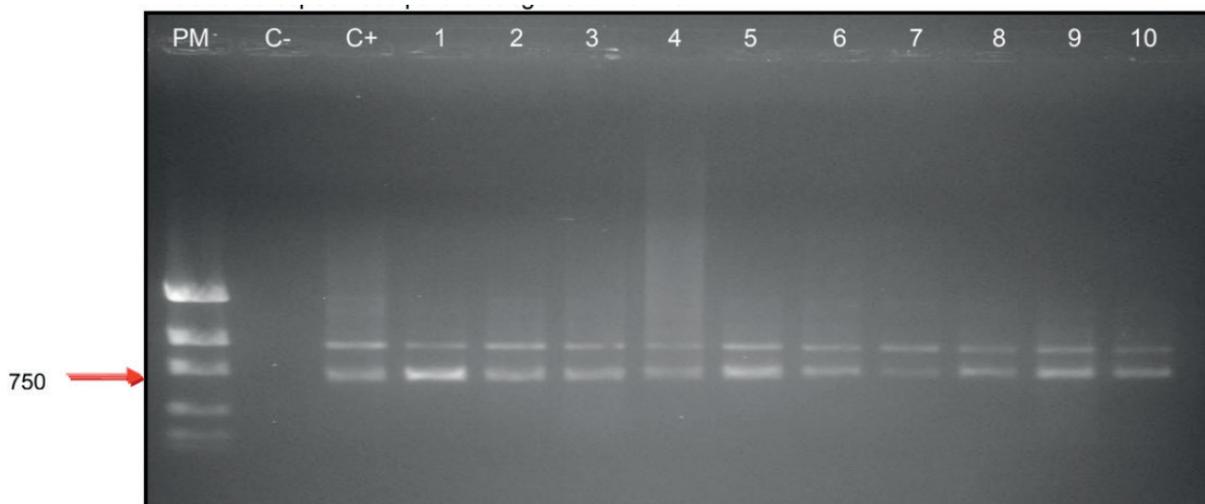
Comparando as técnicas de PD (Pesquisa Direta) e PCR foi observada uma concordância de resultados em 122 (76,8%) e divergência em quarenta e uma (23,2%) destas amostras como evidenciado na tabela 1.

Métodos		Total de amostras	%
Pesquisa Direta	PCR ( <i>Swab</i> )		
+	+	62	76,8
-	-	60	
+	-	30	23,2
-	+	11	
<b>Total de amostras pareadas analisadas</b>		163	100

**Tabela 1-** Comparação dos resultados do diagnóstico parasitológico por pesquisa direta e do diagnóstico molecular através de PCR em amostras coletadas a partir de *swab*.

### Análise comparativa entre substratos (biópsia e exsudatos cutâneos).

Através de PCR foram analisadas 182 amostras de biópsias e exsudatos cutâneos (coletados com *swab*) dos pacientes selecionados para o estudo. Ao todo 86 (47,3%) amostras de exsudatos cutâneos coletados a partir de *swab* e 90 (49,5%) amostras de biópsias foram positivas, algumas dessas amostras podem ser visualizadas na figura 1.



**Figura 1-** Eletroforese em gel de agarose a 1% corado pelo brometo de etídeo, mostrando produtos amplificados, originários de amostras de biópsia e *swab*, a partir de oligonucleotídeos iniciadores específicos para o subgênero *Viannia*.

**Legenda:** Controle positivo (C+) controle negativo (C-), amostras de biópsia (1-5) e amostras de *swab* (6-10). O produto de amplificação de 750pb encontra-se indicado por seta. PM: marcador de peso molecular + Low DNA Mass Ladder (2000, 1200, 800, 400, 200 e 100 bp).

Ao comparar os resultados da PCR de amostras de exsudatos cutâneos e de biópsia nos pacientes analisados, observa-se concordância em 148 (81,3%) amostras e discordância em 34 (18,7%), onde 77 amostras obtiveram resultado negativo nos dois métodos e 71 resultados positivos em ambos, porém 15 amostras obtiveram resultados positivos apenas pelo *swab* com negatividade na biópsia e apenas 19 amostras foram positivas pela biópsia e negativas pelo *swab* como pode ser observado na tabela 2.

PCR		Total de amostras	%
Biópsia	Swab		
-	-	77	81,3
+	+	71	
+	-	19	18,7
-	+	15	
<b>Total de amostras pareadas analisadas</b>		182	100

**Tabela 2-** Comparação dos resultados do diagnóstico molecular através de PCR em amostras coletadas a partir de *swab* e biópsia.

## DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo, além de analisar métodos laboratoriais clássicos (parasitológico pela pesquisa direta e o molecular a partir de biópsia) de uso rotineiro na pesquisa em leishmaniose tegumentar americana para o Serviço de Referência em Leishmanioses (SRL – IAM/FIOCRUZ), incluiu também a análise realizada pelo método de *swab* para coleta de *Leishmania* spp., que passou a ser incorporado no SRL em 2010. Com relação ao *swab* aplicado em LTA, são poucos os trabalhos que apontam este método como um instrumento na coleta desses parasitos e, além disso, não há constatação da técnica ter sido preconizada por órgãos de saúde pública para a enfermidade em questão (FERREIRA et al. 2008, 2012; GOMES et al., 2016; LEITE et al., 2010, 2011; LOMBARDO et al., 2012; MIMORI, 2002).

Os critérios utilizados para inclusão no estudo incorporaram pacientes que além de atenderem a critérios clínico-epidemiológicos, apresentavam lesões ativas. Dessa forma, 201 pacientes foram selecionados como portadores de LTA com base no diagnóstico clínico e epidemiológico.

Em uma análise comparativa em 163 amostras, entre a técnica parasitológica de pesquisa direta e a técnica molecular de PCR a partir de amostras coletadas por *swab*, o estudo obteve uma concordância em 76,8% das amostras, estes dados colaboram com recente pesquisa realizada por Viana (2013), onde em 31 amostras a concordância obtida pelas duas técnicas foi de 77,42%.

As diferenças encontradas em nosso estudo entre os resultados acerca da positividade destas duas de técnicas podem estar correlacionadas ao tempo de evolução da lesão cutânea. Weigle e Colaboradores (2002) analisaram o tempo de evolução da infecção com o número de *Leishmania* presentes em lesões de LTA. As lesões de até seis meses obtiveram 56% de sensibilidade comparada a 8,7% em lesões com tempo igual ou superior a seis meses, sugerindo que a quantidade de parasitos presentes nas lesões pode se apresentar inversamente proporcional ao tempo de evolução destas. Neste estudo a média de evolução da lesão foi de 4,3 meses, justificando o número alto de positividade.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, torna-se oportuno que as pesquisas se concentrem no desenvolvimento de novos conhecimentos, principalmente no emprego de novos modelos diagnósticos para a LTA, pois trata-se de uma doença emergente e negligenciada (REMME et al. 2002).

Através da análise comparativa em 182 amostras, dos substratos coletados por *swab* e biópsia para o diagnóstico molecular da LTA, o estudo observou uma positividade de 86 amostras coletadas por *swab*. Estes dados sugerem que a abundância de *Leishmania* spp. no centro da lesão ativa de LTA possibilita segurança na obtenção de DNA de parasitos disponíveis, uma vez que um determinado local da borda da lesão poderá não ter disponibilidade de *Leishmania*. A alta concordância entre estes

métodos (81,3%) aponta a possibilidade de uma associação entre os dois métodos de coleta, aumentando assim a garantia de um teste mais sensível.

Ressaltamos ainda que em 38 pacientes não foi possível a coleta de *Leishmania* spp. a partir de escarificação da lesão devido a algumas limitações, tais como, lesões inflamadas, nodulares e eritematosas. Em alguns casos, a lesão encontrava-se em processo de cicatrização, o que impedia a raspagem do tegumento. Em dezenove pacientes não foi possível a coleta de biópsia cutânea, devido as mesmas características supracitadas. Em situações especiais como crianças e idosos a coleta desse substrato foi descartada. Enquanto a coleta de exsudatos cutâneos por *swab* foi realizada em todos os pacientes, tendo em vista que não possui as limitações citadas e preferíveis por parte dos pacientes por ser um método não invasivo (SILVA, 2015).

O primeiro relato da utilização do *swab* para LTA em humanos foi feito por Mimori e colaboradores (2002), contudo a coleta de exsudato cutâneo somente foi possível com a raspagem prévia da lesão, a fim de romper a borda da lesão. Embora tenha utilizando o *swab*, o uso do bisturi foi essencial para a escarificação na lesão, sendo invasivo. Porém recentes estudos que utilizam de *swab* para detecção de *Leishmania* spp. sem a necessidade prévia da utilização de bisturi, corroboram com os métodos e achados apresentados em nossa pesquisa (ARAÚJO, 2013; BRITO et al., 2012; VIANA, 2013).

Observamos que a coleta de exsudatos foi realizada apenas com o *swab*, em todos os pacientes de maneira não invasiva e em toda a superfície da lesão. O método é adequado para centros de saúde pública desprovidos de condições necessárias à realização de coleta de biópsia. Além disso, a coleta por *swab* pode ser realizada por qualquer profissional de saúde habilitado e treinado, enquanto que a biópsia exige a presença de um profissional médico, especificamente um dermatologista.

Vale salientar que, Gomes et al., 2016 fizeram um estudo de validação em amostras coletadas por biópsias e *swabs*, utilizando os testes moleculares como PCR convencional e qPCR (Sybr Green e Taq Man), ambas para o alvo de kDNA de *Leishmania*, concluíram que apresentaram sensibilidade similares e que o desempenho de qPCR foi superior ao da maioria das técnicas utilizadas para a detecção de *Leishmania*.

Neste contexto, a utilização do método de coleta a partir de *swab* no Serviço de Referência em Leishmanioses (SRL) do Instituto Aggeu Magalhães da FIOCRUZ PE é pertinente ao desenvolvimento deste modelo inovador de coleta de *Leishmania* spp.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A. I. F. **Avaliação do método de coleta através do *swab* para o diagnóstico molecular da leishmaniose tegumentar americana em pacientes de áreas endêmicas de Pernambuco, Brasil.** 2013. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Eletrônico**, Brasília, DF, v.10, p. 2-24, 2012.

BRITO, M. E. F. et al. **Species diversity of *Leishmania (Viannia)* parasites circulating in an endemic area for cutaneous leishmaniasis located in the Atlantic rainforest region of northeastern Brazil**. *Tropical Medicine and International Health*, USA v. 14, n. 10, p. 1278–1286, October 2009.

BRITO, M. E. F. et al. **Occupationally Acquired American Cutaneous Leishmaniasis**. *Case Reports in Dermatological Medicine*, New York, v. 4, p. 1-4, 2012.

BRITO, M. E. F. et al. ***Leishmania (Viannia) braziliensis* isolated from the saliva of patients in a cutaneous leishmaniasis-endemic area of northeastern Brazil**. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 113(4): e170250, 2018.

CALDART, E.T. et. al. **Análise comparativa de métodos de extração de DNA genômico de células do sangue e do leite de pequenos ruminantes**. *Acta Scientiae Veterinariae*, Porto Alegre, v. 39, n.1, p. 94-95. 2011.

COSTA, J.M.L. et al. **Modalidades, Diagnóstico e Terapêutica da LT no Brasil**. *Gazeta Médica da Bahia*, Salvador, v.79, n. 3, p.70-83, 2009.

DE BRUIJN, M. H. L. et al. **A comparative study of diagnosis by the polymerase chain reaction and by current clinical methods using biopsies from Colombian patients with suspected leishmaniasis**. *Tropical Medicine and Parasitology*, Stuttgart, v. 44, n. 2, p. 201-207, 1993.

DE BRUIJN, M. H. L.; BARKER D. C. **Diagnosis of New World leishmaniasis: Specific detection of species of the *Leishmania braziliensis* complex by amplification of kinetoplast DNA**. *Acta Tropica*, Basel, v. 52, n. 1, p. 45-58, 1992.

ERESH, S. et al. **Identification and diagnosis of *Leishmania mexicana* complex isolates by polymerase chain reaction**. *Journal of Parasitology*, Lawrence, v. 109, p. 423-433, 1994.

FERREIRA, S. A. et al. **Evaluation of the conjunctival swab for canine visceral leishmaniasis diagnosis by PCR-hybridization in Minas Gerais State, Brazil**. *Veterinary Parasitology*, Amsterdam, v. 152, n. 3-4, p. 257-263, 2008.

FERREIRA, S. A. et al. **Canine skin and conjunctival swab samples for the detection and quantification of *Leishmania infantum* DNA in an endemic urban area in Brazil**. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, San Francisco, v. 6, n. 4, 15-96, 2012.

GOMES C. M, et al. **Field validation of SYBR Green- and TaqMan-based real-time PCR using biopsy and swab samples to diagnose American tegumentary leishmaniasis in an area where *Leishmania (Viannia) braziliensis* is endemic**. *J Clin Microbiol* 55:526 –534, 2016.

LEITE, R. S. et al., **PCR diagnosis of visceral leishmaniasis in asymptomatic dogs using conjunctival swab samples**. *Veterinary Parasitology*, Amsterdam, v. 17, n. 3-4, p. 201-206, 2010.

LEITE, R. S. **The use conjunctival swab samples for PCR screening for visceral leishmaniasis in vaccinated dogs**. *Revista Brasileira de Parasitologia*. Vet Jaboticabal, 20, n.1, p. 36-41, 2011.

REMME, J.H. et al. **Strategic emphases for tropical diseases research: a TDR perspective**. *Trends Parasitol*, Oxford, v.18, p.421-6, 2002.

REY, L., **Parasitologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RODRIGUES E. H. G. et al. **Evaluation of PCR for diagnosis of american cutaneous leishmaniasis in a area of endemicity in northeastern Brazil.** Journal of Clinical Microbiology. Washington, v. 40, n. 10, p. 3572-3576, 2002.

SAMBROOK, J. et al. **Molecular cloning: a laboratory manual.** Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York 2 ed.:1989.

SILVA, A. O. **Utilização do swab no serviço de referência em leishmanioses do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana.** - Monografia (graduação) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas. Bacharelado em Biomedicina, 2015.

SILVA, A. O. **Avaliação de protocolos de extração e purificação de DNA alvo da reação em cadeia da polimerase na detecção de *Leishmania (Viannia) spp.*** – 2017. Dissertação (Mestrado) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, 2017.

SILVEIRA, F. T. et al. **Clinical and immunopathological spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil – A review.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v.99, p. 239-51, 2004.

VIANA, J. B. M. **Otimização do método de coleta em swab para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana em pacientes de áreas endêmicas de Pernambuco, Brasil.** 2013. Monografia (Bacharelado em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

WEIGLE, K. A. et al. **PCR-based diagnosis of acute and chronic cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia)*.** Journal of Clinical Microbiology; Washington, v. 40, p. 601–606, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas,** Geneva, Nº 2, Junho de 2016.

## ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO NO TRATAMENTO DA COINFECÇÃO LEISHMANIA – HIV

### **Ray Almeida da Silva Rocha**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Faculdade de Medicina  
Porto Nacional – Tocantins

### **Iran Roger Alkimin de Oliveira Júnior**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Faculdade de Medicina  
Porto Nacional – Tocantins

### **Paula Silva Aragão**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Faculdade de Medicina  
Porto Nacional – Tocantins

### **Bruna Silva Resende**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Faculdade de Medicina  
Porto Nacional – Tocantins

### **Alexandre Janotti**

Hospital Geral de Palmas; Núcleo de Assistência  
Henfil, Departamento de Infectologia  
Palmas – Tocantins

### **Carina Scolari Gosch**

Faculdade Presidente Antônio Carlos Porto,  
Faculdade de Medicina, Departamento de  
Microbiologia, Imunologia e Parasitologia  
Porto Nacional – Tocantins

**RESUMO:** As leishmanioses podem modificar a progressão da doença pelo HIV e a imunodepressão causada por este vírus facilita a progressão das leishmanioses. Logo, em

pacientes coinfectados (leishmaniose + HIV), a droga de primeira escolha é o desoxicolato de anfotericina B, seguidas pelas demais alternativas terapêuticas. Diante disso, o objetivo do trabalho é relatar através da análise retrospectiva descritiva, a ocorrência de alterações *hidroeletrolíticas* durante o tratamento da coinfeção Leishmania - HIV. Paciente do sexo masculino, 49 anos, divorciado, compareceu a consulta no HENFIL Palmas para consulta com infectologista devido diagnóstico prévio de leishmaniose tegumentar cutâneo-mucosa e infecção pelo HIV, em tratamento com anfotericina B desoxicolato há 15 dias. Na ocasião referia dor na região lombar há dois dias, diminuição da frequência urinária, oligúria e diminuição do jato urinário. Ao exame físico apresentava-se com desdobração de B1, hepatomegalia e elevação da pressão arterial. Foi então encaminhado para internação no hospital de referência. Durante a internação foram realizados exames que evidenciaram hipocalcemia importante ( $K^+= 1,8$ ) e hipomagnesemia ( $Mg^{2+}= 1,6$ ). Iniciou-se anfotericina B lipossomal, reposição de potássio e magnésio. A nefrotoxicidade da anfotericina B desoxicolato (ABD) sempre foi o maior obstáculo para seu uso clínico. As principais manifestações de toxicidade renal da ABD são: redução da filtração glomerular, hipocalcemia e hipomagnesemia. Ainda, com o uso da ABL a

incidência de nefrotoxicidade é significativamente menor.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipopotassemia. Toxicidade. Anfotericina B.

**ABSTRACT:** Leishmaniasis can modify the progression of the HIV disease and the immunodepression caused by this virus facilitates the leishmaniasis' progression . Therefore, in co-infected patients (leishmaniasis + HIV), the drug of first choice is amphotericin B deoxycholate, followed by other therapeutic alternatives. With this knowledge, the objective of the study is to report through the retrospective descriptive analysis the hydroelectrolytic occurrence alterations during the treatment of Leishmania - HIV coinfection. A 49-year-old male patient, divorced, attended in consultation at HENFIL Palmas for consult with an infectologist with a previous diagnosis of mucocutaneousleishmaniasis and HIV infection on treatment with amphotericin B deoxycholate for 15 days. At the time referred pain in the lower back for two days, decreased urinary frequency, hypouresis and decreased urinary flow. Physical examination showed B1 unfolding, hepatomegaly, and elevated blood pressure. He was then forwarded for admission to the referral hospital. During the hospitalization, examinations were performed that showed important hypokalemia ( $K^+ = 1.8$ ) and hypomagnesaemia ( $Mg^{2+} = 1.6$ ). Liposomal amphotericin B (LAB) was initiated, potassium and magnesium replacement. The nephrotoxicity of amphotericin B deoxycholate (ABD) has always been the major obstacle to its clinical use. The main manifestations of renal toxicity of ABD are: reduced glomerular filtration, hypokalemia and hypomagnesemia. However, with the use of LAB, the incidence of nephrotoxicity is significantly lower.

**KEYWORDS:** Hypokalemia. Toxicity. Amphotericin B.

## 1 | INTRODUÇÃO

A leishmaniose e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são consideradas problemas de saúde pública em todo o mundo. A associação dessas duas infecções vem crescendo nos últimos anos, sendo esse padrão de coinfeção considerado uma doença emergente e grave, em várias regiões do mundo, incluindo no Brasil (BRASIL, 2015; LINDOSO, 2016).

Acredita-se que o aumento do número de casos de coinfeção seja consequência de uma superposição geográfica, decorrente da urbanização das leishmanioses e da interiorização/ruralização da infecção pelo HIV (COUTINHO, 2017).

A leishmaniose é uma zoonose causada por protozoários do gênero leishmania (COUTINHO, 2017). Seu amplo espectro de apresentações clínicas depende da interação complexa entre as espécies infectantes, vetor, estado imunológico, antecedentes genéticos e nutricionais do hospedeiro, idade, local de inoculação e carga parasitária. As formas clínicas típicas de manifestação da doença são: cutânea (LC), mucocutânea (LM) e visceral (LV) (LINDOSO, 2016).

Nos pacientes que apresentam a coinfeção (leishmania + HIV) ocorre um aumento da taxa de letalidade nos casos de leishmaniose visceral e uma maior predisposição a recidivas da doença. Os pacientes coinfectados que apresentam lesão cutânea possuem maior propensão para o desenvolvimento de lesão mucosa, incluindo o envolvimento de órgãos internos, um processo denominado visceralização da leishmaniose tegumentar (LT) (BRASIL, 2015).

Entende-se também que as leishmanioses, sobretudo a LV, podem modificar a progressão da doença pelo HIV, e a imunodepressão decorrente de uma infecção tardia por esse vírus predispõe a uma evolução desfavorável das leishmanioses (BRASIL, 2017).

Portanto, a coinfeção apresenta características peculiares quanto à apresentação clínica, não existindo um perfil definido de manifestações que possam ser indiscutivelmente associadas à coinfeção, o que culmina em uma singularidade do perfil diagnóstico e resposta terapêutica ao tratamento específico (BRASIL, 2015; BRASIL, 2017).

Diante disso, tem-se como objetivo relatar um caso clínico, através da análise retrospectiva descritiva, com ocorrência de alterações hidroeletrólíticas durante o tratamento da coinfeção leishmania - HIV.

## 2 | RELATO DE CASO

Paciente masculino, pardo, 49 anos, natural e procedente de Araguaçu-Tocantins (TO), foi admitido no Núcleo de Assistência Henfil em Palmas-TO, referindo dor em região lombar e oligúria há dois dias, sem manifestar fatores de melhora, piora ou irradiação da dor. Negava disúria, estrangúria e hematúria. O paciente possuía diagnóstico confirmado de HIV há um mês, sem uso de terapia antirretroviral (TARV) e em tratamento para leishmaniose mucosa com desoxicolato de anfotericina B (D-AmB) há 15 dias. Relatou que há dois anos antes teve LM, sendo realizado esquema terapêutico adequado. Negava demais comorbidades.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, lúcido, orientado quanto ao tempo e espaço, consciente, afebril, eupneico, hidratado, hipocorado (+/4+), turgor e elasticidade cutânea preservada, anictérico, bom estado nutricional, acianótico, sem edema ou posição preferencial. Pressão arterial (PA): 140x90 mmHg. Frequência cardíaca (FC) 72 batimentos por minutos (bpm), pulsos cheios, simétricos. Frequência respiratória (FR): 16 incursões respiratórias por minuto (irpm). Saturação de O<sub>2</sub>: 98% em ar ambiente. Temperatura axilar: 37,2°C. Linfonodos cervicais não palpáveis. Lesão ulcerativa, úmida, avermelhada em região medial do vestíbulo nasal esquerdo. Aparelho respiratório sem alterações. Bulhas cardíacas rítmicas, normofonéticas, em dois tempos, sem sopro, com desdobramento fixo da primeira bulha cardíaca (B1) em todos os pontos de ausculta. Abdome plano, indolor à palpação, fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito.

O paciente foi encaminhado ao Hospital Geral de Palmas (HGP), para esclarecimento de sua queixa. Foram solicitados exames laboratoriais (Tabela 1), eletrocardiograma (ECG) e indicada a internação. Os resultados dos primeiros exames apresentaram Hemograma: Hemáceas 3,44 tera/L; Hemoglobina 10,6 g/dL; Leucócitos 6.000 /mm<sup>3</sup>; Linfócitos 1.080 /mm<sup>3</sup>; Plaquetas 240 000 /mm<sup>3</sup>. PCR 44,84 mg/L.

Exames Laboratoriais	1º dia de Internação	Valores de Referência
<b>Hemograma</b>		
Hemácias	3,44 tera/L	4,00 a 5,10 tera/L
Hematócrito	31,1 %	34,0 a 45,0 %
Hemoglobina	10,6 g/dl	11,5 a 15,5 g/dL
Leucócitos	6.000 /mm <sup>3</sup>	4.500 a 14.500 /mm <sup>3</sup>
Linfócitos	1.080 mm <sup>3</sup>	1.485 a 7.105 /mm <sup>3</sup>
Plaquetas	240.000 /mm <sup>3</sup>	145.00 a 450.00 /mm <sup>3</sup>
<b>Provas de Função Renal</b>		
Ureia	40,0 mg/dL	15,0 a 39,0 mg/dL
Creatinina	1,1 mg/dL	0,9 a 1,3 mg/dL
<b>Ionograma</b>		
Cálcio Total	8,7 mg/dL	8,8 a 11,0 mg/dL
Potássio	1,8 mmol/L	3,5 a 5,5 mmol/L
Sódio	145 mmol/L	136 a 145 mmol/L
Magnésio	1,6 mg/dL	1,9 a 2,5 mg/dL
<b>Prova de Função Inflamatória</b>		
Proteína C Reativa	44,84 mg/L	< 6,00 mg/L
<b>Provas de Função Hepática</b>		
TGP/ALT	39 U/L	10 a 40 U/L
TGO/AST	54 U/L	10 a 40 U/L

Tabela 1: Resultados de exames laboratoriais realizados pelo paciente no primeiro dia de internação hospitalar.

Função hepática: TGP 39 U/L. TGO 54 U/L. Função renal e eletrólitos: Uréia 40,0 mg/dL; Creatinina 1,1 mg/dL; Cálcio 8,7 mg/dL; Sódio 145 mmol/L; Potássio 1,8 mmol/L; Magnésio 1,6 mg/dL (Figura 1).

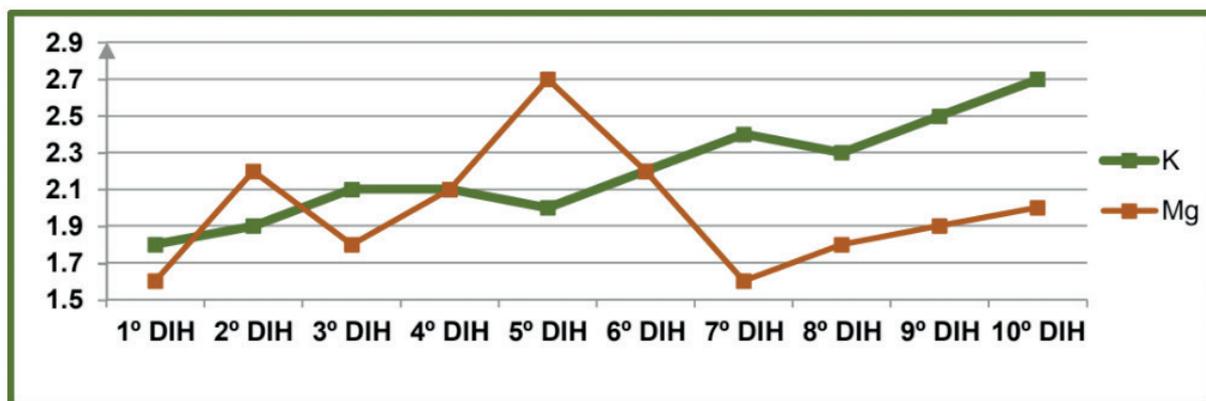


Figura 1: Evolução dos níveis séricos de Potássio (K) e Magnésio (Mg), em mmol/L e mg/dL, respectivamente, durante os dias de internação hospitalar (DIH).

Contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> por citometria de fluxo: 382 mm<sup>3</sup>. Carga viral de HIV-1: 492.902 cópias/mL. HBsAg **não reagente**. Anti-HCV **não reagente**. PPD **não reator**. O ECG realizado no primeiro dia de internação revelou ritmo sinusal, com eixo ventricular normal, condução atrioventricular (AV) dentro da normalidade e complexos QRS normais. Não houve alterações na repolarização ventricular, porém percebe-se presença de sobrecarga ventricular esquerda (Figura 2).

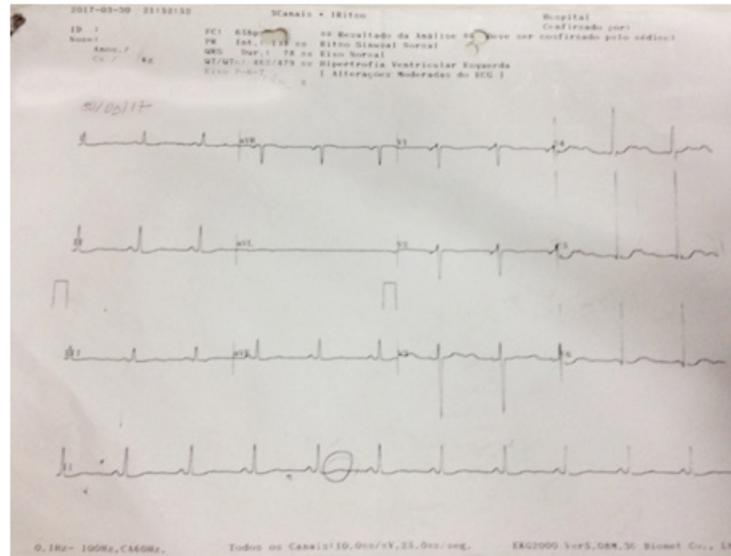


Figura 2: Eletrocardiograma realizado no primeiro dia de internação. Ritmo sinusal, eixo ventricular normal, condução atrioventricular (AV) normal, complexos QRS normais, repolarização ventricular normal, presença de sobrecarga ventricular esquerda.

O tratamento para leishmaniose foi alterado para anfotericina B lipossomal. Instituiu-se TARV com dolutegravir, lamivudina e tenofovir. Iniciou-se reposição hidroeletrólítica com soro fisiológico 500 mL acrescido de 7 mL de Cloreto de potássio (KCl) à 19,1% e 5mL sulfato de Magnésio (Mg) à 50%, de 8/8 horas. Houve melhora da dor lombar e oligúria relatados pelo paciente, porém, não houve melhora significativa no ionograma com a terapia de reposição de íons realizada. A prescrição de KCl 19,1% foi alterada para 10 mL de 6/6 horas e adicionado espironolactona 25 mg. No 4º dia de internação hospitalar o paciente apresentava-se assintomático, com níveis de potássio ainda reduzidos (2,1 mmol/L) e magnesemia de 2,1 mg/dL. A dose de espironolactona foi aumentada para 50 mg/dia e acrescentou-se Slow-K® 600mg via oral (VO) de 8/8 horas.

O tratamento para leishmaniose foi concluído no 5º dia de internação, contudo, o paciente permaneceu internado para o ajuste do distúrbio eletrolítico. No 10º dia de internação – permanecendo assintomático durante todo esse período – com calemia de 2,7 mmol/L e magnesemia de 2,0 mg/dL, recebeu alta hospitalar, sendo prescrito cloreto de potássio oral e orientado ao retorno ambulatorial para continuidade do tratamento da hipocalemia e seguimento terapêutico do HIV.

### 3 | DISCUSSÃO

Em pacientes com coinfeção (leishmaniose + HIV), as drogas utilizadas para o tratamento da leishmaniose são as mesmas utilizadas em pacientes não infectados pelo HIV. Ocorre apenas alteração da droga de primeira escolha, que nos casos de coinfeção, passa a ser o desoxicolato de anfotericina B (D-AmB), tanto nas formas tegumentares quanto na visceral. Como alternativa à D-AmB tem-se principalmente a anfotericina B lipossomal (L-AmB) (BRASIL, 2017).

Dentre as medicações leishmanicidas disponíveis comercialmente a anfotericina B (AmB) é a mais potente, com ação tanto nas formas promastigotas quanto amastigotas (BRASIL, 2011).

Entretanto, apesar da efetividade dessa droga, seu uso é dificultado por sua toxicidade, logo, deve-se fazer uma monitorização hospitalar cuidadosa da terapia com AmB, devido à alta incidência de reações adversas (BICANIC et al., 2015; SCHLOTTFELDT et al., 2015). A toxicidade da AmB pode ser dividida em reações adversas agudas (reações infusionais) e subagudas (toxicidade renal, hematológica e hepática) (FALCI; PASQUALOTTO, 2015). As reações infusionais são: calafrios, febre, cefaleia, hipotensão, taquicardia, dispneia, tromboflebite, tremores, astenia, náuseas e vômitos. As reações adversas subagudas são caracterizadas por: anemia, neutropenia, plaquetopenia, alterações de enzimas hepáticas, nefropatia e com menor frequência arritmia cardíaca relacionada à hipocalcemia severa. Tais efeitos adversos trazem consequências significativas do ponto de vista dos desfechos clínicos e custos hospitalares (RIGO; RIGO; HONER, 2009; DORA; SOUZA, 2012; BICANIC et al., 2015; SCHLOTTFELDT et al., 2015).

Dessa forma, os efeitos adversos da AmB, especialmente a nefrotoxicidade, sempre foram os maiores obstáculos que limitam, de forma importante, a sua utilização clínica (DORA; SOUZA, 2012; FALCI; PASQUALOTTO, 2015).

As principais manifestações de nefrotoxicidade da AmB são: diminuição da taxa de filtração glomerular, hipocalcemia, hipomagnesemia e acidose metabólica devido a acidose tubular renal (FILIPPIN; SOUZA, 2006; MOHAN et al., 2007; FALCI; PASQUALOTTO, 2015). A nefrotoxicidade induzida pela AmB é seu principal efeito adverso, tanto devido a alta incidência, quanto pela gravidade, podendo chegar à perda significativa da função renal, com necessidade de diálise (MOHAN et al., 2007; FALCI; PASQUALOTTO, 2015).

A fisiopatologia da nefrotoxicidade parece envolver dois mecanismos: (1) aumento da resistência arteriolar aferente, decorrente da vasoconstrição grave da arteríola aferente, que induz a redução do fluxo sanguíneo renal e, conseqüentemente, declínio na taxa de filtração glomerular e elevação nos níveis de ureia e creatinina séricos; (2) interação direta da D-AmB com as membranas das células epiteliais do rim, causando disfunção tubular. Esses dois mecanismos em conjunto determinam a perda de função renal, através de um processo de necrose tubular aguda e apoptose do interstício da

medula renal (MOHAN et al., 2007; FALCI; PASQUALOTTO, 2015; SCHLOTTFELDT et al., 2015), sendo tais alterações cumulativa e dose-dependente (RIGO; RIGO; HONER, 2009; MARKING et al., 2014; BICANIC et al., 2015; SCHLOTTFELDT et al., 2015).

Dentre os efeitos da toxicidade renal da AmB, um dos mais comuns e mais importantes é a hipocalemia, a qual é decorrente do aumento da permeabilidade da membrana em função da toxicidade direta da droga sobre as células tubulares renais. Frequentemente essa hipocalemia leva a necessidade de suplementação diária de potássio para tentar manter os níveis séricos desse íon (MOHAN et al., 2007; USAMI et al., 2014; BICANIC et al., 2015), como foi o caso do paciente em estudo.

Pessoas infectadas pelo HIV, especialmente aquelas com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), estão predispostas a uma variedade de distúrbios da água, eletrólitos e ácido-base, uma vez que possuem uma fisiologia renal modificada e excreção fracionada relativamente aumentada de cálcio, magnésio e também estão expostas a variáveis infecciosas, inflamatórias, endocrinológicas e oncológicas (MUSSO; BELLOSO; GLASSOCK, 2016). Perazella e Brown (1994) verificaram uma diminuição dos níveis séricos de potássio em 21% dos doentes hospitalizados com SIDA. Pacientes com hipocalemia são geralmente assintomáticos, sendo bem tolerada por indivíduos saudáveis. Não obstante, quando grave ( $<2,5$  mmol / L), pode tornar-se fatal (JORDAN; CAESAR, 2015).

As principais complicações associadas à hipocalemia grave incluem sede, parestesias, fraqueza muscular e câimbras. Alterações cardiovasculares, como arritmias e agravamento da hipertensão, também podem ser encontradas. No traçado eletrocardiográfico pode haver depressão do segmento ST, ondas T achatadas ou invertidas, onda U proeminente e fusão das ondas T e U. Assim sendo, o diagnóstico deste distúrbio, o reconhecimento de pacientes de alto risco, monitoramento laboratorial frequente e tratamento imediato são essenciais para reduzir a incidência de complicações hipocalêmicas (ASMAR; MOHANDAS; WINGO, 2012; JORDAN; CAESAR, 2015).

A abordagem da hipocalemia se fundamenta em quatro propósitos: redução de perdas de potássio, reposição de estoques de potássio, avaliação de possíveis toxicidades e determinação da causa, a fim de evitar futuros episódios. Sendo que, o manejo da doença subjacente ou a eliminação do fator causal deve ser o principal objetivo do tratamento. Pacientes com hipocalemia leve a moderada (2,5–3,5 mEq/L de potássio) podem necessitar apenas de reposição oral de potássio. Se os níveis forem menores que 2,5 mEq/L, deve ser administrado potássio intravenoso (IV), com acompanhamento rigoroso, monitoramento contínuo do ECG e dosagem seriada de potássio. Em relação à terapia IV, cloreto de sódio a 0,9% é o fluido de infusão preferido, já que o soro glicosado a 5% pode causar deslocamento transcelular de potássio nas células. É fundamental também corrigir a magnesemia, a fim de alcançar um tratamento adequado da hipocalemia (KARDALAS et al. 2018).

Dada à gravidade da calemia do paciente estudado, foi realizada a reposição de potássio com soro fisiológico a 0,9% IV, iniciado o tratamento da infecção pelo HIV e retirado o principal fator precipitante, a D-AmB.

Além da suplementação de potássio, visando reduzir as perdas desse íon, o paciente fez uso de espironolactona, um diurético com ação antagonista à aldosterona, capaz de diminuir a excreção de potássio (WENZEL, 2007). Segundo estudo de Ural et al. (2002), a espironolactona (100 mg duas vezes ao dia) quando utilizada em associação a AmB, mantém níveis de potássio no plasma significativamente mais elevados, a despeito de uma menor suplementação de potássio e menor perda urinária do íon. Langote et al. (2017), também mostrou um aumento da calemia, de aproximadamente 0,5 mmol /L, quando utilizado uma dose diária de 25 mg do diurético poupador de potássio.

Na tentativa de diminuir os efeitos adversos do uso da D-AmB, foram desenvolvidas formulações lipídicas de AmB. Essas novas formulações apesar de ainda possuírem potencial nefrotóxico, estão associadas a um risco menor de nefrotoxicidade (UEHARA et al., 2005; USAMI et al., 2014; FALCI; PASQUALOTTO, 2015).

Atualmente, existem três formulações lipídicas disponíveis no mercado: a L-AmB, o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) e a dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD) (DORA; SOUZA, 2012; FALCI; PASQUALOTTO, 2015). Dessas, apenas as duas primeiras (L-AmB e ABLC) estão disponíveis no mercado brasileiro e proporcionam uma inequívoca redução na frequência de nefrotoxicidade, quando comparadas à D-AmB (SHIGEMI et al., 2011; FALCI; PASQUALOTTO, 2015). Entretanto, o Ministério da Saúde disponibiliza apenas a D-AmB e a L-AmB.

Os protocolos do Ministério da Saúde recomendam a D-AmB na maioria dos casos, ficando a L-AmB reservada para as situações de nefrotoxicidade pela D-AmB (BRASIL, 2011), devido aos altos custos da forma lipossomal (VYAS; GUPTA, 2006; FALCI; PASQUALOTTO, 2015).

Uma estratégia promissora para diminuir a nefrotoxicidade associada a D-AmB é a infusão contínua da droga, apresentando menor toxicidade que a infusão em quatro a seis horas habituais. Possivelmente, a administração contínua também poderá ser uma alternativa às formulações lipossômicas mais caras da AmB (UEHARA et al., 2005; FALCI; PASQUALOTTO, 2015).

#### 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coinfeção (leishmaniose + HIV) é um importante problema de saúde pública e deve ser impreterivelmente tratada em regime hospitalar, pois seu tratamento pode acarretar em diversos efeitos colaterais que se não diagnosticados e tratados precocemente, pode resultar no óbito do paciente. As novas drogas disponíveis para o tratamento da coinfeção apresentam toxicidade reduzida, sendo preferíveis em

relação às drogas mais antigas, entretanto, mesmo essas novas formulações ainda são factíveis de causar alterações significativas.

## REFERÊNCIAS

ASMAR, A.; MOHANDAS, R.; WINGO, C. S. **A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia.** American Journal of Kidney Diseases, v. 60, n. 3, p. 492-497, 2012.

BICANIC, T.; BOTTOMLEY, C.; LOYSE, A.; BROUWER, A. E.; MUZOORA, C.; TASEERA, K.; JACKSON, A.; PHULUSA, J.; HOSSEINIPOUR, M. C.; VAN DER HORST, C.; LIMMATHUROTSAKUL, D.; WHIT, N. J.; WILSON, D.; WOOD, R.; MEINTJES, G.; HARRINSON, T. S.; JARVIS, J. N. **Toxicity of amphotericin B deoxycholate-based induction therapy in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis.** Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 59, n. 12, p. 7224-7231, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade.** Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV.** 1. ed. rev. e ampl. Brasília, DF, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos.** Brasília, DF, 2017.

COUTINHO, J. V. S. C.; SANTOS, F. S.; RIBEIRO, R. S. P.; OLIVEIRA, I. B. B.; DANTAS, V. B.; SANTOS, A. B. F. S.; TAUHATA, J. R. **Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 50, n. 5, p. 670-674, 2017.

DORA, C. L.; SOUZA, L. C. **Novas formas comerciais de anfotericina B.** Revista de Ciências Médicas, v. 14, n. 2, 2012.

FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C. **Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade.** Clinical and Biomedical Research, v. 35, n. 2, p. 65-82, 2015.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. **Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 42, n. 2, p. 167-194, 2006.

JORDAN, M.; CAESAR, J. **Hypokalaemia: Improving the investigation, management and therapeutic monitoring of hypokalaemic medical inpatients at a district general hospital.** BMJ Open Quality, v. 4, n. 1, p. u209049-w3670, 2015.

KARDALAS, E.; PASCHOU, S. A.; ANAGNOSTIS, P.; MUSCOGIURI, G.; SIASOS, G.; VRYONIDOU, A. **Hypokalemia: a clinical update.** Endocrine Connections, v. 7, n. 4, p. R135-R146, 2018.

LANGOTE, A.; HIREMATH, S.; RUZICKA, M.; MCCORMICK, B. B. **Spironolactone is effective in treating hypokalemia among peritoneal dialysis patients.** PloS One, v. 12, n. 11, p. e0187269, 2017.

LINDOSO, J. A. L.; CUNHA, M. A.; QUEIROZ, I. T.; MOREIRA, C. H. V. **Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges.** HIV/AIDS (Auckland, NZ), v. 8, p. 147, 2016.

MARKING, U.; DEN BOER, M.; DAS, A. K.; AHMED, E. M.; ROLLASON, V.; AHMED, B.; DAVIDSON, R. N.; RITMEIJER, K. **Hypokalaemia-Induced Rhabdomyolysis after Treatment of Post-Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) with High-Dose AmBisome in Bangladesh - A Case Report.** *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 6, p. e2864, 2014.

MOHAN, S.; AHMED, S.; ALIMOHAMMADI, B.; JAITLEY, M.; CHENG, J. T.; POGUE, V. A. **Proteinuria lowers the risk of amphotericin B-associated hypokalaemia.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 60, n. 3, p. 690-693, 2007.

MUSSO, C.; BELLOSO, W.; GLASSOCK, R. Water, electrolytes, and acid-base alterations in human immunodeficiency virus infected patients. *World Journal of Nephrology*, v. 5, n. 1, p. 33-42, 2016.

PERAZELLA M. A.; BROWN, E. Electrolyte and acid-base disorders associated with AIDS: an etiologic review. *Journal of General Internal Medicine*, v. 9, n. 4, p. 232-6, 1994.

RIGO, R. S.; RIGO, L.; HONER, M. R. **Aspectos clínicos e laboratoriais na leishmaniose visceral americana.** *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 31, n. 1, p. 48-54, 2009.

SCHLOTTFELDT, F. S.; FERNANDES, S. M.; MARTINS, D. M.; CORDEIRO, P.; FONSECA, C. D.; WATANABE, M.; VATTIMO, M. F. F. **Prevenção da nefrotoxicidade da anfotericina B por meio do uso de fitomedicamentos.** *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 49, n. spe, p. 74-79, 2015.

SHIGEMI, A.; MATSUMOTO, K.; IKAWA, K.; YAJI, K.; SHIMODOZONO, Y.; MORIKAWA, N.; TAKEDA, Y.; YAMADA, K. **Safety analysis of liposomal amphotericin B in adult patients: anaemia, thrombocytopenia, nephrotoxicity, hepatotoxicity and hypokalaemia.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 38, n. 5, p. 417-420, 2011.

UEHARA, R. P.; SÁ, V. H. L.; KOSHIMURA, E. T.; PRUDENTE, F. V. B.; TUCUNDUVA, L. T. C. M.; GONÇALVES, M. S.; SAMANO, E. S. T.; GIGLIO, A. D. **Continuous infusion of amphotericin B: preliminary experience at Faculdade de Medicina da Fundação ABC.** *São Paulo Medical Journal*, v. 123, n. 5, p. 219-222, 2005.

URAL, U. A.; AVCU, F.; CETIN, T.; BEYAN, C.; KAPTAN, K.; NAZAROGLU, N. K.; YALCIN, A. **Spironolactone: is it a novel drug for the prevention of amphotericin B-related hypokalemia in cancer patients?** *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 57, n. 11, p. 771-773, 2002.

USAMI, E.; KIMURA, M.; KANEMATSU, T.; YOSHIDA, S.; MORI, T.; NAKASHIMA, K.; MATSUOKA, T.; YOSHIMURA, T.; MORI, H.; SUGIYAMA, T.; TERAMACHI, H. **Evaluation of hypokalemia and potassium supplementation during administration of liposomal amphotericin B.** *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 7, n. 4, p. 941-946, 2014.

VYAS, S. P.; GUPTA, S. **Optimizing efficacy of amphotericin B through nanomodification.** *International Journal of Nanomedicine*, v. 1, n. 4, p. 417, 2006.

WENZEL, U. **Aldosterone antagonists: silver bullet or just sodium excretion and potassium retention.** *Kidney International*, v. 71, n. 5, p. 374-376, 2007.

## AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS INQUÉRITOS SOROLÓGICOS CANINOS COMO AÇÃO DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL NA REGIÃO DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

**Denise Maria Bussoni Bertollo**

Centro de Laboratório Regional – Instituto Adolfo Lutz de São José do Rio Preto

**Jose Eduardo Tolezano**

Centro de Parasitologia – Instituto Adolfo Lutz de São Paulo

**RESUMO:** **Introdução:** O Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral no Estado São Paulo (PVCLV/ESP) preconiza a realização anual de inquéritos sorológico canino censitário e amostral, visando conhecer a situação epidemiológica da doença nas áreas com transmissão ativa ou com potencial de transmissão e, ao mesmo tempo, identificar os cães sorologicamente positivos para posterior eliminação. **Objetivo:** Avaliar soropositividade, periodicidade e efetividade dos inquéritos sorológicos caninos utilizados no controle da leishmaniose visceral (LV), na região de São José do Rio Preto no período de 2008 a 2012. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo com base em dados secundários obtidos do laboratório de referencia estadual de São José do Rio Preto. Foram estudados os resultados de 45.343 amostras de sangue de cães, incluídos nos inquéritos sorológicos caninos censitários e/ou amostrais, para o diagnóstico da LV canina (LVC), no período de 2008 a 2012. Os dados referentes ao domicílio do cão, data da coleta, resultado dos exames

laboratoriais, tipo de inquérito sorológico e tipo de amostra, foram obtidos dos boletins de coleta de exame laboratorial utilizados no inquérito canino. Foram avaliados taxa de positividade, total de inquéritos sorológicos realizados e início/término das atividades. **Resultados:** A região de São José do Rio Preto é composta por 102 municípios, destes 25 municípios apresentaram transmissão canina e/ou humana e/ou presença do vetor, 12 realizaram inquérito amostral, oito (8) inquérito censitário, dois (2) com, pelo menos, um inquérito amostral e outro censitário e em cinco (5) municípios não houve registro de realização de qualquer tipo de inquérito. As maiores taxas de positividade nos inquéritos censitários foram observadas em Urânia 25,4%, Votuporanga 20,1% e Palmeira D'Oeste 19,0%. Observou-se a dificuldade dos municípios para conclusão dos inquéritos sorológicos caninos dentro de um mesmo ano, como preconizado pelo PVCLV, sendo que, alguns municípios, o tempo utilizado para conclusão do inquérito sorológico canino anual, foi de até dois (2) anos. **Conclusão:** A região possui altas taxas de positividade de LVC. A maioria dos municípios não realizou os inquéritos censitários e/ou amostrais, como preconizado pelo PVCLV. Quanto à efetividade das ações de controle da LVC, o estudo revela que a maioria dos municípios não atende ao PVCLV/ESP, no cumprimento das ações de

controle por meio de inquéritos caninos censitários ou amostrais previsto anualmente.

**PALAVRAS-CHAVES:** 1. Leishmaniose Visceral, 2. Inquéritos Epidemiológicos, 3. Epidemiologia.

**ABSTRACT: Introduction:** Surveillance and Control Program of Visceral Leishmaniasis in the state São Paulo (VCPVL/ESP) recommends annual serologic surveys canine census and sample, aiming to know the epidemiological situation of the disease in areas with active transmission or potential transmission and at the same time, identify serologically positive dogs for disposal. **Objective:** To evaluate seropositivity, frequency and effectiveness of canine serological surveys used in the control of visceral leishmaniasis (VL) in the region of São José do Rio Preto from 2008 to 2012. **Methods:** This is a descriptive study based on secondary data obtained from the state reference laboratory São José do Rio Preto. the results of 45,343 blood samples from dogs were studied, including the canine serologic census surveys and / or sampling, for the diagnosis of canine VL (CVL), from 2008 to 2012. The data relating to dog home, the date of collection, results of laboratory tests, type of serological survey and sample type, were obtained from laboratory tests collection of papers used in the canine survey. Were assessed positivity rate, total serological surveys and start / end of activities. **Results:** The region of São José do Rio Preto is composed of 102 municipalities, these 25 municipalities presented canine transmission and / or human and / or vector presence 12 conducted sample survey, eight (8) census survey, two (2) with at least one sample survey and other census and five (5) municipalities there was no record of conducting any survey. The highest positivity rates in census surveys were observed in Urania 25.4%, 20.1% and Votuporanga Palmeira D'Oeste 19.0%. There was the difficulty of municipalities to completion of canine serological surveys within a year, as recommended by VCPVL, and some municipalities, the time taken for completion of the annual canine serological survey was up to two (2) years. **Conclusion:** The region has high LVC positivity rates. Most municipalities did not conduct the census and / or sample surveys, as recommended by VCPVL. As for the effectiveness of the CVL control actions, the study reveals that most municipalities do not meet the VCPVL/ESP, in compliance with the control shares through census or sample surveys canines provided annually.

**KEYWORDS:** 1. Visceral Leishmaniasis, 2. Health Surveys, 3. Epidemiology.

## INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários flagelados pertencentes ao gênero *Leishmania*. Aproximadamente 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção, na qual são notificados 1,3 milhões de novos casos e 30 mil mortes anualmente. Sendo 300.000 casos estimados de leishmaniose visceral (LV), caracterizada como doença crônica e fatal quando não tratada (WHO, 2014).

Atualmente as leishmanioses ocorrem em quatro continentes (Américas, Europa,

África e Ásia), sendo consideradas endêmicas em 98 países. Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão são responsáveis por 90% dos casos de LV registrados no mundo (WHO, 2014).

No Brasil a LV tem sido descrita em vários municípios, apresentando mudanças importantes no padrão de transmissão, inicialmente predominando em ambientes silvestres e rurais e mais recentemente em centros urbanos. A doença atinge as cinco regiões brasileiras sendo que os casos estão mais concentrados na região Nordeste, seguida pelas regiões Norte, Sudeste, Centro-Oeste e Sul (BRASIL, 2010).

No estado de São Paulo, desde a década de 1990 foram registrados casos de autoctonia até dezembro de 2012, conforme os dados do Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA, 2013), há a transmissão de leishmaniose visceral em 105 municípios do estado.

O Programa de Vigilância e Controle em Leishmaniose Visceral no estado de São Paulo (PVCLV/ESP) tem como objetivo a redução da morbidade e da letalidade por LV, além do monitoramento da distribuição da *Lu. longipalpis*; a redução da densidade do vetor; a detecção precoce da transmissão da LV; o monitoramento dos níveis de prevalência na população canina nos municípios com transmissão; a redução da prevalência canina; a detecção e o tratamento precoce dos casos humanos. O PVCLVA/ESP é subdividido em atividades relacionadas à vigilância epidemiológica e às medidas de prevenção e controle do vetor, do reservatório doméstico e para seres humanos (BRASIL, 2006; SÃO PAULO, 2006; BRASIL, 2014).

O PVCLVA/ESP preconiza a realização de inquéritos sorológicos caninos, censitário e amostral, visando conhecer a situação epidemiológica da doença nas áreas com transmissão ativa ou com potencial de transmissão e, ao mesmo tempo, identificar os cães sorologicamente positivos para posterior eliminação (BRASIL, 2003; CAMARGO-NEVES, 2006; BRASIL, 2006; BRASIL, 2014).

Na região de São José do Rio Preto, até 2007 a doença ocorria somente como casos esporádicos, cujas investigações posteriores revelaram tratar-se de casos “importados”. Em 2008 surge o primeiro caso humano no município de Jales, no mesmo ano o município de Urânia também detectou caso canino autóctone, desde então, a doença está em grande expansão na região.

## OBJETIVO

Avaliar soropositividade, periodicidade e efetividade dos inquéritos sorológicos caninos utilizados no controle da leishmaniose visceral, na região de São José do Rio Preto no período de 2008 a 2012.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado na região de São José do Rio Preto composta por 102 municípios, localizada no Noroeste Paulista. Possui cerca de 1.910.139 mil habitantes (5,2% do Estado) e extensão territorial de 37.167.52 km<sup>2</sup> (15% do Estado), possui fronteira com os Estados de Minas Gerais e Mato Grosso do Sul.

Os municípios que possuem transmissão canina e/ou humana ou presença de vetor, foram separados em dois grupos: municípios censitário onde há transmissão de LV e municípios amostral na qual estão sob investigação com a presença do vetor.

A população canina estudada foi constituída por 45.343 amostras colhidas dos cães frente à determinação de inquéritos soropidemiológicos censitários e amostral. Os dados referem-se a levantamentos de dados dos últimos cinco anos (2008 a 2012).

A definição da amostragem para coleta de amostra canina para o inquérito sorológico censitário e amostral foi estabelecida de acordo com as orientações do PVCLV /ESP, conforme determina o Manual de Vigilância e Controle LV no ESP (SÃO PAULO, 2006).

As informações referentes ao domicílio do cão, data da coleta do sangue para diagnóstico da LVC e resultado dos exames laboratoriais, registradas em Boletins de Coleta e Registro de Exame Laboratorial e Eutanásia em atividade de inquérito canino (BOL\_CÃO 3) conforme modelo do Manual de Vigilância e Controle da LV no ESP, foram resgatadas dos arquivos do Instituto Adolfo Lutz.

Foram calculados os coeficientes de soropositividade canina obtidos dos resultados dos inquéritos caninos sorológicos, conforme a fórmula: Coeficiente de soropositividade =  $A \times 100/B$

**A**= número de cães soropositivos em um determinado inquérito sorológico;

**B**= população canina examinada no mesmo inquérito sorológico.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) nº06/2013.

## RESULTADOS

Foram analisadas os resultados de 45.343 amostras de sangue de cães, para o diagnóstico da LVC na região de São José do Rio Preto. Na **TABELA 1** estão registrados os resultados reagentes e não reagentes, bem como das solicitações para coleta de novas amostras, durante o período de 2008 a 2012.

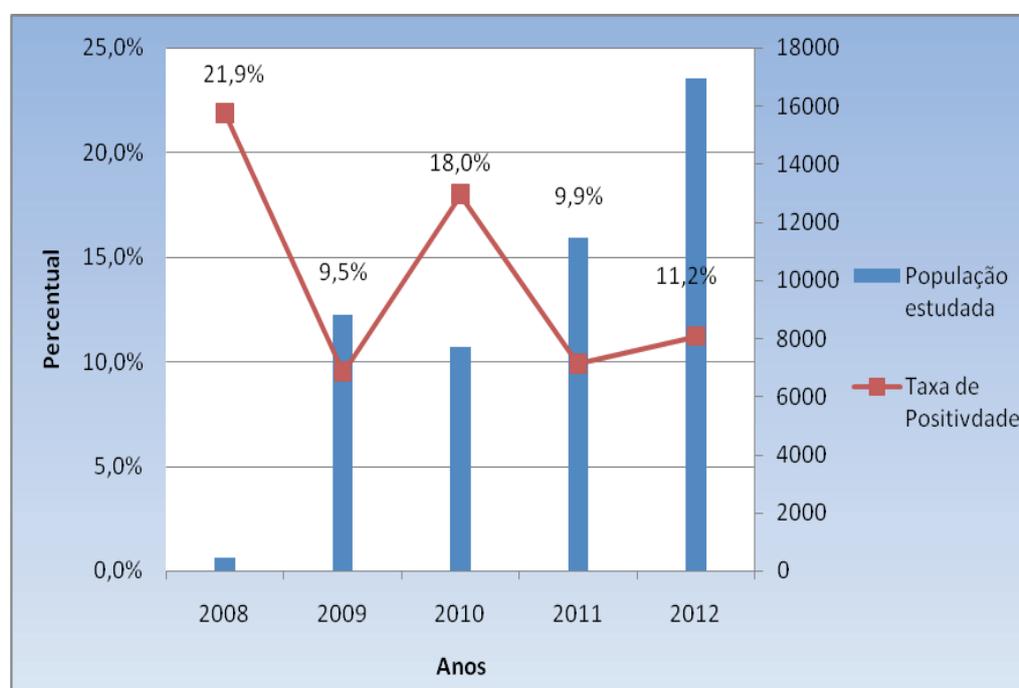
Ano	Nº de amostras Reagentes	Nº de amostras Não Reagentes	*Solicitação de Novas amostras	Total
2008	97	302	43	442
2009	838	7.352	616	8.806
2010	1.382	5.473	820	7.675

2011	1.132	9.106	1.234	11.472
2012	1.892	14.053	1.003	16.948
<b>Total</b>	<b>5.341</b>	<b>36.286</b>	<b>3.716</b>	<b>45.343</b>

**TABELA 1.** Número absoluto de amostras reagentes, não reagentes e solicitação de coleta de novas amostras, dos inquéritos sorológicos caninos para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina, na região de São José do Rio Preto, período de 2008 a 2012.

\* Amostras inadequadas para realização (hemólise, lipêmica, volume insuficiente ou coleta inadequada) ou com resultado indeterminado no EIE (zona cinza).

Verificou-se as maiores taxas de positividade nos anos de 2008 (21,9%) e 2010 (18,0%), enquanto a taxa média de positividade na região foi de 14,1% para o período de 2008 a 2012, sendo que todos os cães eram no domicílio (**FIGURA 2**).



**FIGURA 2.** Taxas de positividade de anticorpos anti-*Leishmania* observadas nos inquéritos sorológicos caninos, realizados em animais no domicílio em municípios da região de São José do Rio Preto, no período de 2008 a 2012.

Com base na classificação epidemiológica da LV no ESP, durante o período de estudo foi indicado à realização do inquérito sorológico censitário em 10 municípios: Aparecida D'Oeste, Fernandópolis, Jales, Palmeira D'Oeste, Rubinéia, Santa Albertina, Santa Fé do Sul, Santana da Ponte Pensa, Votuporanga e Urânia.

Na **TABELA 2** é apresentada a relação entre o ano de início de transmissão da LV, humana ou canina, o número de inquéritos caninos necessários, segundo o que é preconizado pelo PVCLV/ESP e o total de inquéritos realizados pelos municípios no período de 2008 a 2012.

Municípios	Ano do 1º registro LV	Inquéritos censitários previstos	Inquéritos censitários realizados	Início/ Término
JALES	2008	5	1º	2008 a 2010
			2º	2010 a 2012*
URÂNIA	2008	5	1º	2008 a 2009
			2º	2010 a 2012*
SANTA FÉ DO SUL	2009	4	1º	2009 a 2010
			2º	2011 a 2012*
PALMEIRA D'OESTE	2009	4	1º	2009 a 2011
			2º	2012*
SANTANA P. PENZA	2010	3	1º	2010 a 2011
			2º	2012
VOTUPORANGA	2010	2	1º	2010 a 2011
			2º	2011 a 2012
SANTA ALBERTINA	2010	3	1º	2010 a 2011
RUBINEIA	2010	3	1º	2010 a 2011
			2º	2012*
APARECIDA D'OESTE	2011	2	1º	2011
			2º	2012*
FERNANDOPOLIS	2012	1	1º	2012*

**TABELA 2.** Relação entre o ano de início de transmissão da leishmaniose visceral humana e/ou canina, o número de inquéritos sorológicos caninos censitários previstos e totais de inquéritos realizados nos municípios da região de São José do Rio Preto, no período de 2008 a 2012.

\*Não concluído até 2012.

Observou-se que a maioria dos municípios não conseguiu atender ao planejamento anual para a realização de inquéritos censitários tal como preconizado pelo PVCLV/ESP.

Na **TABELA 3**, estão apresentadas as informações referentes aos resultados das amostras de sangue coletadas para cada município. As maiores taxas de positividade foram observadas nos municípios de Urânia 25,4%, Votuporanga 23,3% e Palmeira D'Oeste 19,0%.

Municípios	Inquérito censitário	Período/ Ano conclusão	Pop. Canina	Total Coletados	Confirmados	Negativos	Indeterminado	Nova Amostra	Taxa de Positividade
JALES	1º	2008 a 2010	7.050	6.773	798	5.523	0	452	12,6%
	2º	2010a 2012*	7.950	3.009	424	2.112	16	473	16,6%
URÂNIA	1º	2008 a 2009	1.355	1.349	318	933	0	98	25,4%
	2º	2010 a 2012*	1.188	444	167	213	0	48	43,9%
SANTA FÉ DO SUL	1º	2009 a 2010	6.644	4.296	412	3.708	0	176	10,0%
	2º	2011a 2012*	7.684	6.644	1143	4.892	8	601	18,9%
PALMEIRA D'OESTE	1º	2009 a 2011	1.412	897	132	561	0	204	19,0%
	2º	2012*	1.333	246	25	216	5	0	10,2%
SANTANA PONTE PENSEA	1º	2010 a 2011	262	271	8	240	0	23	3,2%
	2º	2012	273	227	3	222	2	0	1,3%
VOTUPORANGA	1º	2010 a 2011	15.878	4.355	589	2.341	0	1.425	20,1%
	2º	2011 a 2012	17.931	10.423	2.334	7.668	0	1.190	23,3%
SANTA ALBERTINA	1º	2010 a 2011	1.857	2.037	17	1936	0	84	0,9%
RUBINEIA	1º	2010 a 2011	491	281	13	223	0	46	5,5%
	2º	2012*	478	218	7	209	1	1	3,2%
APARECIDA D'OESTE	1º	2011	850	901	48	779	0	74	5,8%
	2º	2012*	788	453	21	417	15	0	4,6%
FERNANDOPOLIS	1º	2012*	16.233	935	6	921	8	0	0,6%

\*Não concluído até 2012.

**TABELA 3.** Resultados dos exames de sangue para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina, nos inquéritos sorológicos caninos censitários realizados nos município da região de São José do Rio Preto, no período de 2008 a 2012.

Com base na classificação epidemiológica da LV no ESP, durante o período de estudo foi indicado à realização do inquérito sorológico amostral em 18 municípios: Aspásia, Dirce Reis, Dolcinópolis, Estrela D'Oeste, Marinópolis, Meridiano, Nova Canaã Paulista, Palmeira D'Oeste, Paranapuã, Pontalinda, Santa Salete, Santa Clara D'Oeste, Santa Rita D'Oeste, Santana da Ponte Pensa, São Francisco, Três Fronteiras, Valentim Gentil e Votuporanga.

Dentre os 12 municípios com previsão de realização de inquéritos sorológicos caninos amostrais, para o período de 2008 a 2012, Palmeira D'Oeste e Santana da Ponte Pensa, passaram para a condição de realização de inquéritos caninos censitários em razão da confirmação da autoctonia da transmissão da LVC, identificada quando da realização dos primeiros inquéritos caninos amostrais em 2009. Em Votuporanga, antes mesmo da realização de qualquer inquérito canino amostral, foi confirmada a autoctonia da transmissão da LVC, a partir da investigação de casos diagnosticados no atendimento de demanda espontânea efetivada por munícipes que suspeitaram da doença em animais de sua propriedade. Assim em Votuporanga, desde a realização do primeiro inquérito canino, foi adotado o tipo censitário.

Os municípios de Votuporanga, Valentim Gentil, Três Fronteiras, São Francisco, Dirce Reis e Meridiano não realizaram inquérito amostral durante o período de estudo, portanto não tiveram seus resultados analisados.

A taxa média de positividade dos municípios com inquéritos amostrais foi de 3,11%. Quando avaliada a taxa de positividade em cada município observou-se que, Palmeira D'Oeste, Marinópolis e Santa Salete foram aqueles que apresentaram as maiores taxas; 26,1%, 10,1% e 4,0% respectivamente (**TABELA 4**).

Observou-se que o tempo gasto para finalização dos inquéritos sorológicos caninos preconizados pelo PVCLV, em alguns municípios foi de até dois (2) anos, e nos municípios de Aspásia e Santa Salete apesar da detecção da presença do vetor em 2009 somente foram iniciaram as coletas referentes aos inquéritos caninos após três (3) anos.

Municípios	Ano do 1º registro da presença do vetor	Inquéritos previstos	Período de inquérito	Pop. Canina	Total Coletados	Confirmados	Negativos	Nova Amostra	Taxa de Positividade
Palmeira D'Oeste	2009	1º	2009	1.412	188	49	121	18	26,1%
Santa Salete	2009	1º	2012	234	100	4	96	0	4,0%
Santana da Ponte Pensa	2009	1º	2009	278	100	0	100	0	0,0%
Aspásia	2009	1º	2012*	248	29	0	26	3	0,0%
Marinópolis	2010	1º	2012*	226	69	7	61	1	10,1%
Dolcinópolis	2011	1º	2012	202	90	0	89	1	0,0%
Estrela D'Oeste	2012	1º	2012	1.230	206	2	188	16	0,9%
Pontalinda	2012	1º	2012	419	200	2	198	0	1,0%
Paranapuã	2012	1º	2012	747	103	1	102	0	1,0%
Santa Rita D'Oeste	2012	1º	2012	438	152	1	150	1	0,7%
Santa Clara D'Oeste	2012	1º	2012	380	242	9	222	11	3,7%
Nova Canaã Paulista	2012	1º	2012	216	105	1	89	15	0,9%
Votuporanga**	2009	1º	0	0	0	0	0	0	
Três Fronteiras**	2011	1º	0	0	0	0	0	0	
Valentim Gentil**	2011	1º	0	0	0	0	0	0	
Dirce Reis**	2012	1º	0	0	0	0	0	0	
Meridiano**	2012	1º	0	0	0	0	0	0	
São Francisco**	2012	1º	0	0	0	0	0	0	

**TABELA 4.** Inquéritos sorológicos caninos amostrais para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina nos municípios da região de São José do Rio Preto, com presença do vetor *Lutzomyia longipalpis*, no período de 2008 a 2012.

\*Não concluído até 2012. \*\* Não realizado nenhum inquérito.

## DISCUSSÃO

SCANDAR *et al.*, (2011) revelaram que a descontinuidade das ações de controle, tanto aquelas relacionadas ao reservatório doméstico como as relacionadas ao vetor, são fatores que favorecem a manutenção da transmissão.

Segundo WERNECK, (2008), embora as teorias fundamentadas sobre medidas de controle tragam boa sustentação, não há evidências de sua efetividade. Em São Paulo, essas medidas não têm sido efetivas para conter a disseminação da doença que está em plena expansão.

Observações semelhantes foram apresentadas por WERNECK, (2010); COSTA, (2012), quanto à expansão da endemia. DYE, (1996), indicou ser mais efetivo investir em estratégias para o controle do vetor.

COURTENAY *et al.*,(2002), concluíram que a eutanásia canina falha como medida de controle da LVC em razão das elevadas prevalências de infecção e “infeciosidade” entre esses animais; a quantidade de diagnósticos para identificar a “infeciosidade” nesses animais e, a demora entre a realização dos diagnósticos e a retirada e eutanásia dos cães infectados.

A partir de uma revisão detalhada, do ponto de vista histórico, de aspectos éticos e científicos, sobre a eutanásia de canina como medida de controle em diferentes países em que essa ação foi empregada, COSTA, (2001) concluiu pela inexistência de evidências de sucesso dessa estratégia. Propôs a necessidade de revisão do PVCLV e, que a medida deveria ser abolida, considerando as implicações éticas e pela mínima ou nenhuma comprovação científica de sua efetividade para o controle da LV.

COSTA *et al.*, (2013), construíram modelo matemático para avaliação do impacto da retirada de cães infectados em áreas endêmicas em cenários de transmissão esporádica, moderada e intensa, tendo concluído que a ação poderá ser efetiva em áreas de esporádica ou moderada transmissão mas ressaltaram dificuldades relacionadas à adoção da eutanásia como uma atividade desenvolvida mecanicamente em larga escala.

No presente estudo observou-se a dificuldade dos municípios para conclusão dos inquéritos sorológicos caninos dentro de um mesmo ano, como preconizado pelo PVCLV. Em alguns municípios, o tempo utilizado para conclusão do inquérito sorológico canino anual, foi de até dois (2) anos. Da mesma forma, alguns municípios demoraram muito tempo para iniciar as atividades do diagnóstico de cães infectados, por meio de inquéritos sorológicos caninos nos municípios com presença de vetor. Nos municípios de Aspásia e Santa Salete, apesar da detecção da presença do vetor em 2009, somente após três (3) anos, foram realizadas as coletas referentes ao inquérito canino.

Apesar das dificuldades enfrentadas pelas administrações públicas municipais, principalmente a falta de recursos humanos e financeiros, é importante ressaltar que a detecção tardia dos casos de LVC, poderá modificar o perfil epidemiológico da doença

no município durante este intervalo sem atividade, e conseqüentemente casos de LVC e LVH poderiam já estar circulando.

## CONCLUSÃO

A região de São José do Rio Preto apresentou altas taxas de positividade de LVC com média de 14,1% para o período de 2008 a 2012. Observou-se que o tempo gasto para finalização dos inquéritos sorológicos caninos preconizados pelo PVCLV, em alguns municípios foi de até dois (2) anos, e nos municípios de Aspásia e Santa Salete apesar da detecção da presença do vetor em 2009 somente foram iniciaram as coletas referentes aos inquéritos caninos após três (3) anos.

Verificou-se que a maioria dos municípios não conseguiu atender ao planejamento anual para a realização de inquéritos censitários e/ou amostrais, como preconizado pelo Programa Vigilância e Controle LV/ESP.

Quanto à efetividade das ações de controle da LVC, o estudo revela que a maioria dos municípios não atende ao PVCLV/ESP, no cumprimento das ações de controle por meio de inquéritos caninos censitários ou amostrais previsto anualmente.

## REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Fundação Nacional de Saúde (Funasa). Brasília; 2002; p.842.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília; 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília; 2006.

## PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DA ESQUISTOSSOMOSE NO NORDESTE BRASILEIRO

### **Alexandre Wendell Araujo Moura**

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de  
Enfermagem  
Arapiraca-Alagoas.

### **Everly Santos Menezes**

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de  
Enfermagem  
Arapiraca-Alagoas.

### **Jean Moisés Ferreira**

Universidade Federal de Pernambuco, Programa  
de Pós Graduação em Biologia Aplicada à Saúde.  
Recife-Pernambuco

### **Adriely Ferreira da Silva**

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de  
Enfermagem  
Arapiraca-Alagoas.

### **Ana Caroline Melo dos Santos**

Universidade Federal de Alagoas, Programa de  
Pós Graduação em Ciências da saúde. Arapiraca-  
Alagoas.

### **Willian Miguel**

Universidade Estadual da Bahia, Departamento  
Ciências da Vida  
Salvador-Bahia

### **Denise Macêdo da Silva**

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de  
Enfermagem  
Arapiraca-Alagoas.

### **Edilson Leite de Moura**

Universidade Federal de Alagoas, Programa de  
Pós Graduação em Ciências da saúde. Arapiraca-  
Alagoas.

### **Karol Fireman de Farias**

Universidade Federal de Alagoas, Laboratório  
de Biologia Molecular e Expressão Gênica  
(LABMEG). Arapiraca-Alagoas.

### **Elaine Virgínea Martins de Souza Figueiredo**

Universidade Federal de Alagoas, Laboratório  
de Biologia Molecular e Expressão Gênica  
(LABMEG). Arapiraca-Alagoas.

**RESUMO:** Doença tropical negligenciada, inicialmente assintomática, que pode evoluir para formas clínicas graves, ou até mesmo ao óbito. A magnitude de sua prevalência, associada à severidade clínica, configuram a esquistossomose um problema de saúde pública. O presente estudo objetivou caracterizar o panorama epidemiológico da esquistossomose no nordeste brasileiro durante o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017. Este estudo consiste em uma análise descritiva realizada a partir de dados secundários obtidos do SINAN, disponíveis através do DATASUS. No período pesquisado, foram notificados 7.368 casos de esquistossomose na região nordeste. O ano de maior prevalência foi 2007 com 58,4% dos casos. O estado que teve maior número de notificação foi Bahia com 64,8% dos casos, e com 25.795 (60,4%) casos na zona urbana, 13.342 casos (31,1%) do total cursavam da

1º a 4º série e 25.243 (59,1%) eram da cor parda. A frequência de 55,2% (23.588 casos) era do sexo masculino e a faixa etária mais prevalente foi entre 20 e 39 anos com 40,2% (17.184) dos casos. O número dos casos de óbitos foram 320 casos. Foi observado que, a prevalência de infecção, em sua maioria, acomete homens em faixa etária economicamente ativa e que a distribuição sazonal das infecções possa está relacionadas aos períodos de estiagem no nordeste. Embora tenha ocorrido uma redução no número de casos, a presença esquistossomose no nordeste brasileiro ainda é uma ameaça à saúde da população.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Schistosoma mansoni*; DATASUS; SINAN; Parasitoses.

**ABSTRACT:** A tropical neglected disease, initially asymptomatic, that can progress to severe clinical forms, or even death. The magnitude of schistosomiasis prevalence, associated with clinical severity, constitutes a public health problem. The present study aimed to characterize the epidemiological landscape of schistosomiasis in Brazilian Northeastern, in period of January 2007 to December 2017. This study consists of a descriptive analysis based on secondary data obtained from SINAN, available through DATASUS. During the study period, 7.368 cases of schistosomiasis were reported in the Northeast region. The year of major prevalence was 2017 with 58.4% of the cases. The state with the highest number of notifications was Bahia with 64.8% of the cases. 25.795 cases (60.4%) lived in urban areas, 13.342 cases corresponding to 31.1% of the total from the 1st to 4th grade, and 25.243 (59.1%) were brown. 23,588 cases (55.2%) were male and the most prevalent age group was between 20 and 39 years old, with 40.2% (17,184) of the cases. 320 cases died. It was observed that the prevalence of infection in the majority affects men in the economically active age group and that the seasonal distribution of infections may be related to the periods of drought in the northeast. Although there has been a reduction in the number of cases, the presence of schistosomiasis in the Brazilian northeast is still a threat to the health of the population.

**KEYWORDS:** *Schistosoma mansoni*; DATASUS; SINAN; Parasitoses.

## 1 | ESQUISTOSSOMOSE: UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA

A esquistossomose é uma doença parasitária, que pode ser aguda e/ou crônica, causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*. A esquistossomose atinge diversas regiões por meio de diferentes espécies. A África, a península Arábica e América do Sul têm ocorrências de esquistossomose intestinal e hepática, causada pelo *Schistosoma mansoni*, enquanto o *Schistosoma haematobium* ocasiona a esquistossomose do tipo urinária na África e na península Arábica, e por fim, a esquistossomose do tipo intestinal e hepatoesplênica ocorrem nas Filipinas, China e Indonésia, carregada pelo agente *S. japonicum*. Embora hajam outras espécies que devam ser consideradas, as espécies acima citadas são de um importância médica mais acentuada, uma vez que ocorrem numa grande área e são responsáveis por provocarem formas da esquistossomose

que são caracterizadas como doenças tropicais e negligenciadas, (HOTEZ et al., 2004; STEINMANN et al., 2006; NEVES, 2011).

Doenças negligenciadas são aquelas que foram erradicadas em países desenvolvidos, sendo então presente nos demais que, podem ser caracterizados por terem deficiências nas suas estruturas socio-econômicas, ou seja, impactando populações com menores rendas e maior taxa de pobreza. Essas doenças são um grande desafio na saúde pública. A esquistossomose tem sido associada às áreas pobres e em desenvolvimento, sendo apontada na última década como a segunda doença socioeconomicamente mais importante na saúde pública em áreas tropicais e subtropicais (FEASEY et al., 2009; NEVES, 2011).

Segundo a Organização mundial de Saúde (OMS), em 2012, 78 países eram considerados endêmicos para a esquistossomose, dentre estes, 52 tinham suas população com necessidade de quimioterapia preventiva. O número total de pessoas que necessitaram de remédios preventivos a nível global no mesmo ano foi de 249 milhões, dos quais 114,3 milhões eram crianças em idade escolar (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2013).

No Brasil, onde a espécie *S. mansoni* é responsável pela esquistossomose, uma alta prevalência da doença pode ser notadas nos dias atuais, entretanto, o mapeamento feito pelo PECE - Programa Especial de Controle da Esquistossomose (1975) mostrou que a esquistossomose atingia até doze milhões de pessoas, tornando o Brasil uma das mais importantes áreas de ocorrência da doença (BRASIL, 2013; BRASIL, 2014).

A forma patológica da doença da esquistossomose pode apresentar desde formas assintomáticas até um quadro agudo de febre, anorexia, dor abdominal e cefaléia, que pode ser acompanhada de vômitos, diarréia, náuseas e tosse seca, culminando na ocorrência de hepatomegalia. De forma geral, doenças parasíticas intestinais podem causar alterações psicossomáticas, sociais além de físicas, o que aumenta o seu agravo (ANGELUCI, 2013; DA SILVA LIMA et al., 2013)

As doenças negligenciadas, como a esquistossomose, necessitam de adequado acompanhamento no cenário brasileiro, uma vez que regiões como o Nordeste são historicamente propícias para essas doenças. Dentre os motivos que impelem a esquistossomose no nordeste brasileiro, estão o fato de ser uma das regiões com maior índice de pobreza do país, e o uso e a procura (ambos inadequados) do manejo e estoque de águas (SILVA, 2004; GARGIONI et al., 2008; FURTADO; GOMES; GAMA, 2016).

### **1.1 Formas Clínicas e Diagnóstico**

A patogênese e a sintomatologia apresentada dependem da interação humano/helminto como localização, quantidade do parasita nos diferentes órgãos, fase evolutiva, como também fatores relacionados ao hospedeiro que dizem respeito à genética, padrão alimentar, etnia, infecções associadas e aspectos imunitários (BRASIL, 2014).

A fase aguda da doença ocorre logo após o contato infectante, onde podem

surgir quadros de dermatite cercariana com manifestações pruriginosas na pele que costumam passar despercebidas pelos doentes nas áreas endêmicas. Esta fase dura em sua maioria entre 24 a 72 horas, sendo necessário diagnóstico diferencial para outros trematódeos (LAMBERTUCCI, 2005). Já a fase crônica é caracterizada por uma sintomatologia polimórfica, compreendendo as formas digestivas, os distúrbios vasculares pulmonares, as formas pseudoneoplásicas, a nefropatia esquistossomótica e as lesões ectópicas (HUGGINS, 1998). As formas digestivas que podem ser intestinais e hepatointestinal apresentam sintomatologia leve e de difícil diagnóstico. Apresentam sintomas como eructações, tenesmo, sensação de plenitude gástrica, náuseas, vômitos, pirose, flatulência e anorexia, dor abdominal e pequenos episódios de diarreia (CARVALHO, 2008).

Distúrbios vasculares pulmonares têm uma prevalência de 20% a 30% nos casos de EM e em sua maioria está associada à forma hepatoesplênica. Ocorre em duas formas: A hipertensiva onde é caracterizada por dispnéia de esforço, palpitações, tosse seca e dor torácica constritiva. Além disso, pode ocorrer astenia ou fadiga extrema, emagrecimento rápido, anorexia e sinais de insuficiência cardíaca. E forma cianótica que é mais observada em mulheres e em casos de esplenomegalias (LAMBERTUCCI, 1994).

Já a forma pseudoneoplásica ou tumoral ocorre com menor frequência e é apresentada como pólipos únicos ou múltiplos, estenoses ou vegetações tumorais. Clinicamente pode ser observado enterorragia e a dor abdominal intensa e difusa, obstrução intestinal, emagrecimento progressivo, anorexia, tumoração palpável e distensão abdominal (MALTA, 1994).

O diagnóstico clínico da EM é de difícil realização, principalmente em sua forma aguda, pela confusão com outras infecções. Desta forma, o diagnóstico diferencial é de fundamental importância devido às manifestações clínicas plurais na evolução da doença. Os métodos parasitológicos são presença de ovos nas fezes, além da biópsia retal e/ou hepática (ROSS, 2002). Além dos métodos parasitológicos os ensaios imunológicos são necessários na fase crônica da doença através de técnicas como intradermoreação, reações de fixação do complemento, imunofluorescência indireta, técnica imunoenzimática e ELISA de captura. Exames como leucocitose, eosinofilia, ALT e da AST entre outros também são utilizados como auxílio no diagnóstico da EM (SILVA, 2008).

## 1.2 Transmissão

A esquistossomose causada pelo *S. mansoni* é uma doença veiculada a locais de água parada, cuja transmissão ocorre quando o indivíduo suscetível entra em contato com as águas contaminadas. A transmissão não ocorre por meio do contato direto entre homem doente e homem suscetível, como também não ocorre “autoinfecção”, como em outras verminoses (BRASIL, 2014).

A transmissão ocorre de acordo com o ciclo de vida da verminose, tanto com necessidade de um hospedeiro intermediário como um definitivo. O ciclo de transmissão se inicia através da eliminação de ovos viáveis de *S. mansoni* por meio das fezes do hospedeiro definitivo e vertebrado (Homem). Após os ovos entrarem em contato com a água, rompem-se, permitindo a passagem da forma larvária ciliada, nomeada como *miracidio*. Estes miracidios procuram e infectam os caramujos aquáticos do gênero *Biomphalaria*, onde se multiplicarão, e após algumas semanas (~35 dias), começam então a serem liberados, preferencialmente no momento em que o ambiente está em alta temperatura e bem iluminado, nos horários de 10-16h, a larva infectante liberada do caramujo são denominadas como *cercárias*. As cercárias podem penetrar por via das mucosas ou cutânea, preferindo as regiões inferiores do corpo que permanecem em maior contato com águas infectadas, como pés e pernas (BRASIL, 2014; BRASIL, 2008).

Após atravessarem a barreira dermatológica, as cercárias perdem a cauda e se transformam em *esquistossômulos*. Estes últimos caem na circulação venosa e alcançam órgãos vitais (como coração e pulmões), permanecendo por algum período de tempo. Por fim, são lançados por meio do coração, através das artérias, disseminando-se no organismo. Esses organismos se diferenciam sexualmente no fígado e migram para as veias do intestino, onde alcançam a forma adulta, acasalam-se e iniciam a postura de ovos, que ao serem eliminados nas fezes do hospedeiro reiniciam o ciclo (BRASIL, 2014; BRASIL, 2008).

As pessoas infectadas podem continuar eliminando ovos viáveis do *S. mansoni* por mais de 20 anos, além disso, durante todo o ano os caramujos infectados eliminam cercárias, as mesmas possuem o período viável de aproximadamente dois dias, então sua infectividade diminui progressivamente (BRASIL, 2008).

Para o controle da transmissão, visando interromper o ciclo evolutivo do parasito, são necessárias medidas públicas como reformas em obras sanitárias de forma a evitar a eliminação inadequada de dejetos impedindo a propagação da endemia por meio de esgotos a céu aberto, córregos e rios poluídos, e a educação para a saúde das pessoas que vivem em áreas endêmicas, como a mudança de comportamento nas comunidades (Katz, 2018).

## 2 | ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Há estimativas de que mais de 90% das infecções de parasitos que causam esquistossomose ocorre na África Subsaariana, o que causa quase 300.000 mortes anuais pela doença na África. A Nigéria tem o maior número de casos de esquistossomose no mundo, com cerca de 29 milhões de pessoas infectadas e aproximadamente 101 milhões de pessoas em condições de risco. A prevalência e a morbidade da esquistossomose são maiores entre crianças e jovens adultos, causando impactos

negativos no desenvolvimento social e econômico (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2013B; HOTEZ ET AL., 2012; ADENOWO ET AL., 2015; STEINMANN ET AL., 2006).

Na Ásia, a China destaca-se por possuir extensas áreas de planície curiosamente endêmicas por estações, devido a sua localização mais ao norte, enquanto em outros países a transmissão acontece de forma contínua durante todo o ano, embora o país tenha se empenhado em erradicar a doença, destacado como um problema grave de saúde pública, e têm conseguido bons resultados na diminuição de casos (BERGQUIST ET AL., 2015).

A esquistossomose causada pelo *S. mansoni* pode ser encontrada especialmente em países dos continentes africano e asiático, ocorrendo também nas Américas, em países como a Venezuela, Ilhas Caribenhas, Suriname e Brasil (HOTEZ, 2012; KING 2008; VAN DER WERF 2003). A doença no Brasil apresenta notificações de casos de infecção em todos os estados. A OMS estimou que 2,5 milhões de pessoas estavam infectadas no país em 2007 (NAFTALE ET AL., 2018).

No Brasil, historicamente a esquistossomose parecia ter casos mais restritos às regiões rurais do nordeste, porém, após os anos 1980, os casos da doença começaram a aparecer em regiões periurbanas e urbanas, provavelmente em decorrência de fatores como o êxodo rural e urbanização (MARTINS JR; BARRETO, 2003; RIBEIRO et al., 2004).

A descrição dos dados epidemiológicos se torna importante no sentido de poderem ser cruzados com eventos que podem influenciar os resultados na distribuição de casos, elevando a qualidade dos dados epidemiológicos e fornecendo o entendimento da doença e para a construção de medidas que atuem na profilaxia e diminuição de casos, como tem sido refletido na China (CARDIM, 2010; BERGQUIST et al., 2015).

### 3 | METODOLOGIA

#### 3.1 Caracterização do Estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico e descritivo, observando características de uma determinada população/fenômeno e estabelecendo relações entre variáveis. Os casos notificados de Esquistossomose mansoni no nordeste brasileiro foram incluídos no período entre 2007 a 2017 através de dados secundários do Sistema Nacional de Vigilância de Doenças (SINAN) obtidos através do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Os dados suplementares sobre o número da população e o número de óbitos no período estudado foram extraídos do Sistema de informação sobre Mortalidade (SIM) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As variáveis analisadas foram sexo, raça, idade, escolaridade, ano e mês da infecção, zona de residência, estado e evolução da doença.

### 3.2 Análise de Dados

Os dados foram analisados segundo características individuais e sociodemográficas, exposição e desfecho. Os coeficientes de incidência foram obtidos dividindo-se o número total de casos registrados no período pela soma das populações e multiplicados por 10.000, utilizando os censos de 2001 e 2010 segundo dados de IBGE. Os coeficientes de mortalidade foram obtidos pela divisão do número total de óbitos registrados no período pela soma das populações multiplicado por 1.000.000. Os dados foram tabulados e as frequências e média obtidas utilizando o Microsoft Office 2010®.

### 3.3 Aspectos Éticos

Por tratar-se de um estudo epidemiológico descritivo, utilizando dados secundários das bases da população pública, com garantia de confidencialidade e anonimato dos casos notificados, contendo apenas informações relevantes para estudos, análises e planejamento público, não foi necessário aprovação do estudo por Comitê de Ética, conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Caracterização da Esquistossomose no Nordeste Brasileiro

No nordeste brasileiro no período entre 2007 a 2017 foram notificados 42.675 casos de esquistossomose, conforme mostrado na figura 1. O ano de 2007 foi o que apresentou maior número de casos com 24.885 casos, correspondendo a 58,4% dos casos. Onde neste ano com o coeficiente de incidência (CI) verificamos que 5,8 a cada 10.000 habitantes tiveram esquistossomose. Já 2008 foi o segundo ano com maior número de casos com 4.885 (11,4%), com um CI de 1,1 a cada 10.000 habitantes (TABELA 1).

Ano	Casos(%)	(CI/10.000)	Óbitos (%)	(CM/1.000.000)
2007	24.934(58,4)	5,8	10(0,04)	0,2
2008	4.885(11,4)	1,1	13(0,2)	0,3
2009	2.442(5,7)	0,5	6(0,2)	0,1
2010	1.469(3,4)	0,2	9(0,6)	0,1
2011	1.449(3,3)	0,2	23(1,5)	0,4
2012	1.222(2,8)	0,2	38(3,1)	0,7
2013	1175(2,7)	0,2	40(3,4)	0,7

2014	1.440(3,3)	0,2	39(2,7)	0,7
2015	1.430(3,3)	0,2	52(3,6)	0,9
2016	1.087(2,5)	0,2	49(4,5)	0,9
2017	1.142(2,6)	0,2	41(3,5)	0,7
<b>TOTAL</b>	<b>42.675</b>		<b>320</b>	

**Table 1** – Distribuição dos coeficientes de incidência (CI) e mortalidade (CM) para os casos de Esquistossomose Mansonii no nordeste brasileiro entre 2007 to 2017.

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados extraídos em junho de 2018.

O estado que apresentou maior número de casos no período estudado foi a Bahia com 27.684 (64,8%) casos notificados, seguido de Pernambuco com 10.000 (23,4%) e Sergipe com 1.606 (3,7%) (GRÁFICO 1).

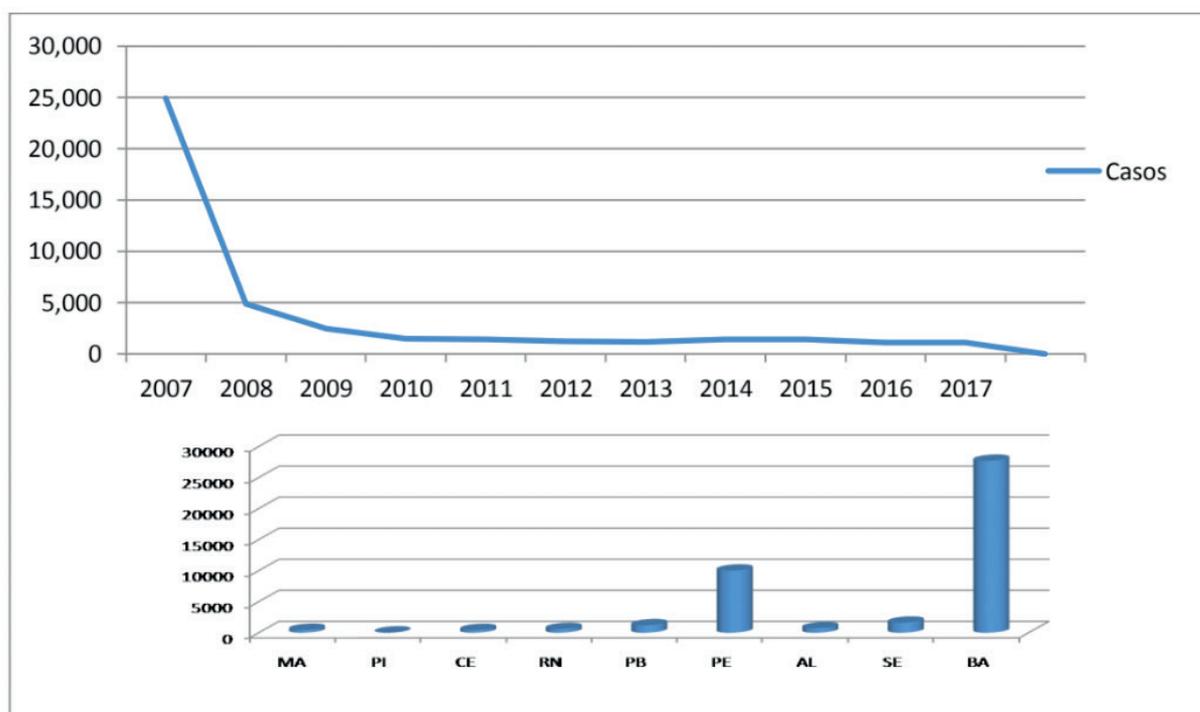


Gráfico 1. Distribuição anual e por estados dos casos de Esquistossomose mansoni no nordeste brasileiro entre 2007 a 2017.

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados extraídos em junho de 2018.

As secas no nordeste estão diretamente relacionadas ao controle de endemias. A estocagem irregular de água, bem como a criação de cisternas, açudagem entre outras medidas de combate a seca, acabam sendo locais de foco de transmissão da esquistossomose (CAMPOS, 1994). Desta forma podemos analisar o grande número de casos no ano de 2007 ao coincidir com uma das mais intensas secas presenciadas

no nordeste segundo dados do Centro de Previsão do Tempo e Estudos Climáticos (CPTEC). Onde a seca irá diminuir o abastecimento de água tanto na zona rural como na urbana, fazendo com que ocorra estocagem de água irregular (CAMPOS, 2001). Desta forma ocorre o favorecimento da disseminação de endemias.

Nacionalmente o número de casos de esquistossomose vem diminuindo graças às medidas de controle e interrupção da transmissão, além de medidas relacionadas ao saneamento ambiental. Desta forma podemos verificar a diminuição acentuada dos casos ao decorrer do período estudado (BRAIL, 2014).

Do número total de casos no período estudado, cerca de 320 casos evoluíram a óbito. No ano de 2016 foi registrado maior número de óbitos com 49 óbitos equivalentes a 4,5% dos casos e com um coeficiente de mortalidade de 0,9 casos a cada 1.000.000 habitantes naquele ano. Em segundo lugar tivemos o ano de 2015 com 52 óbitos (3,6%) e com coeficiente de mortalidade igual a 0,9 a cada 1.000.000 habitantes.

Estudos mostram que óbitos estão diretamente ligados a forma grave da doença com efeitos hepatoesplênicos. Tendo complicações como hemorragia, infecções, causas cardiovasculares e insuficiência hepática como as principais complicações que levam os pacientes esquistossomóticos ao óbito (MARTINELLI, 1998).

Com relação ao sexo o maior número de casos no período estudado foi entre o sexo masculino com 23.588 casos (55,2%). Já as mulheres apresentaram 19.076 (44,7%). Dentre os casos no sexo masculino 0,7% (n=167) evoluíram ao óbito. Já nas mulheres, dos casos apresentados 0,8% (n=153) foram a óbito. Embora os números sejam próximos a taxa de óbitos nas mulheres foi superior ao dos homens de acordo com o apresentado na figura 2.

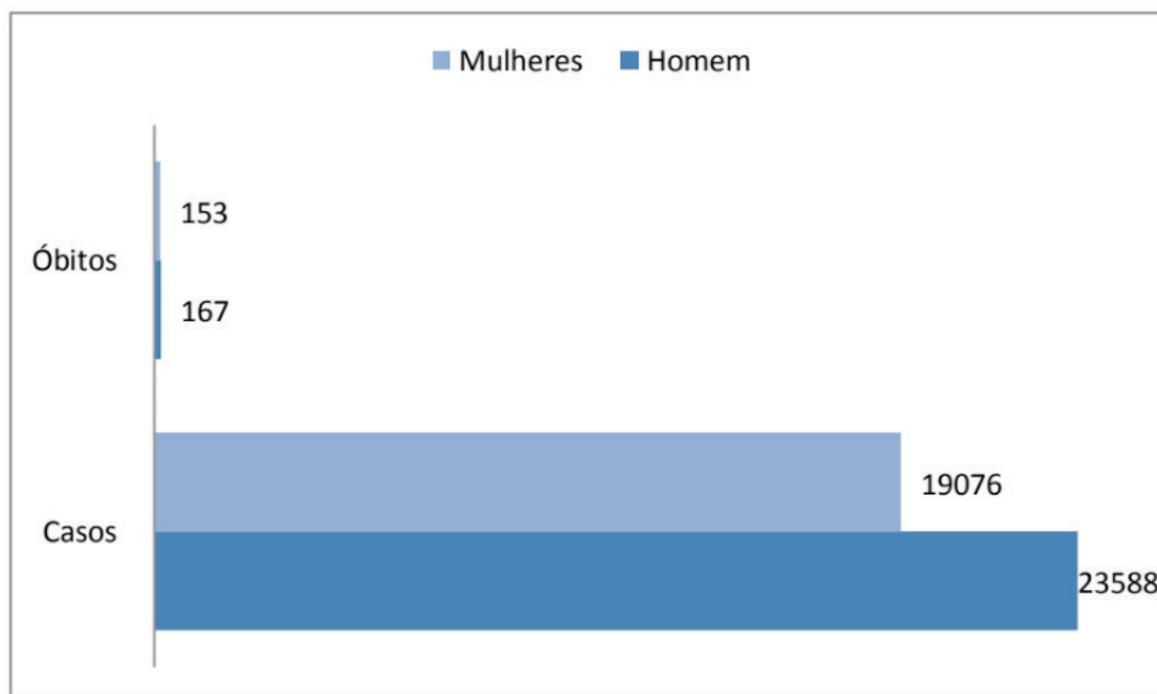


Gráfico 2. Distribuição dos casos de Esquistossomose por sexo de acordo com número de casos e óbitos no nordeste brasileiro entre 2007 a 2017.

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados extraídos em junho de 2018.

Outros estudos também apontam o sexo masculino como o mais acometido pela esquistossomose (MARTINELLI, 1998; RESENDES, 2005). Sabemos que Homens e mulheres vivenciam experiências em tempo e modos diferentes, gerando epidemiologicamente diferentes exposições ao meio externo. Algumas atividades, por exemplo, são desenvolvidas predominantemente por indivíduos do sexo masculino ou feminino.

Alguns locais no nordeste onde a principal atividade ocupacional é a agricultura ou a cerâmica, atividades que são desenvolvidas em sua maioria por homens (RESENDES, 2005). Além disso, estudos mostram que desde a infância os meninos são mais acometidos por estarem mais expostos ao ambiente peridomiciliar durante as atividades de lazer (GUIMARÃES, 2006).

## 4.2 Perfil Sociodemográfico dos Casos de Esquistossomose no Nordeste Brasileiro

A caracterização e conhecimento do perfil sociodemográfico de uma população é de fundamental importância para que sejam elucidados os fatores aos quais a população esta envolvida. Para que tais dados sejam usados no planejamento de ações para o enfrentamento de problemas de saúde pública como é o caso da esquistossomose no nordeste brasileiro. Como já foi abordado, entre 2007 e 2017 foram registrados 42.675 casos, destes, a faixa etária mais acometida foi entre 20 e 39 anos com 17.184 casos equivalente a 40,2% do total de casos. Outra faixa etária, também bastante acometida, foi entre 40 a 59 anos com 9.455 equivalentes a 22,1% do total de acordo com a tabela 2.

Variável	N	%
<b>Sexo</b>		
homem	23.588	55,2
mulher	19.076	44,7
<b>Idade</b>		
< 4	765	0,2
5 a 14	6.815	16
15 a 19	4.472	10,4
20 a 39	17.184	40,2
40 a 59	9.455	22,1
60 a 79	3.558	8,2
> 80		
<b>Escolaridade</b>		
analfabeto	1.917	4,4
1º grau incompleto	13.342	31,1
1º grau completo	6.451	15,1
2º grau incompleto	1.694	3,9

2º grau completo	1.820	4,2
Superior incompleto	154	0,3
Superior incompleto	311	0,7
Ign**	15.643	36,6
N/S	1.343	3,1
<b>Cor</b>		
branca	5.449	12,7
preta	4.883	11,4
amarela	507	1,1
parda	25.243	59,1
indígena	257	0,6
Ign	6.336	14,8
<b>Área de residência</b>		
urbano	25.795	60,4
Rural	14.454	33,8
Ign	1.743	4,0
<b>TOTAL</b>	<b>42.675</b>	<b>100</b>

**Table 2.** Distribuição das características sociodemográficas dos casos de Esquistossomose mansoni no nordeste brasileiro entre 2007 e 2017.

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados extraídos em junho de 2018.

Estudos mostram que a prevalência da faixa etária entre 20 e 39 anos, por ser a população economicamente ativa, pode estar relacionada à atividade ocupacional. Onde pode ocorrer a exposição no momento do trabalho em populações, principalmente quando são ribeirinhas ou de pescadores (SILVA, 2011; GOMES, 2012).

Quando analisado o nível de escolaridade dos casos notificados foi observado que 13.342 casos correspondendo a 31,1% do total tinham apenas o 1 grau ou ensino fundamental incompleto. Com relação à cor encontramos que 25.243 (59,1%) casos aconteceram com pessoas pardas, sabendo que a cor parda é a predominante no nordeste brasileiro. Em seguida a cor branca com 5.449 (12,7%) foi a mais acometida.

O grau de escolaridade está relacionado ou nível de instrução, assim como as condições socioeconômicas da população. O que expressa o quão a população é vulnerável e possibilita os meios de transmissão e exposição a fatores de risco (REY, 2010).

Há ainda dúvidas sobre a relação da cor com a susceptibilidade a esquistossomose. Alguns estudos apontam a cor branca com maior susceptibilidade a casos de esquistossomose hepatoesplênica, outros, no entanto, afirmam que independe da cor (TAVARES-NETO, 1987). Nosso estudo apontou a cor parda como a mais acometida. Esses dados podem estar relacionados ao maior número de pessoas pardas no nordeste, assim como as condições de vida que a população negra está submetida e desta forma, expostas a fatores de risco.

Com relação à zona de residência os casos se concentraram mais na zona urbana com 25.795 (60,4%) casos. A zona rural apresentou 14.454 (33,8%) dos casos.

As más condições de saneamento ambiental, bem como o restrito abastecimento de água são fatores responsáveis pela disseminação da esquistossomose. O êxodo rural é responsável por uma super lotação dos centros urbanos gerando uma população periférica vivendo em condições de saneamento inadequado. Estes aglomerados geram áreas destinadas às atividades humanas, através de canais de abastecimento, reservatórios de água para consumo e lazer, bem como valas de irrigação e bueiros, tornando-se favoráveis ao hospedeiro intermediário (KATZ, 2018).

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos dados realizada nesse estudo permitiu a caracterização dos casos de esquistossomose no nordeste brasileiro, assim como foi possível traçar o perfil dos indivíduos mais acometidos. Uma reflexão sobre a importância do conhecimento da dinâmica dessa doença no nordeste favorece a tomada de decisão para a elaboração e reforço das estratégias epidemiológicas para controle e interrupção da transmissão da esquistossomose.

Neste período de 2007 a 2017, os índices relacionados à esquistossomose no nordeste mostraram que os indivíduos do sexo masculino e a faixa etária entre 20 e 39 anos são mais acometidos. No mesmo período, o ano que apresentou maior número de casos foi 2007. Mesmo ocorrendo uma diminuição no número de casos ao longo dos anos, pontos como saneamento básico, educação em saúde e controle de vetores devem ser melhorados para que ocorra a erradicação, proporcionando desta forma uma melhor qualidade de vida a população.

## REFERÊNCIAS

ADENOWO, AF, Oyinloye BE, Ogunyinka BI, Kappo AP. **Impacto da esquistossomose humana na África Subsaariana**. Braz J Infect Dis. 2015; 19:196-205.

ANGELUCI, C. H. G. Avaliação da prevalência de Parasitoses intestinais em escolares no município de Formosa, Goiás. **Sinergia, São Paulo**, v. 14, n. 3, p. 227–232, 2013.

BERGQUIST, R.; YANG, G.-J.; KNOPP, S.; UTZINGER, J.; TANNER, M. Surveillance and response: tools and approaches for the elimination stage of neglected tropical diseases. **Acta tropica**, v. 141, p. 229–234, 2015.

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

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Básica . - 2. ed. rev. - Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

CAMPOS, José Nilson B.; STUDART, TM de C. **Secas no Nordeste do Brasil: origens, causas e soluções**. IV Dialógo Interamericano de Gerenciamento de Águas. ABRH: Foz do Iguaçu, 2001.

CARDIM, L. L. Caracterização das áreas de risco para a esquistossomose mansônica no município de Lauro de Freitas, Bahia. **Salvador: UFBA, Escola de Medicina Veterinária**, 2010.

CARVALHO AT, Martins Filho AO, Oliveira RC. **A resposta imune na forma crônica da esquistossomose mansoni**. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, (editores). *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar*. 20ª ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008. p. 670-716.

DA SILVA LIMA, D.; MENDONÇA, R. A.; DANTAS, F. C. M.; DE CALDAS BRANDÃO, J. O.; DE MEDEIROS, C. S. Q. Parasitoses intestinais infantis no nordeste brasileiro: uma revisão integrativa da literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-FACIPE**, v. 1, n. 2, p. 71–80, 2013.

FEASEY, N.; WANSBROUGH-JONES, M.; MABEY, D. C. W.; SOLOMON, A. W. Neglected tropical diseases. **British medical bulletin**, v. 93, n. 1, p. 179–200, 2009.

FURTADO, É. Z. L.; GOMES, K. R. O.; GAMA, S. G. N. da. Access to childbirth care by adolescents and young people in the Northeastern region of Brazil. **Revista de saude publica**, v. 50, 2016.

GARGIONI, C.; SILVA, R. M. da; THOMÉ, C. M.; QUADROS, C. M. da S.; GUIMARÃES ICS, Tavares-Neto J. **Transmissão urbana da esquistossomose em crianças de um bairro de Salvador, Bahia**. *Rev soc bras Med Tropical*. 2006 set/out;39(5):451-55.

GOMES, Elaine Christine de Souza et al. **Schistosomiasis transmission and environmental change: a spatio-temporal analysis in Porto de Galinhas, Pernambuco – Brazil**. *International Journal of Health Geographics*. Pernambuco, 2012.

HOTEZ, P. J.; REMME, J. H. F.; BUSS, P.; GEORGE, G.; MOREL, C.; BREMAN, J. G. **Combating tropical infectious diseases: report of the Disease Control Priorities in Developing Countries Project**. *Clinicalinfectiousdiseases*, v. 38, n. 6, p. 871–878, 2004.

HOTEZ PJ, Asojo OA, Adesina AM. **Nigéria: “ Ground Zero ” para a alta prevalência de doenças tropicais negligenciadas**. *PLoSNeglTropDis*. 2012; 6: e1600.

HUGGINS DW, Medeiros LB, Siqueira-Batista R, et al. Evolução clínica. In: Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, et al. (editores). **Esquistossomose mansoni**. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 1998. p. 56-74

KATZ, Naftale. **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelminthoses**/Naftale Katz. – Belo Horizonte: CPqRR, 2018.

KANAMURA, H. Y. **Utilização de método sorológico como ferramenta diagnóstica para implementação da vigilância e controle da esquistossomose no Município de Holambra, São Paulo, Brasil**. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, p. 373–379, 2008.

King CH, Dangerfield-Cha M. **O impacto não reconhecido da esquistossomose crônica**. *Crônica* Illn. 2008; 4: 65-79

LAMBERTUCCI JR, Silva LCS, Voietta I. Esquistossomose Mansônica. In: Coura, JR, (editor).

- Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 931-46.
- MALTA J. **Esquistossomose mansônica.** Recife: Editora Universitária da Universidade Federal de Pernambuco; 1994. p. 387.
- MARTINELLI, Reinaldo et al. **Causas de óbito na esquistossomose mansoni hepatoesplênica: estudo post mortem em um hospital geral.** *J. bras. med.*, v. 54, n. 1/2, p. 24-6, 28-9, 1988.
- MARTINS JR, D. F.; BARRETO, M. L. Aspectos macroepidemiológicos da esquistossomose mansônica: análise da relação da irrigação no perfil espacial da endemia no Estado da Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 2, p. 383–393, 2003.
- NEVES, D. P. Parasitologia humana. In: **Parasitologia humana.** [s.l.: s.n.]
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Schistosomiasis.** Fact Sheet nº 115, February, 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/ctd/schisto/index.html>>. Acesso em 4, Setembro, 2013.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Esquistossomose: relatório de progresso 2001-2011 e plano estratégico 2012-2020.** Genebra: OMS; 2013.
- RESENDES, Ana Paula da Costa; SOUZA-SANTOS, Reinaldo; BARBOSA, Constança Simões. **Internação hospitalar e mortalidade por esquistossomose mansônica no Estado de Pernambuco, Brasil, 1992/2000.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 21, p. 1392-1401, 2005.
- REY, Luís. **Bases da Parasitologia Médica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- RIBEIRO, P. de J.; AGUIAR, L. A. K. de; TOLEDO, C. F. de; BARROS, S. M. de O.; BORGES, D. R. Programa educativo em esquistossomose: modelo de abordagem metodológica. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, p. 415–421, 2004.
- ROSS AG, Bartley PB, Sleight AC, et al. **Schistosomiasis.** *N Engl J Med* 2002;346(16):1212-20
- SILVA A, Santana LB, Jesus AR. **A resposta imune na forma aguda da esquistossomose mansoni.** In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, (editores). *Schistosoma mansoni & esquistossomose: uma visão multidisciplinar.* Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008. p. 688-99.
- SILVA, P. B. da. **Caracterização do ambiente físico-químico e biológico de biomphalaria glabrata em focos litorâneos da esquistossomose em Pernambuco.** 2004.
- SILVA, Paula Carolina; DOMINGUES, Ana Lúcia. **Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no estado de Pernambuco, Brasil.** *Revista de Epidemiologia e Serviço de Saúde*, Brasília. 2011, p. 327 a 335
- STEINMANN, P.; KEISER, J.; BOS, R.; TANNER, M.; UTZINGER, J. **Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk.** *The Lancet infectious diseases*, v. 6, n. 7, p. 411–425, 2006.
- TAVARES-NETO j. **A raça branca e a forma hepatoesplênica da esquistossomose.** *Rev saúde públ.* 1987;21(4):342-47.
- VAN DER WERF MJ, de Vlas SJ, Brooker S, ComanLooman, Nagelkerke NJ, Habbema JD, et al. **Quantificação da morbidade clínica associada à infecção esquistossomótica na África Subsaariana.** *Acta Trop.* 2003; 86: 125-39.

## MECANISMO DE AGRESSÃO E DEFESA DA ESQUISTOSSOMOSE: UMA VISÃO DIRECIONADA A REGULAÇÃO DA TH0 E A EOSINOFILIA

### **Gabriela Castro Guimarães**

Discente da Instituição de Ensino Centro  
Universitário CESMAC  
Maceió – Alagoas

### **Laís Virgínia de Lima Silva**

Discente da Instituição de Ensino Centro  
Universitário CESMAC  
Maceió – Alagoas

### **Caroline Montenegro Silva**

Discente da Instituição de Ensino Centro  
Universitário CESMAC  
Maceió – Alagoas

### **Bárbara Tenório de Almeida**

Discente da Instituição de Ensino Centro  
Universitário CESMAC  
Maceió – Alagoas

### **Gabriela Correia de Araújo Novais**

Discente da Instituição de Ensino Centro  
Universitário CESMAC  
Maceió – Alagoas

### **Rodrigo Daudt Tenório**

Discente da Universidade Federal de Alagoas  
Maceió – Alagoas

### **Cristiane Monteiro da Cruz**

Doutora em Ciências pela Universidade Federal  
do Rio de Janeiro -Universidade da Califórnia  
e Docente da Instituição de Ensino Centro  
Universitário CESMAC  
Maceió – Alagoas

**RESUMO:** A esquistossomose é uma doença parasitária crônica causada pelo platelminto *Schistosoma mansoni* da classe trematoda. A disseminação ocorre por um ciclo heteroxeno: presença de hospedeiro intermediário que é o molusco do gênero *Biomphalaria*, popularmente caramujo e por um hospedeiro definitivo que é o homem. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 6 milhões de indivíduos são portadores da forma intestinal da doença no Nordeste e em Alagoas, um estado endêmico, banhado por rios, lagos, açudes e com sistema de saneamento básico deficiente, o que justifica a alta incidência, prevalência e classificação em área de risco. Os índices epidemiológicos que foram detectados em 70 dos 102 municípios trazem valores de 12.652 casos em 2013 com, 49 mortes notificadas no mesmo ano. Alguns outros índices são apresentados nesta tabela em que mais atualmente (2014) Alagoas é ainda a região do Nordeste e do Brasil com mais notificações de casos de esquistossomose. Então, compreender o curso e fisiologia da infecção é fundamental frente aos dados alarmantes de casos. Bem como entender como o organismo humano age para combater a parasitemia por meio do sistema imune que ativa vias de sinalizações que tentam bloquear os mecanismos de escape do parasita.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esquistossomose; Sistema imune; Th0; Eosinofilia.

**ABSTRACT:** Schistosomiasis is a chronic parasitic disease caused by the *Schistosoma mansoni* flatworm of the trematoda class. Its dissemination occurs through a heterodox cycle: with the presence of a mollusk intermediate host from the genus *Biomphalaria*, popularly snail and by a definitive host that is the man. According to the World Health Organization (WHO), 6 million individuals are carriers of the intestinal form of the disease in the Northeast and in Alagoas, an endemic state, bathed by rivers, lakes, dams and with a poor sanitation system, which justifies the high incidence, prevalence and classification in an area of risk. The epidemiological indexes that were detected in 70 of the 102 municipalities present values of 12,652 cases in 2013, with 49 deaths reported in the same year. Some other indexes are presented in this table in which the most current (2014) Alagoas is still the region of the Northeast and Brazil with more notifications of cases of schistosomiasis. That is why understanding the course and physiology of infection is critical in the face of alarming case data. As well as understanding how the human body acts to combat parasitemia through the immune system that activates signaling pathways that try to block the escape mechanisms of the parasite.

**KEYWORDS:** Schistosomiasis; Immune system; Th0; Eosinophilia.

## 1 | INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária causada *Schistosoma mansoni*, platelminto da classe trematoda. É uma doença prevalente em áreas tropicais e subtropicais no qual, segundo o Ministério da Saúde (2014), dentre os países das Américas, o Brasil possui a maior área endêmica para a doença. No ano de 2017, 3.836 casos foram notificados e confirmados em todo o território brasileiro, fato esse que corrobora que a doença é um grave problema de saúde pública no país (BRASIL, 2018; MARTINS et al., 2015).

Ainda nesse contexto, cabe ressaltar que no ano de 2017, 1.142 casos foram notificados e confirmados nas regiões Norte e Nordeste, e 2.568 novos casos nas regiões Sudeste e Sul. Logo, cabe salientar que no tocante ao alcance e expansão da doença, a situação ainda não foi controlada, pode-se então observar que há uma migração da região Nordeste do Brasil para as regiões Sul e Sudeste. Dito isso, a esquistossomose mansônica no país é um grave problema de saúde pública, cuja solução envolve questões econômicas, culturais, sociais e políticas (BRASIL, 2018; BRASIL, 2014).

Conhecida pelos brasileiros como doença do caramujo, Xistose, Xistosa e barriga d'água, a disseminação da parasitose ocorre através de um ciclo heteroxeno, no qual o hospedeiro intermediário é o molusco do gênero *Biomphalaria* (conhecido como caramujo), e o hospedeiro definitivo o homem. O ciclo evolutivo da esquistossomose mansônica é constituído por duas fases: a assexuada se inicia com a penetração de

miracídios no hospedeiro intermediário (caramujo do gênero *Biomphalaria*) e culmina com a eliminação de cercárias (VALENÇA, 2000; SILVA, 2008; BRASIL, 2014).

Tais seres são parasitas de vida livre que podem penetrar ativamente através da pele, ou mesmo de mucosas íntegras do hospedeiro definitivo. Após esse processo, as cercárias sofrem alterações morfológicas e antigênicas, sendo então chamadas de esquistossômulos. Eles, principalmente por meio da circulação sanguínea, são levados passivamente para o coração, seguindo o trajeto para os pulmões e circulação porta intra-hepática, onde atingem a maturidade sexual. Após o acasalamento, os vermes adultos migram para os vasos mesentéricos onde iniciam a oviposição (VALENÇA, 2000; SILVA, 2008; SOUZA et al., 2011).

As fêmeas do *Schistosoma mansoni* produzem por volta de 300 ovos por dia, parte deles atravessam a parede do vaso e caem na luz intestinal, sendo eliminados junto às fezes humanas. Cerca de 30% desses ovos, podem ficar retidos nos vasos mesentéricos ou na circulação porta intra-hepática. Logo, são os antígenos liberados pelos ovos, a reação imunológica do hospedeiro definitivo e os danos causados diretamente pelo parasita que levam as manifestações clínicas da esquistossomose mansônica (VALENÇA, 2000; SOUZA et al., 2011).

Clinicamente, a doença apresenta uma forma crônica e aguda, que se inicia pela penetração das cercárias no organismo humano, assim, de acordo com: a quantidade de ovos, a resposta imune do organismo e a instituição ou não da terapêutica, a doença pode evoluir com cura ou cronicidade. A partir da fixação dos ovos do parasita nos tecidos humanos, o sistema imunológico realiza o controle da diferenciação de células Th0 em Th1 e Th2, de acordo com as citocinas liberadas pelo patógeno. A resposta Th0 caracteriza-se pela produção simultânea de ambos os padrões de citocinas (SILVA, 2008). E, por meio da diferenciação em células Th2, forma-se uma importante estratégia de proteção ao redor do ovo do parasita: o granuloma, neutralizando o estímulo antigênico do patógeno. Contudo, a diferenciação das células Th0 em Th2 possui efeito protetor durante a fase aguda da doença e efeito nocivo na fase crônica (GOMES; DOMINGUES; BARBOSA, 2017; SILVA, 2008).

## 2 | OBJETIVO

Analisar a atuação do sistema imune humano durante a fase aguda de infecção por esquistossomose e compreender o processo da eosinofilia causada pela presença do *Schistosoma mansoni* no organismo infectado.

## 3 | METODOLOGIA

O estudo foi realizado através do levantamento de dados estaduais referente às notificações dos casos. Além, da busca e análise literária de informações contidas nas

## 4 | RESULTADOS

O gênero *Schistosoma* é composto por platelmintos trematódeos, dióicos (sexos separados) e tem características peculiares. Possui diferentes estágios de desenvolvimento: vermes adultos, ovos, miracídios, esporocistos, cercárias e esquistossômulos (SOUZA et al, 2011). Os vermes adultos vivem nos vasos do plexo hemorroidário superior, nas ramificações mais finas das veias mesentéricas, particularmente da mesentérica inferior e nos vasos que ligam o intestino ao fígado (sistema porta-hepático) (MILAN, 2007; KATZ, 2003). Podem ser encontrados também em outras regiões do corpo, como pulmões, baço, pâncreas e bexiga, com um tempo de vida médio de três a cinco anos, podendo chegar até 25 anos (VERONESI, 2007).

A infecção por esquistossomose ocorre pelo contato humano com água doce que contenha o caramujo do gênero *Biomphalaria* contaminado por miracídios. Os ovos são eliminados pelas fezes de indivíduos contaminados e contém os miracídios, forma ciliada ativa que eclodem ao entrar em contato com água em condições de temperatura, oxigenação e luminosidade adequadas para sofrer ruptura e liberar suas larvas (DUNNE, 2005).

Os miracídios, atraídos por substâncias produzidas pelos moluscos, nadam até encontrar e penetrar nos caramujos do gênero *Biomphalaria*. No molusco sofrem mudanças estruturais tornando-se esporocistos primários (72h da infecção), secundários (14 dias) e cercárias que é a forma infecciosa (período de 27 a 30 dias e liberadas 4 a 6 semanas da infecção) (REY, 2008).

As cercárias, livres na água, nadam até serem atraídas por um hospedeiro definitivo que pode ser outros animais além do ser humano, como mamíferos e aves. Elas fixam-se à epiderme humana com auxílio de suas ventosas, possuem moléculas de glicocálix e enzimas proteolíticas que facilitam a penetração e, dessa forma, transformam-se em esquistossômulos e adaptam-se ao meio interno. A partir dessa lesão tecidual ocorrerá a dermatite cercariana com ativação das vias de sinalizações de reconhecimento e combate ao parasita (SOUZA et al., 2011; SOARES, 2017).

No início da infecção pelo *Schistosoma mansoni*, a pele constitui-se como a primeira linha de defesa. Os estudos apontam a presença de uma resposta inflamatória induzida pela passagem de esquistossômulos através da pele, resultando em ativação de vários componentes da resposta imune inata através do recrutamento de células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, mastócitos e eosinófilos, além da produção local de quimiocinas e citocinas. A reação inflamatória no local da infecção desencadeia uma resposta de hipersensibilidade do tipo I, imediata, com ativação de mastócitos e degranulação mediada por IgE (SOUZA et al., 2011; SOUZA, 2015).

Essa reação de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos IgE ligados

à superfície de mastócitos, causa uma rápida degranulação destes e libera, dessa forma, grânulos e mediadores inflamatórios. O conteúdo dos grânulos dos mastócitos possui diversas substâncias vasoativas e quimioatraentes que levam à uma vasta sintomatologia, as quais são bem conhecidas nos estados de alergia cutânea (urticária) e na asma (SILVA, 2008).

A despeito da resposta da infecção aguda, estudos demonstram que inicialmente há predominância de uma resposta imune adaptativa do tipo Th1, apesar dos mecanismos imunológicos envolvidos ainda não serem totalmente elucidados (VALENÇA, 2000; SOUZA et al., 2011). Através dessa resposta, há produção de IFN- $\gamma$  e também citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  (DUNNE, 2005; SILVA, 2008; SOUZA et al., 2011; SOUZA, 2015), que estão associadas a reações de hipersensibilidade tardia (CHERWINSKI, 1987). Conforme Souza et al (2011), as lesões teciduais e manifestações clínicas da fase aguda são consequentes desse mecanismo.

Em sua maioria, os portadores são assintomáticos ou manifestam sintomas inespecíficos, podendo ter diagnóstico confundido com outras patologias desta fase. Dessa forma, ao procurar assistência médica e identificar alterações encontradas nos exames laboratoriais de rotina, como eosinofilia e ovos viáveis de *Schistosoma mansoni* nas fezes, o diagnóstico correto é feito (BRASIL, 2014).

De acordo com o número de parasitos e da sensibilidade do paciente, pode ser desenvolvido um quadro descrito como forma toxêmica ou febre de Katayama que caracterizar-se, principalmente, por febre, astenia, dor abdominal, diarreia, acentuada perda ponderal, dores musculares, linfadenopatia, tosse seca, entre outros (BRASIL, 2014; SOUZA, 2015).

Todavia, quando há a evolução para fase adulta com a ovoposição, eles liberam agentes solúveis semelhantes ao *self* (principal mecanismo de fuga do parasita) que provocam uma inversão na modulação da resposta imune de Th1 para Th2 (SOUZA et al., 2011), que secretam principalmente IL-4, IL-5 e IL-10, sendo mais efetivas como promotores na estimulação de linfócitos B para secreção de anticorpos (VALENÇA, 2000 apud STEVENS et al., 1988). Dessa forma, a presença de IL-4 desliga a resposta pró-inflamatória e a IL-5 vai induzir o crescimento e diferenciação de mais eosinófilos, o que justifica a eosinofilia nos processos de infecção e eles ligam-se a parede do helminto com a função de combater o parasita (HUANG et al., 2015).

Logo, o equilíbrio entre a formação de linhagens Th1 e Th2 ocorre de acordo com: o estímulo antigênico apresentado, as citocinas produzidas dentre outras moléculas acessórias. Acredita-se que, uma vez em que se inicia a atividade imune Th1, o IFN- $\gamma$  atua como inibidor da atividade Th2, assim como a IL-10 age como supressora da atividade Th1, ou seja: as citocinas produzidas por cada célula se regulam de forma negativa. Contudo, tal mecanismo regulatório ainda não foi completamente elucidado (SILVA, 2008; VALENÇA, 2000; GOMES; DOMINGUES; BARBOSA, 2017).

Vale ressaltar que as citocinas produzidas pelas células Th1 induzem uma

resposta imunológica retardada; já o perfil de resposta produzido pelas células Th2 levam a inflamação imediata, com produção de IgE e eosinófilos. Acredita-se que na fase aguda da doença, aproximadamente nos 3 primeiros meses, ocorre o predomínio da resposta Th1, com a formação de granulomas gigantes (GOMES; DOMINGUES; BARBOSA, 2017; SILVA, 2008).

Os granulomas e o desenvolvimento do tecido cicatricial ao seu redor são os principais responsáveis pelas manifestações patológicas da esquistossomose, ocasionando o bloqueio da circulação sanguínea e,consequentemente, hipertensão portal, esplenomegalia e varizes esofágicas. Apesar disso, no início da doença constituem um importante mecanismo de defesa, pois “isolam” os antígenos do ovo do parasita, reduzindo assim sua ação antigênica e possíveis danos imunológicos (SILVA, 2008; VALENÇA, 2000).

Contudo, ao longo da evolução crônica da doença, ocorre a redução do volume do granuloma, assim como diminuição das citocinas produzidas pelas células Th1, devido ao aumento da atividade Th2, tal fenômeno é chamado imunomodulação. A persistência da resposta Th2 leva ao aumento da produção de prolina, que atua na síntese do colágeno e, portanto, intensifica a fibrogênese. Dessa forma, a resposta Th2, apesar de benéfica na fase aguda da doença, cronicamente, contribui com a progressão da degeneração hepática e com os sintomas mais graves da esquistossomose mansônica (SILVA, 2008; VALENÇA, 2000).

## 5 | CONCLUSÃO

Analisar o mecanismo de agressão do helminto e de defesa do sistema imune é fundamental para a compreensão da eosinofilia decorrente do processo infeccioso da esquistossomose, o entendimento dos marcadores imunológicos detectados em exames laboratoriais de rotina, além de entender as ferramentas de escape do parasita, que dificultam a elaboração de métodos de prevenção e combate ao helminto, como por exemplo, desenvolvimento de vacinas. Logo, apesar da quantidade de pesquisas, novos estudos direcionados a essa temática podem auxiliar em descobertas mais consistentes contra a infecção, bem como para melhorar as formas de tratamento e qualidade de vida do portador.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano Integrado de Ações Estratégicas**, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informação de Agravos de Notificação- SINAN. **Esquistossomose- Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação**, 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância da esquistossomose mansoni – Diretrizes técnicas**.

4 ed. Brasília, 2014.

CHERWINSKI, H. M. et al. **Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones.** J. Immunol., v. 138, p. 3688, 1987.

DUNNE, D. W.; COOKE, A. **A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease.** Nature Reviews Immunology, Reino Unido, v. 5, p. 420-426, 2005.

GOMES, E. C. S.; DOMINGUES, A. L. C.; BARBOSA, C. S. **Esquistossomose: Manejo clínico e epidemiológico na atenção básica.** Recife: Fiocruz, 2017.

HUANG, L. et al. **Eosinophils and IL-4 Support Nematode Growth Coincident with an Innate Response to Tissue Injury.** PLOS Pathogens, São Francisco, v.11, n.12, 2015.

LINS, R. A. B. et al. **A distribuição dos eosinófilos nas diferentes fases de evolução do granuloma hepático em camundongos infectados pelo Schistosoma mansoni.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 41, n. 2, p. 173-178, 2008.

MARTINS, D. S. et al. **Schistosomiasis in Southern Brazil 17 years after the confirmation of the first autochthonous case.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, v. 48, n. 3, p. 354-357, 2015.

REY, L. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais.** Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan, 4.ed, 2008.

SILVA, A.; SANTANA, L. B.; JESUS, A. R. **A resposta imune na forma aguda da Esquistossomose mansoni.** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, p. 687-700, 2008.

SILVA, F. L. **Resposta imune celular e patologia hepática de camundongos desnutridos, infectados com Schistosoma mansoni.** Recife: Fundação Oswaldo Cruz, 2008. 116 f. Tese (Mestrado) – Curso de Mestrado em Saúde Pública do Centro de pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

SOARES, D. de A. **Avaliação epidemiológica da ocorrência de esquistossomose no estado de pernambuco no período de 2007 a 2015.** Paraíba: Universidade Federal da Paraíba, 2017. 44 f. Tese (Trabalho de Conclusão de curso), Graduação em Farmácia, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, 2017.

SOUZA, F. P. et al. **Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural.** Rev Bras Clin Med. São Paulo, v.9, n.4, p. 300-307, 2011.

SOUZA, R. da P. **Fatores imunológicos associados à resistência a infecção pelo schistosoma mansoni em uma área endêmica da bahia, Brasil.** Bahia: Universidade Federal da Bahia, 2015. 148 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Imunologia, Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2015.

TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias.** 2 ed. São Paulo: Atheneu; p. 345-50, 2007.

VALENÇA, P. L. F. **Esquistossomose mansoni humana: Influência da IL-10 no fenótipo celular do granuloma In vitro.** Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2000. 145 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2000.

VERONESI, R. **Tratado de infectologia.** 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

## SUSCETIBILIDADE DE MOLUSCOS *B. GLABRATA* A INFECÇÃO POR *SCHISTOSOMA MANSONI*, EM ÁREA PERIURBANA DE SÃO LUÍS, MA: UMA REVISÃO

### **Iramar Borba de Carvalho**

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife – PE, e-mail: iramarborba@gmail.com

### **Renato Mendes Miranda**

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA

### **Clícia Rosane Costa França Nino**

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA

### **Dorlam's da Silva Oliveira**

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA

### **Renato Juvino de Aragão Mendes**

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA

### **Adalberto Alves Pereira Filho**

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG

### **Inaldo de Castro Garros**

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA

### **Ivone Garros Rosa**

Docente do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA

**RESUMO:** A esquistossomose é uma doença endêmica que tem como hospedeiro intermediário o caramujo *Biomphalaria glabrata*. No Maranhão, a doença se localiza

principalmente na Baixada ocidental e devido ao êxodo rural, conseguiu se estabelecer em São Luís. O trabalho teve como objetivo apresentar dados epidemiológicos da positividade dos caramujos encontrados no bairro do Sá Viana em São Luís- MA. Foi realizada uma revisão bibliográfica em dois trabalhos de conclusão de curso da Universidade Federal do Maranhão. Entre maio de 2009 a abril de 2010, foram coletados e analisados 1353 caramujos, já no mesmo período de 2010 a 2011, foram coletados 1877. Na amostra de 2009 e 2010, a taxa de infecção foi 0,75%, número aparentemente baixo, porém, comum no que tange a esquistossomose urbana e sendo o suficiente para uma atenção mais criteriosa. Já nas coletas realizadas no ano de 2012, os números sobem de maneira alarmante, sendo 22,63% de positividade. Os resultados evidenciam a necessidade de atividades para quebra da cadeia de transmissão da doença que envolvam combate ao molusco e tratamento de pessoas doentes não tratadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Biomphalaria glabrata*. Esquistossomose . Doença endêmica.

**ABSTRACT:** Schistosomiasis is a disease endemic to the intermediate host of the snail *Biomphalaria glabrata*. In Maranhão, a disease located in the Baixada Occidental and due to a rural malfunction, was able to establish itself

in São Luís. The work had a great outcome as epidemiological data of the positivity of the snails found in the neighborhood of Sá Viana in São Luís-MA. There was a bibliographical review in two papers of conclusion of course of the Federal University of Maranhão. Between May 2009 and April 2010, 1353 snails were collected and carried out, while there was a year from 2010 to 2011, with gains of 1877. In the analysis of 2009 and 2010, an increase of 0.75%, apparently low, however, common disease that is not urban schistosomiasis, being enough for a more careful attention. Already in the collections made in the year 2012, the numbers rise in an alarming way, being 22.63% of positivity. The evidence for activities to change the chain of transmission that evoluating the ball of mollusc and treatment of people.

**KEYWORDS:** *Biomphalaria glabrata*. Schistosomiasis. Endemic disease.

## 1 | INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária de caráter tropical e subtropical de grande relevância como problema de saúde pública mundial e é considerada a segunda maior infecção parasitária, perdendo apenas para malária (SCHOLTE *et al.*, 2014; WHO, 2014). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2016) estimativas mostram que cerca de 204,6 milhões de pessoas receberam tratamento preventivo para esquistossomose e com aproximadamente 732 milhões de indivíduos em áreas de risco de infecção. A doença está presente em 72 países, com maior prevalência no continente africano e asiático. No Brasil, em 2016, estimou-se que 2,5 a 6 milhões de pessoas foram infectadas e cerca de 25 milhões encontram-se em áreas sob o risco de contrair a doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Esta endemia é causada por um parasito, o helminto da classe dos Trematodas, denominado *Schistosoma mansoni* (Sambon, 1907), cujos vermes adultos habitam os vasos mesentéricos do hospedeiro definitivo, o homem, e tem como hospedeiro intermediário o caramujo da classe Gastropoda, família Planorbidae, gênero *Biomphalaria* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). No território brasileiro são três as espécies de moluscos que fazem parte do ciclo de transmissão: *Biomphalaria glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*.

A espécie *B. glabrata* além de ser de mais vasta distribuição geográfica, é a grande responsável pela disseminação e manutenção da infecção pelo *S. mansoni* comparada as demais espécies encontradas no Brasil (BRASIL, 1998; BARBOSA, et al., 2002; OLIVEIRA, et al., 2013).

A doença antes caracterizada como estritamente rural, tem apresentado um número crescente de casos notificados em áreas urbanas e litorâneas do país, ocasionados pela migração de pessoas de áreas rurais endêmicas para as periferias das grandes cidades, sem infraestrutura de saneamento básico e ambiental. Este ambiente com esgoto a céu aberto, com água poluída nos peridomicílios favorece o

surgimento de criadouros artificiais e naturais dos moluscos hospedeiros do *S. mansoni* (BARBOSA, et al., 2000; CANTANHEDE; FERREIRA; MATOS, 2011).

No estado do Maranhão a doença ocorre em 48 dos 217 municípios existentes, incluindo São Luís, onde a parasitose é considerada de baixa endemicidade. Este município apresenta vários bairros de periferia com casos humanos diagnosticados com esquistossomose mansônica e com a presença do hospedeiro intermediário em abundância nas coleções hídricas mapeadas pelo Centro de Controle de Zoonoses da cidade (CUTRIM, CHIEFFI, MORAES, 1998; BARBOSA, ROCHA, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2013), além de apresentar as outras características favoráveis para manutenção da transmissão da esquistossomose – alta vulnerabilidade social, condições impróprias de moradia, saneamento e movimentos migratórios de pessoas oriundas das áreas endêmicas.

Dados do Sistema de Informação em Saúde do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE) e estudos realizados em São Luís por pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão e por outros órgãos de pesquisa demonstram que as localidades periurbanas do município concentram o maior número de casos da helmintíase, a exemplo do bairro de Sá Viana (CANTANHEDE, FERREIRA, MATOS, 2011; FRANÇA, 2011; OLIVEIRA, 2013, CARVALHO, 2014). Localidade esta situada entre os distritos sanitários de menor distribuição de rede de água, esgoto e coleta de lixo, reunindo claramente os determinantes ambientais que favorecem a continuidade do ciclo dinâmico de transmissão da doença (BARBOSA, ROCHA, 2009; IBGE, 2010).

Com relação ao caramujo, hospedeiro intermediário do *S. mansoni*, sabe-se que no estado do Maranhão as espécies encontradas são *B. glabrata* e *B. straminea* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). É importante conhecer a correta distribuição geográfica dessas espécies assim como possíveis áreas de risco de transmissão da esquistossomose, pois estas informações auxiliam na elaboração de estratégias de controle e vigilância locais (TELES, 2005; SANTOS, MELO, 2011). Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo apresentar dados epidemiológicos da população e positividade dos caramujos encontrados no bairro Sá Viana.

## 2 | METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica em dois trabalhos de conclusão de curso da Universidade Federal do Maranhão, cujos temas envolvem inquéritos malacológicos e epidemiológicos a cerca da esquistossomose no bairro de Sá Viana em São Luís, MA, no período de maio de 2009 a dezembro de 2012.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O bairro do Sá Viana (2°33'31"S44°18'23"W) está localizado na área do distrito

sanitário de Itaqui-Bacanga e possui cerca de 4.547 habitantes. Seus primeiros moradores foram pescadores, lenhadores, estivadores e trabalhadores rurais (BARBOSA, ROCHA, 2009; IBGE, 2010). A maioria das famílias que ali vivem migraram da Baixada Maranhense (principalmente dos municípios de São Vicente de Férris e São Bento) que são áreas endêmicas para a esquistossomose.

Para realização dos inquéritos malacológicos, inicialmente, os autores dos trabalhos selecionaram os locais da pesquisa de campo utilizando o seguinte critério: presença de caramujos do gênero *Biomphalaria* ou áreas de riscos para presença destes, que fossem monitoradas pelo Centro de Controle de Zoonoses do município.

As coletas dos moluscos eram realizadas mensalmente durante o período de novembro de 2011 a julho de 2012, sendo a captura feita geralmente em uma hora em cada criadouro selecionado. Eram acondicionados em recipientes com água e levados ao laboratório.

Para análise, utilizaram-se pequenos recipientes de vidro, onde foram adicionados 5 ml de água desclorada e após fotoestimulação artificial com lâmpadas incandescentes de 60 watts durante 1 hora (SMITHERS; TERRY, 1976), os recipientes foram analisados em uma lupa estereoscópica, com o propósito de verificar o quantitativo de moluscos infectados.

Para possibilitar a identificação morfológica das espécies os planorbídeos foram dissecados por meio da retirada da concha com o auxílio de pinças metálicas. Foram fixados em solução de Railliet-Henry, para sua preservação anatômica. Posteriormente foi feita a identificação, analisando as características das conchas e do tubo renal, segundo Paraense (1975).

Embora a técnica de exposição à luz seja ainda a mais utilizada para detecção de focos de infecção do *Biomphalaria*, estudos demonstram que a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), que permite identificar o DNA do *S. mansoni*, é excelente pois permite a detecção precoce dos focos de transmissão da esquistossomose, em áreas endêmicas, antes mesmo do início da eliminação de cercárias (JANNOTTI-PASSOS; SOUZA, 2000), e dessa forma poderia ser usada como ferramenta de monitoramento de potenciais focos e prevenir a contaminação humana pelas larvas. Estudo recente realizado em Pernambuco, no município de Vitória do Santo Antão, capturou 1704 caramujos, e detectou o DNA de *S. mansoni* por PCR em 293 deles, identificando assim focos potenciais. Em contrapartida, com a técnica de exposição à luz foram identificados 70 caramujos (GOMES, et al., 2016).

O primeiro estudo, realizado por França (2011), realizou o inquérito entre maio de 2009 a abril de 2010, tendo coletado 1353 caramujos, já no mesmo período de 2010 a 2011, foram coletados 1877, sendo todos identificados como da espécie *B. glabrata*. No primeiro ano decorrido da coleta, a taxa de infecção foi 0,75%, número aparentemente baixo, porém, percentual comum para áreas urbanas e periurbana.

Já nas coletas realizadas no ano de 2012, realizadas por Oliveira (2012) o percentual de positividade dos caramujos para infecção por *S. mansoni*, aumenta de

maneira vertiginosa, para 22,63%.

O resultado encontrado por Oliveira (2012) corrobora com o observado em outras áreas periurbanas de São Luís, quando se compara com um estudo, onde o autor (RAMOS, 2007) realizou coleta de caramujos no município, entre 2006 e 2007, no bairro da Vila Embratel, tendo examinado 531 moluscos e 46,6% (317) deles estavam infectados. Posteriormente, no mesmo bairro, entre 2011 e 2012, pesquisadores (Oliveira *et al.*, 2013) capturaram 634 caramujos do gênero *Biomphalaria*, sendo que 621 espécimes eram *B. straminea* e apenas 13 espécimes de *B. glabrata* em dois criadouros, encontrando entre estes últimos, 6 infectados (41,6%). Os dados indicam a imprescindível necessidade de medidas para controle dos moluscos com o propósito de interromper a cadeia de transmissão. É presumível que a divergência de dados com as coletas ocorridas entre 2009 a 2011 pode ser influenciada por análise em diferentes criadouros, ou ainda se forem feitos em períodos de estiagem ou chuvosos, que podem alterar a abundância e positividade dos planorbídeos em seu habitat (OLIVEIRA, *et al.*, 2013).

Estudiosos apontam que:

a temperatura também desempenha influência sobre caramujos, uma vez que estimula a liberação de cercarias, cuja temperatura ideal para o seu desenvolvimento é em torno de 20°C a 26°C, podendo tolerar temperaturas de 18°C a 41°C. A pluviometria influencia na densidade do caramujo hospedeiro, determinando a formação e ampliação de criadouros ou focos. (BARBOSA, BARBOSA, 1994).

Outro fator ambiental importante, que é característico da espécie *B. glabrata* é que esta tende a adaptar-se ao período de estiagem, apresentando espessamento da concha, retração, formação de lamelas, antecipando-se a dessacação das coleções hídricas e permanecendo em diapausa (PIERI, FRAVE, 2009; TUAN, 2009).

Diante das condições epidemiológicas citadas, verificou-se a prevalência do caramujo *Biomphalaria glabrata* no ciclo de transmissão da doença, o que apenas confirma o potencial desta espécie na disseminação da doença e que pode sofrer influência sazonal. Faz-se necessário mais pesquisas para conhecimento do comportamento e habitat destes moluscos pois o controle e a profilaxia da esquistossomose englobam uma série de medidas sociais, mas especialmente ambientais.

## REFERENCIAS

BARBOSA, C.A.; ROCHA, L.R. Bairro Sá – Viana, São Luís-MA: uma análise da relação entre crescimento populacional e impacto ambiental. In: XIII Simpósio de geografia física e aplicada, 2009, Viçosa, **Anais**. Viçosa, 2009.

Barbosa, C.S.; Pieri, O.S.; SILVA, C.B.; Barbosa, F.S. Ecoepidemiologia da esquistossomose urbana na ilha de Itamaracá, Estado de Pernambuco. **Rev Saúde Pública**. v. 34, n.4, p. 337-41, 2000.

BARBOSA, F.S., BARBOSA, C.S. The bioecology of snail vectors for schistosomiasis in Brazil. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro. vol 10, n. 2, 1994, p.200-9.

CANTANHEDE, S. P. D.; FERREIRA, A. P.; MATTOS, I. E. Esquistossomose mansônica no Estado do Maranhão, Brasil, 1997-2003. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, Abr. 2011.

CARVALHO, I. B. **Avaliação do Programa de vigilância e controle da esquistossomose no município de São Luís, MA**. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Federal do Maranhão, 2014.

CUTRIM, R. N. M.; CHIEFFI, P. P.; MORAES, J.C. *Schistosomiasis mansoni* in the “Baixada Ocidental Maranhense”, state of Maranhão, Brazil: cross-sectional studies performed in 1987 and 1993. **Rev. Inst. Medtrop** 1998; 40: 165-171.

FRANÇA, C.R. **Presença de caramujos e aspectos ambientais que favorecem o desenvolvimento da esquistossomose no Sá – Viana, bairro da periferia de São Luís, Maranhão, Brasil**. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas). Universidade Federal do Maranhão, 2011.

GOMES, A. C. L. et al. Prevalência e carga parasitária da esquistossomose mansônica antes e depois do tratamento coletivo em Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. 2, p. 243-250, Jun. 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico 2010**. Disponível em: <<http://www.censo2010.ibge.gov.br>>. Acesso em: 21 jun. 2017.

JANNOTTI-PASSOS, L. K.; SOUZA, C. P. de. Susceptibility of *Biomphalaria tenagophila* and *Biomphalaria straminea* to *Schistosoma mansoni* infection detected by low stringency polymerase chain reaction. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 42, n. 5, p. 291-294, Out. 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância da Esquistossomose Mansoni: diretrizes técnicas**. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. Brasília; Ministério da Saúde; 4 ed.; , 142 p. 2014.

OLIVEIRA, S. D. **Inquérito malacológico comparativo de transmissores de esquistossomose mansônica, entre os bairros periurbanos do Sá Viana, Jembeiro e Vila Embratel, em São Luís, Maranhão, Brasil**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Maranhão, 2013.

PIERI, O. S.; FAVRE, T. C. Incrementando o programa de controle da esquistossomose. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.23, n.7, p.1733 – 1734, jul 2007.

SANTOS, Ana de Matos; MELO, Ana Carolina Fonseca Lindoso. Prevalência da esquistossomose num povoado do Município de Tutóia, Estado do Maranhão. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 44, n. 1, p. 97-99, Fev. 2011.

SCHOLTE, R. GOSONI, L.; MALONE, J. B.; CHAMMARTIN, F.; ULZINGER, J.; VOUNAUTSOL, F. Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. **Acta Trop.**, Dec 19, 2014.

SMITH, S. R., TERRY, R. J. Immunology of schistosomiasis. **Boletim da Organização Mundial de Saúde**. 51. p. 553-595, 1974.

TELES, H. M. S. Distribuição geográfica das espécies dos caramujos transmissores de *Schistosoma mansoni* no Estado de São Paulo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 38, n. 5, p. 426-432, Set-Out. 2005.

TUAN, Roseli. Distribuição e diversidade de espécies do gênero *Biomphalaria* em microrregiões localizadas no Médio Paranapanema, São Paulo, SP, Brasil. **Biota Neotrop.**, Campinas, v. 9, n. 1, Mar. 2009

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schistosomiasis**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

## TECNOLOGIAS EDUCATIVAS COMO INSTRUMENTOS PARA O CONHECIMENTO E COMBATE DE AGENTES DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

### **Edemilton Ribeiro Santos Junior**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Santo Antônio de Jesus – BA

### **Ligia Maffei Carnevalli**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Santo Antônio de Jesus – BA

### **Luiz Henrique Silva Mota**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Santo Antônio de Jesus – BA

### **Raíssa da Silva Santos**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Santo Antônio de Jesus – BA

### **Rebeca Correa Rossi**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Santo Antônio de Jesus – BA

### **João Victor Vieira Alves**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Santo Antônio de Jesus – BA

### **Ana Lúcia Moreno Amor**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Santo Antônio de Jesus – BA

**RESUMO:** A educação em saúde objetiva a compreensão e apropriação de determinado assunto por meio de uma variedade de práticas e estratégias. Metodologias ativas para o ensino em Doenças Infecciosas e Parasitárias podem colaborar para uma melhor compreensão sobre os mecanismos de controle e prevenção

destas doenças. Buscou-se produzir e aplicar tecnologias educativas para conscientizar, de maneira lúdica, sobre as diversas formas de infecção por patógenos e suas medidas profiláticas, com escolares de 7 a 13 anos do município de Santo Antônio de Jesus (Bahia). Foram elaborados: um “jogo de tabuleiro” com perguntas sobre mecanismos de prevenção de doenças transmitidas por água, alimentos e insetos vetores; jogos virtuais, um de labirinto sobre o *Aedes aegypti*, em que o objetivo era desviar-se do mosquito e dos focos/criadouros, e o outro, de perguntas sobre enteroparasitos e medidas profiláticas e o ciclo do *Aedes aegypti* feito com massa de modelar. Durante a aplicação dos jogos, os estudantes discutiram os assuntos em grupos, dinamizando a troca e compartilhamento de conhecimentos prévios. As crianças que visualizaram o ciclo do mosquito estavam atentas e participativas, respondendo a perguntas que eram feitas sobre o ciclo deste, sobre os patógenos que transmitem e estratégias para evitar a proliferação do mosquito. A utilização dos jogos e visualização do inseto vetor em maquete demonstrou bastante efetividade, aproximando os escolares de assuntos do seu cotidiano. O uso da ludicidade para educação em saúde tem mostrado resultados efetivos com crianças, além de apresentar eficácia no ensino-aprendizagem da área de doenças infecciosas e parasitárias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Parasitologia, Microbiologia, Educação em Saúde, Tecnologias em Saúde

**ABSTRACT:** Health education aims at understanding and appropriating a given subject through a variety of practices and strategies. Active methodologies for teaching in Infectious and Parasitic Diseases can contribute to a better understanding of the mechanisms of control and prevention of these diseases. The aim was to produce and apply educational technologies to recreationally make aware of the different forms of infection by pathogens and their prophylactic measures, with schoolchildren aged 7 to 13 years old from the municipality of Santo Antônio de Jesus (Bahia). They were elaborated: a “board game” with questions on mechanisms of prevention of diseases transmitted by water, food and insect vectors; virtual games, a maze on the *Aedes aegypti*, in which the goal was to deviate from the mosquito and the breeding grounds, and the other, questions about enteroparasites and prophylactic measures and the cycle of *Aedes aegypti* made with modeling mass. During the application of the games, the students discussed the subjects in groups, dynamizing the exchange and sharing of previous knowledge. The children who saw the mosquito cycle were attentive and participative, responding to questions that were asked about the mosquito cycle, the pathogens they transmit and strategies to avoid mosquito proliferation. The use of games and visualization of the vector insect model showed a lot of effectiveness, bringing school subjects closer to their everyday life. The use of playfulness for health education has shown effective results with children, in addition to being effective in teaching-learning in the area of infectious and parasitic diseases.

**KEYWORDS:** Parasitology, Microbiology, Health Education, Health Technologies

## INTRODUÇÃO

A educação em saúde é entendida como um processo educativo que objetiva a apreensão, compreensão e apropriação da comunidade ou do público alvo específico, logo, possui uma variedade de práticas e estratégias com a finalidade de possibilitar a autonomia do usuário e da comunidade, melhorar o processo comunicativo entre os setores envolvidos e possibilitar o acesso à informação. Sendo assim, para se colocar em prática essas ações, devem-se integrar os profissionais de saúde, gestores e a população, com o intuito de que haja uma valorização da prevenção e promoção aliada as práticas curativas (FALKENBERG et al., 2014).

Para serem utilizadas como ferramentas efetivas de prevenção de doenças e promoção da saúde, as atividades de educação em saúde devem ir além da transmissão de saberes. Estas atividades envolvem a troca de experiências, aspectos comportamentais e interacionais, almejando a melhoria da qualidade de vida e saúde do sujeito, mudança de comportamentos, atitudes e conhecimentos pré-existentes daquele indivíduo que podem afetar direta ou indiretamente o coletivo em que o mesmo

está inserido (REIS et al., 2013).

O desenvolvimento de metodologias que favoreçam a participação da população neste processo é essencial para uma educação em saúde eficaz (TORRES; HORTALE; SCHALL, 2003). Desta forma, as atividades lúdicas se apresentam como metodologias ativas que resultam em aprendizados efetivos por deslocar o educador como responsável pelo processo de ensino-aprendizado, dando ao educando o papel principal neste, abrindo espaço para discussões e diálogos que concretizam o aprendizado (COSCRATO; PINA; MELLO, 2009). As técnicas lúdicas fazem com que a criança aprenda com prazer, alegria e entretenimento, o que torna relevante dizer que a educação lúdica está distante da concepção ingênua de passatempo ou diversão superficial (DALLABONA; MENDES, 2004).

As crianças em idade escolar apresentam-se como um grupo de alto risco por possuírem noções precárias de higiene e um sistema imunológico que ainda está em desenvolvimento, logo, este cenário torna urgente o debate sobre as parasitoses com a população (LODO et al., 2010), bem como de outras doenças infecciosas.

As doenças transmitidas por água e alimentos adquirem um caráter complexo e de difícil manejo, devido à alta taxa de subnotificação decorrente dos quadros infecciosos e parasitários. Existem diversos fatores que podem auxiliar no aumento de casos oriundos das doenças transmitidas por água e alimentos, sendo eles: crescimento populacional; vulnerabilidade social; e, produção e consumo de alimentos inadequados. Por isso, estudos que objetivam um olhar atento a essa problemática possuem uma relevância social significativa (OLIVEIRA, 2010).

Com a crescente urbanização, também aumentou os casos de doenças vetoriais, pois com o desmatamento e globalização, este vetor é deslocado do seu ciclo habitual para um novo ambiente com o qual não tinha relações próximas. Contudo, os mecanismos de adaptação auxiliam na propagação e “consolidação” deste vetor nessa nova região. A partir disso, o controle de doenças vetoriais surge como uma medida epidemiológica de erradicação e diminuição dos casos decorrentes dessa contextualização (TAUIL, 2006).

Deste modo, novas tecnologias metodológicas têm sido inseridas nas práticas educacionais com o intuito de aproximar esses temas dos escolares, o que possibilita a propagação da informação numa faixa etária de desenvolvimento de ações e construção de práticas sociais (PEREIRA et al., 2015).

Com isso, o Grupo de Estudos em Parasitologia Humana (GEPAH), do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, desenvolveu tecnologias educativas para auxiliarem enquanto metodologias ativas do ensino de temáticas na área de Doenças Infecciosas e Parasitárias a partir, principalmente, de atividades lúdicas com escolares do ensino público da cidade de Santo Antônio de Jesus – Bahia - Brasil. Desta forma, o objetivo foi a confecção e aplicação dessas tecnologias educativas, de forma que, por meio destes materiais, o público infante-juvenil participasse das atividades, desconstruindo e reconstruindo seus

conhecimentos, e que fossem capazes de aplicar em seu dia a dia as informações adquiridas e multiplicá-las entre os seus contatos sociais.

## METODOLOGIA

Para o propósito metodológico, o público-alvo foi estudantes de escolas públicas do município de Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, na faixa etária de 7 a 13 anos, no ano de 2017, baseando-se na confecção de instrumentos que fossem utilizados em ações extensionistas para educação em saúde e popularização da ciência, onde pudesse proporcionar reflexões e novas práticas cotidianas para esses indivíduos.

Foram desenhados e aplicados os seguintes produtos: jogos virtuais, representações de insetos e helmintos em *biscuit* e um jogo de tabuleiro com a temática “conhecimento e combate a patógenos veiculados por água, alimentos e insetos vetores”.

Para a confecção dos instrumentos, foram feitas as pesquisas necessárias para o desenvolvimento de cada material e o levantamento bibliográfico baseado na busca por atividades similares já publicadas nas bases de dados do Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde, além de Anais de eventos diversos.

Ostemas trabalhados nas metodologias educacionais foram oriundos de pesquisas e atividades extensionistas do GEPAH, a partir do projeto intitulado “Avaliação da infecção por enteroparasitos, indicadores sócio-econômicos e de saúde em populações do Recôncavo Baiano”, o que possibilitou o embasamento epidemiológico situacional da região de aplicação das tecnologias educativas. Sendo assim, estruturamos as ações enfocando nos sintomas e causas de doenças infecciosas e parasitárias, na prevenção e combate dos agentes envolvidos e de seus principais vetores, e na participação ativa da comunidade no processo de ensino-aprendizagem.

As tecnologias educativas utilizadas foram:

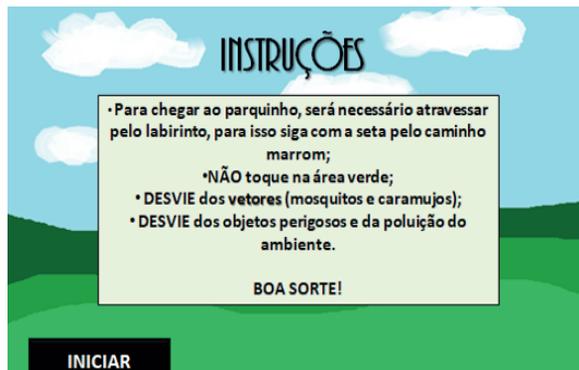
### (a) Jogos em plataforma virtual

Após a definição dos conceitos a serem trabalhados, foi feita a análise e o planejamento do jogo virtual. O programa utilizado para o desenvolvimento foi o Microsoft Power Point 2013 devido à facilidade na programação – e os tipos de jogos escolhidos foram jogos de perguntas e um jogo de labirinto (**Figura 1**). Posteriormente houve a confecção dos jogos, trabalhando com imagens abertas para uso (sem direitos autorais), modificação e comercialização, prezando por uma linguagem simples e com conteúdo claro.



(A)

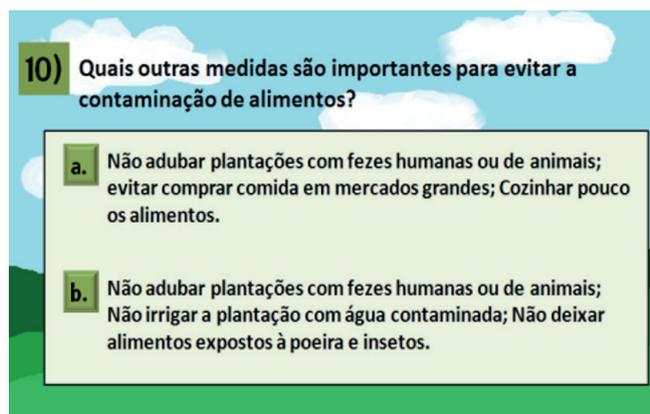
(B)



(C)



(D)



(E)

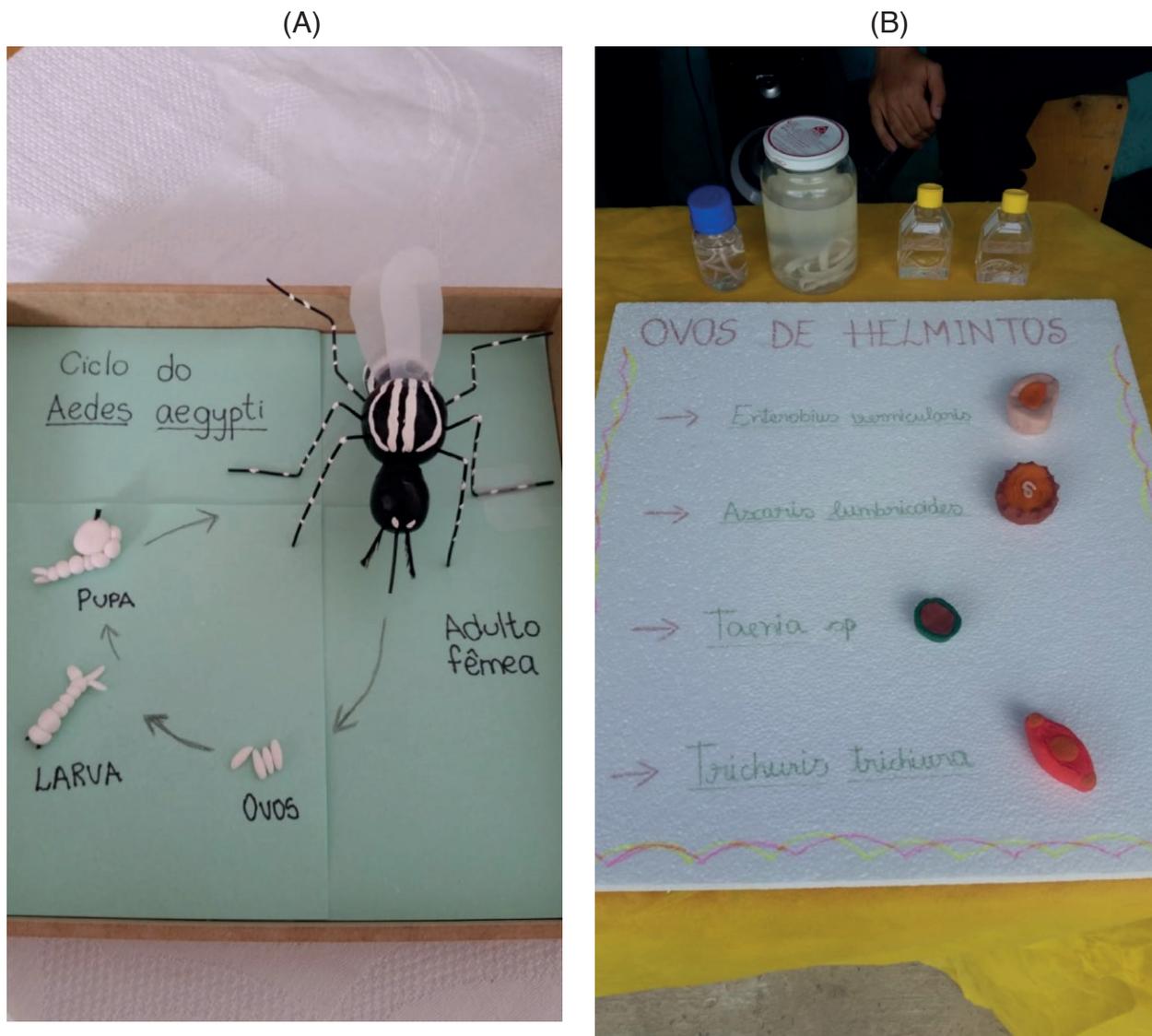
**Figura 1** – Telas do Jogo Virtual “Conhecendo e combatendo patógenos veiculados por água, alimentos e insetos vetores”: telas iniciais (A e B), jogo do labirinto (C e D) e jogo do quiz (E).

Fonte: Grupo de Estudos em Parasitologia Humana – GEPAH / 2017.

### (b) Maquetes em biscuit:

Acrescentando a associação da ludicidade com a educação em saúde, foram feitas duas maquetes em biscuit, uma com o ciclo de vida do *Aedes aegypti* (Figura 2A) e outra com ovos de helmintos (Figura 2B). Na primeira maquete foram representadas as fases do *Aedes aegypti* (ovo, larva, pupa, adultos macho e fêmea), confeccionados com o biscuit, tinta para os detalhes característicos do mosquito, arame para as patas e probóscidas, e pedaços de pena para confecção das antenas. Já os ovos de helmintos

foram feitos em tamanhos aumentados para a comparação das espécies.



**Figura 2** – Maquetes em biscoit “Conhecendo e combatendo patógenos veiculados por água, alimentos e insetos vetores”: ciclo de vida do *Aedes aegypti* (A) e ovos de helmintos (B).

Fonte: Grupo de Estudos em Parasitologia Humana – GEPAH / 2017.

### (c) Jogo de tabuleiro

O jogo de tabuleiro possui espaços com curiosidades da área de Doenças Infecciosas e Parasitárias, e, um local de sinalização sobre a importância da higienização das mãos (**Figura 3**).

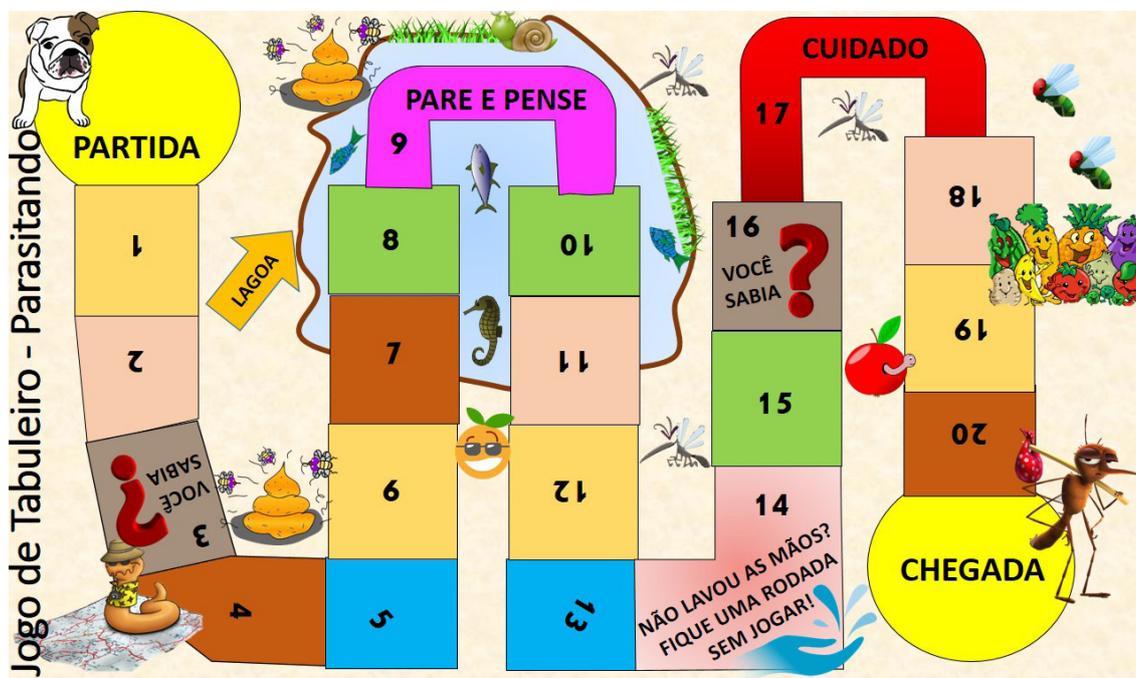
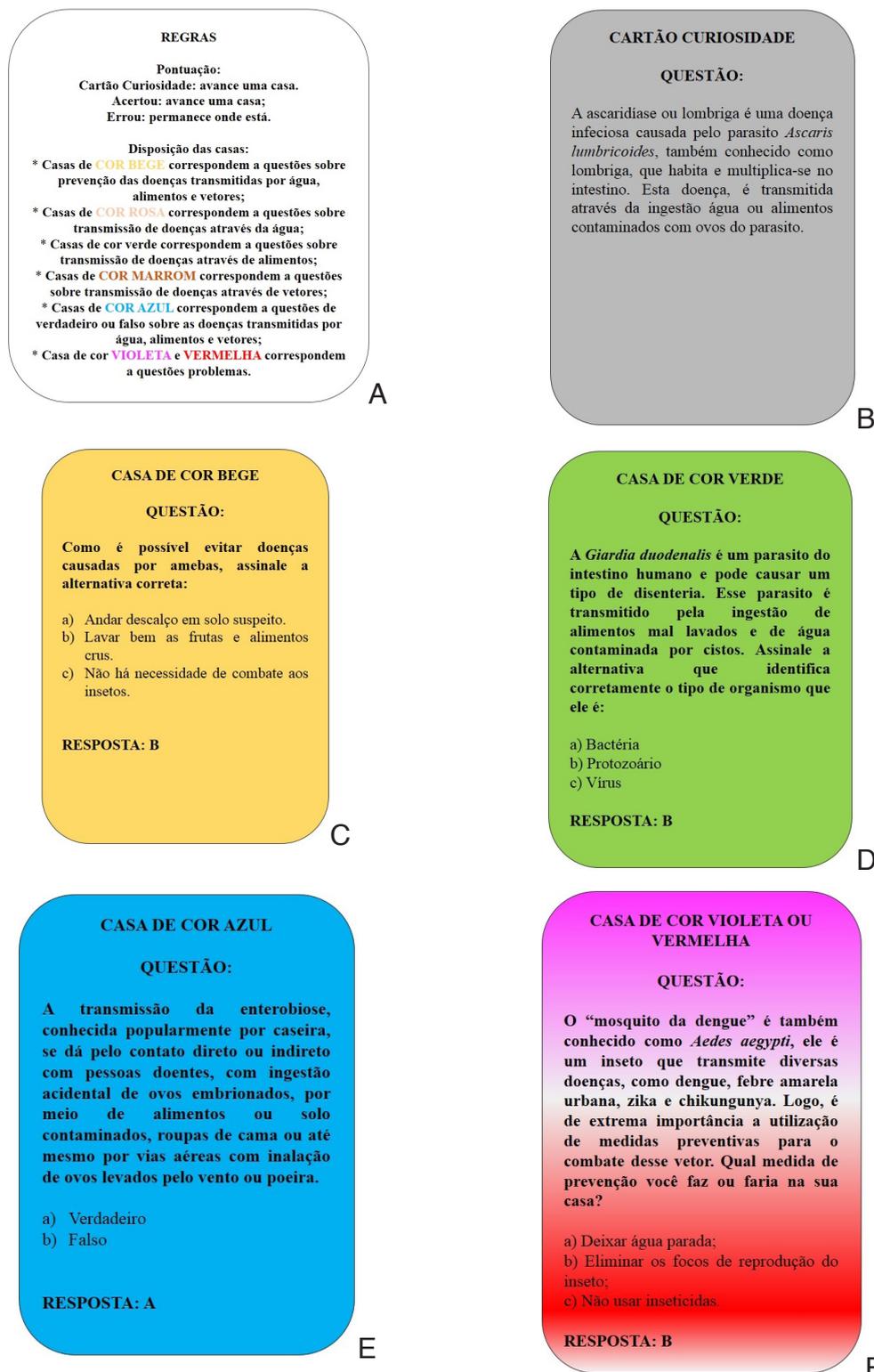


Figura 3 – Jogo de Tabuleiro “Conhecendo e combatendo patógenos veiculados por água, alimentos e insetos vetores”.

Fonte: Grupo de Estudos em Parasitologia Humana – GEPAH / 2017.

Este jogo contém um dado e um manual explicativo, o qual possibilita o entendimento das 20 casas presentes no jogo, pois cada uma delas possui uma funcionalidade (**Figura 4**).

As casas de cor bege representam questões a respeito da prevenção de doenças transmitidas por água, alimentos e vetores; as casas de cor rosa correspondem a questões sobre transmissão de doenças através da água; as casas de cor verde indicam questões sobre a transmissão de doenças através de alimentos; as casas de cor marrom correspondem a questões sobre transmissão de doenças através de vetores; as casas de cor azul representam questões de verdadeiro ou falso sobre as doenças transmitidas por água, alimentos e vetores; e, a casa de cor violeta e vermelha sinalizam questões problemas.



**Figura 4** – Regras (A) e cartas do Jogo de Tabuleiro (B-F) “Conhecendo e combatendo patógenos veiculados por água, alimentos e insetos vetores”.

Fonte: Grupo de Estudos em Parasitologia Humana – GEPAH / 2017.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os jogos desenvolvidos foram aplicados em uma escola pública para crianças de 10 a 13 anos, enquanto a maquete foi apresentada para crianças mais novas, entre 7 e 10 anos. As crianças de 10 a 13 anos foram divididas em duas salas, para que metade jogasse o jogo do tabuleiro, enquanto a outra parte jogava os jogos virtuais.

A aplicação dos jogos e apresentação da maquete do ciclo ocorreu em salas separadas e em dinâmica de grupos, o que possibilitou uma interação mais individualizada de cada metodologia educativa. Cada atividade foi coordenada por um pesquisador do GEPAH, de modo a observar a fluidez e aptidão dos escolares frente às metodologias desenvolvidas.

Na sala dos jogos virtuais, pode-se perceber o quanto as crianças estavam empolgadas com o fato de poderem jogar (**Figura 5**). Andrade et al. (2013) defendem que o contato do público com as mídias digitais represente uma transformação significativa na forma como se aprende e produz conhecimento. Assim como nesta proposta, o jogo virtual desenvolvido por eles e denominado “Batalha de Vetores”, surgiu da necessidade de criar um instrumento digital que fosse flexível e portátil, tornando possível a sua disponibilização fora dos horários de aula para os alunos, além da possibilidade de dar acesso à outros públicos de forma muito mais abrangente.



**Figura 5** – Aplicação do Jogo Virtual com escolares de Santo Antônio de Jesus – Bahia – 2017.

Fonte: Grupo de Estudos em Parasitologia Humana – GEPAH / 2017.

Entretanto, foi perceptível o fato de que muitas crianças nunca tiveram contato com o computador. Além disso, notou-se a necessidade de desenvolver estes jogos em um software mais avançado, para que o funcionamento do jogo não prejudicasse as ações educativas. Foi preciso que um integrante do grupo estivesse presente a todo o momento com a criança que jogava no computador dando orientações, ou seja, a intenção de levar um instrumento que permitisse o aprendizado continuado e autônomo naquela escola, não poderia ser concretizada, pois o jogo ainda precisava de aperfeiçoamentos.

Em relação ao jogo de tabuleiro, percebeu-se que o ideal é trabalhar com grupos pequenos de estudantes – uma a três pessoas por equipe - para que a atenção destes seja mantida no jogo (**Figura 6**). Quando o grupo era muito grande, para discussão a respeito de cada pergunta, sempre sobravam crianças que não participavam o que pode levar a um aprendizado menos efetivo. Contudo, ficou nítido o modo como as crianças se mostravam interessadas com a dinâmica. A competição entre os grupos também foi um fator que ajudou na motivação e participação.



(A)



(B)

**Figura 6** – Aplicação do Jogo de Tabuleiro com escolares de Santo Antônio de Jesus – Bahia – 2017.

Fonte: Grupo de Estudos em Parasitologia Humana – GEPAH / 2017.

Assim como observado no trabalho de Nascimento et al. (2013), que elaboraram um jogo de tabuleiro para crianças de escolas públicas, a utilização dos jogos tornou o aprendizado mais dinâmico e estimulou a participação dos estudantes que demonstraram interesse pelo assunto, resultando em assimilação de novos conteúdos.

Por fim, os parasitos e vetores desenvolvidos em biscuit se apresentaram como uma estratégia interessante para trabalhar com crianças menores de 8 anos, pois é uma tecnologia visual que chama a atenção deste público, além de despertar sua curiosidade sobre o que é e o que faz aquele parasito apresentado (**Figura 7**). Esse fato é corroborado por Araújo e Campos-Velho (2013) que, ao produzirem uma maquete com enfoque no ensino da Parasitologia, perceberam que uma forma de representação ilustrativa e didática, estimula o desenvolvimento cognitivo dos alunos, bem como a obtenção, organização e interiorização do conhecimento.



**Figura 7** – Trabalhando parasitos e vetores desenvolvidos em biscoito com escolares de Santo Antônio de Jesus – Bahia – 2017.

Fonte: Grupo de Estudos em Parasitologia Humana – GEPAH / 2017.

A partir dessas observações e das discussões, das respostas que as crianças deram durante os jogos e do interesse pelos parasitos desenvolvidos em biscoito, pode-se dizer que a aplicação dessas tecnologias se apresentou como produtiva para o aprendizado da temática “conhecimento e combate a patógenos veiculados por água, alimentos e insetos vetores”. Foi possível perceber que o fato de serem tecnologias diferentes das utilizadas no cotidiano do processo de aprendizagem dessas crianças resultou na participação contínua e em um grande interesse pelas atividades, as quais se mostram como tecnologias inovadoras para o ensino da(s) temática(s).

Nesse contexto, é importante entender que o processo de educação em saúde, necessita se fazer presente na comunidade com o objetivo de transformar sua realidade, por meio, além dos conhecimentos técnicos sobre doenças, da capacitação e formação de uma consciência crítica a respeito da relação da saúde de cada indivíduo com o território e o grupo em que convive (WERNER et al., 2013). Para isso, a forma como a comunicação se estabelece entre o profissional de saúde e a comunidade, exerce função primordial no alcance deste objetivo, ou seja, o desenvolvimento de jogos que trouxessem o conteúdo completo e que cooperassem na construção

da troca, desconstrução e construção de conhecimentos, no lugar de tecnologias tradicionais e unidirecionais de comunicação, permitindo que aquele grupo de crianças se considerasse construtores do próprio conhecimento e como possíveis interventores para a realidade que os rodeia (RANGEL, 2008).

## CONCLUSÃO

O processo de educação em saúde pode ser facilitado por metodologias educativas e deve priorizar a autonomia do educando, valorizando a troca de experiências, aspectos comportamentais e interacionais, almejando a melhoria da qualidade de vida do sujeito, e do coletivo ao seu redor. A escuta ativa da sociedade é essencial para o desenvolvimento de novos projetos e ferramentas, uma vez que, podem ser apresentadas demandas ou sugestões que promovam a melhoria desses instrumentos metodológicos. Deste modo, a educação em saúde tem sido uma aliada para o sucesso das práticas terapêuticas e do cuidado, por isso, novas tecnologias têm sido pensadas e formuladas para alcançar diferentes públicos e em diversos contextos socioeducativos.

As tecnologias utilizadas pelo GEPAH, visando a responsabilidade social da Universidade com a população, foram relevantes por mostrarem interação entre os sujeitos, relatos de experiências relacionados aos parasitos e vetores apresentados e autonomia dos estudantes no processo de aprendizado. Todavia é notório que as tecnologias ainda precisam de aprimoramento para que as atividades sejam ainda mais efetivas.

Espera-se que a partir dos resultados obtidos com cada atividade feita com as tecnologias descritas neste capítulo seja possível aperfeiçoar tais instrumentos, de maneira a otimizar exponencialmente a troca de informações entre público e pesquisadores.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. F., MADEIRA, C. A. G., MELO, H. H. A. R. F. **Batalha de Vetores Virtual: uma proposta de jogo pedagógico para o ensino de biociências**. Nuevas Ideas en Informática Educativa. Anais do XVIII Congresso Internacional de Informática Educativa, TISE, 2013. Porto Alegre, Brasil. Volume 9 - ISBN: 978-956-19-0836-9.

ARAÚJO, C. A. S, CAMPOS-VELHO, N. M. R. **Produção de material didático para o ensino de parasitas: a importância no ensino fundamental**. Anais do XVII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XIII Encontro Latino Americano de Pós-graduação e III Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba, 2013.

COSCRATO, G.; COELHO PINA, J.; MELLO, D. F. **Utilização de atividades lúdicas na educação em saúde: uma revisão integrativa da literatura**. Acta Paulista de Enfermagem, v. 23, 2010.

DALLABONA, S. R.; MENDES, S. M. S. **O Lúdico na educação infantil: jogar, brincar, uma forma**

**de educar.** Instituto Catarinense de Pós- Graduação, vol. 1, n. 4, 2004.

FALKENBERG, M. B. et al. **Educação em saúde e educação na saúde: conceitos e implicações para a saúde coletiva.** Ciênc. saúde coletiva. 2014, vol.19, n.3, pp. 847-852.

LODO, M. et al. **Prevalência de enteroparasitas em município do interior paulista.** Revista brasileira crescimento desenvolvimento humano, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 769-777, 2010.

NASCIMENTO, A.M.D. et al. **Parasitologia Lúdica: O jogo como agente facilitador na aprendizagem das parasitoses.** Scientia Plena 9, 079901 (2013)

OLIVEIRA, A. B. A. **Doenças transmitidas por alimentos, principais agentes etiológicos e aspectos gerais: uma revisão.** Rev HCPA, 30(3), 2010.

PEREIRA, A. C. et al. **Jogos educativos como estratégia de sensibilização de alunos da escola Raimundo Nunes da Silva em Caxias, MA, para prevenção da Leishmaniose Visceral.** In: II Congresso Nacional de Educação. Campina Grande, Brasil, 2015.

REIS, T. C. et al. **Educação em saúde: aspectos históricos no Brasil.** J Health Sci Inst, 31(2):219-23, 2013.

TAUIL, P. L. **Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(3):275-277, mai-jun, 2006.

TORRES, H. C.; HORTALE, V. A.; SCHALL, V. **A experiência de jogos em grupos operativos na educação em saúde para diabéticos.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1039-1047, 2003.

WERNER, C. R. et al. **Jogos para potencializar o processo educativo em saúde.** Anais do 31º Seminário de Extensão Universitária da Região Sul, 2013.

## LEVANTAMENTO DOS PRINCIPAIS ENTEROPARASITAS EM ESCOLARES QUILOMBOLA NO MUNICÍPIO DE MACAPÁ, AMAPÁ

### Rubens Alex de Oliveira Menezes

Laboratório de Estudos Morfofuncionais e Parasitários (LEMP) da Universidade Federal do Amapá - UNIFAP, Macapa, Amapá, Brasil.

### Margarete do Socorro Mendonça Gomes

Superintendência de Vigilância em Saúde do Amapá – SVS – AP, Macapa, Amapá, Brasil.

**RESUMO:** As enteroparasitoses ainda constituem um sério problema de saúde pública no Brasil e no mundo devido a sua alta frequência na população, associada com diversos fatores ambientais e seus complexos ciclos epidemiológicos. Essa enfermidade negligenciada apresenta sintomas clínicos inespecíficos confundidos com outras nosologias. Este estudo teve como objetivo efetuar um levantamento sobre a ocorrência de enteroparasitoses em escolares quilombolas no município de Macapá, Amapá. Trata-se de uma pesquisa transversal, onde foram coletadas amostras fecais de escolares na faixa etária de 6 a 12 anos em uma escola pública da comunidade quilombola do Curiaú no Município de Macapá, Amapá, utilizando o método direto a fresco e de Hoffman durante o período do mês de maio de 2017. Os resultados demonstraram elevada taxa de infecção com maior incidência nas meninas 58,3% (21/36) comparado aos meninos 41,7% (15/36). Quanto à intensidade

das infecções, o poliparasitismo 75% (27/36) prevaleceu frente ao monoparasitismo 25% (9/36). Os agentes etiológicos mais frequentes foram: *Endolimax nana* 94,5% (34/36), *Entamoeba coli* 77,8% (28/36), *Giardia duodenalis* 11,2% (4/36), *Ascaris lumbricoides* 5,6% (2/36), *Entamoeba histolytica/E. dispar* 2,8% (1/36), *Trichuris trichiura* 2,8% (1/36) e Ancilostomatídeos 2,8% (1/36). A elevada prevalência de enteroparasitos na comunidade demonstra a dificuldade de controlar estas infecções e indica a necessidade de medidas preventivas e educativas adequadas à realidade da região. Em crianças, dependendo do agente etiológico, podem ocasionar quadros graves de desnutrição e anemia. Estes resultados evidenciaram um quadro de alta frequência de enteroparasitos associado as precárias condições higiênico-sanitárias dos escolares da comunidade quilombola estudada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Parasitoses intestinais, epidemiologia, Região Amazônica.

**SUMMARY:** Enteroparasites are still a serious public health problem in Brazil and the world due to their high frequency in the population, associated with several environmental factors and their complex epidemiological cycles. This neglected disease presents nonspecific clinical symptoms confused with other nosologies. This study had as objective to make a survey about the

occurrence of enteroparasitoses in quilombola students in the municipality of Macapá, Amapá. This was a cross-sectional study, in which fecal samples were collected from schoolchildren aged 6 to 12 years at a public school in the Quilombo community of Curiaú in the municipality of Macapá, Amapá, using the direct fresh method and Hoffman method during the period of May 2017. The results showed a high infection rate with a higher incidence in girls 58.3% (21/36) compared to boys 41.7% (15/36). Regarding the intensity of infections, 75% polyparasitism (27/36) prevailed against monoparasitism 25% (9/36). The most frequent etiological agents were: *Endolimax nana* 94.5% (34/36), *Entamoeba coli* 77.8% (28/36), *Giardia duodenalis* 11.2% (4/36), *Ascaris lumbricoides* 5.6% (2/36), *Entamoeba histolytica/E. dispar* 2.8% (1/36), *Trichuris trichiura* 2.8% (1/36) and Ancylostomatids 2.8% (1/36). The high prevalence of enteroparasites in the community demonstrates the difficulty of controlling these infections and indicates the need for preventive and educational measures appropriate to the reality of the region. In children, depending on the etiological agent, they may cause severe malnutrition and anemia. These results evidenced a high frequency of enteroparasites associated to the precarious hygienic-sanitary conditions of the students of the quilombola community studied.

**KEYWORDS:** Intestinal parasites, epidemiology, Amazon Region.

## 1 | INTRODUÇÃO

Doenças parasitárias, particularmente aquelas causadas por enteroparasitos, ainda constituem um grupo importante de infecções humanas preveníveis que, embora apresentem baixo potencial de mortalidade, provocam eventos transitórios importantes de morbidade, tais como deficiência na absorção intestinal de nutrientes, diarreias e anemias, podendo ainda ocasionar limitações crônicas ao desenvolvimento intelectual, produtivo e social (ARIAS; URREGO, 2013; VIANA et al., 2017).

Comumente, as infecções por enteroparasitos estão associadas às precárias condições higiênico-sanitárias sob as quais estão submetidos os indivíduos parasitados. Entretanto, em países ainda em desenvolvimento como o Brasil, que apresenta discrepantes condições socioeconômicas, os estudos de prevalência têm revelado altas taxas de indivíduos infectados por parasitas intestinais que não estão restritas às regiões mais pobres (ARIAS; URREGO, 2013; SOUZA et al., 2016; VIANA et al., 2017).

Fatores sociais, tais como a falta de saneamento básico adequado, fornecimento de água tratada, dificuldade de acesso ao diagnóstico médico e ao tratamento eficiente, propiciam a manutenção das altas prevalências, principalmente em regiões menos assistidas por políticas públicas, por exemplo, assentamentos, aldeias indígenas, comunidades ribeirinhas, zonas rurais e quilombolas (ANDRADE et al., 2008; ESCOBAR-PARDO et al., 2010; SOUZA et al., 2016).

A frequência de pessoas com enteroparasitoses se relacionam com a falta de

saneamento básico associado as condições higiênicas-sanitárias precárias que, geralmente está presente em comunidades mais carentes. As comunidades quilombolas são exemplos dessas populações cuja prevalência é um agravo frequentemente encontrado (ANDRADE et al., 2011; LIMA et al., 2010; MIRANDA et al., 2010). Os estudos de enteroparasitoses que envolvem esse grupo são irrisórios, indicando um descaso com a população quilombola cujo o acesso aos serviços de saúde é escasso e as condições sanitárias são precárias.

Investigar a prevalência dos enteroparasitos nas comunidades quilombolas é importante para que sejam estabelecidas estratégias para diminuir a incidência de pessoas parasitadas. A indiferença política com essas comunidades tradicionais, o baixo poder aquisitivo da população local e o saneamento básico precário podem propiciar condições ambientais que facilitam a disseminação das formas infectantes de enteroparasitos, proporcionando, assim, uma alta prevalência de doenças relacionadas a esses parasitos (GOMES et al., 2013; VIEIRA; MONTEIRO, 2013).

A grande maioria das comunidades quilombolas tem acesso a serviços de saúde de maneira deficitária e vivem em condições sanitárias precárias, sem possuir água tratada, nem esgoto sanitário; o que reflete na saúde dos povos quilombolas cujos relatos apontam surtos de diarreia e doenças dermatológicas (ANDRADE et al., 2010; FREITAS et al., 2011). O panorama de vulnerabilidade social justifica os estudos na área da Saúde e de seus determinantes sociais, bem como o fato de que, no Brasil, são insuficientes as referências sobre a temática da incidência de parasitismo em escolares quilombolas apesar de sua relevância na epidemiologia e na saúde pública.

Não obstante essa evidência, raramente a epidemiologia das parasitoses ou seu combate (sob a forma de políticas sanitárias) encontram-se entre as prioridades das entidades e poderes públicos constituídos, ou mesmo no seio das preocupações mais imediatas destas populações que, muitas vezes, possuem limitada consciência sobre a importância e as consequências destas infecções, como se pode constatar em trabalhos já publicados envolvendo as populações remanescentes dos quilombos (ANDRADE et al., 2011; FREITAS et al., 2011; MIRANDA et al., 2010; LIMA et al., 2010).

Há escassa literatura, pelo menos na área da saúde, sobre as comunidades quilombolas e a invisibilidade dessas comunidades aos olhos do poder público no que se refere a questão da saúde infantil, sendo negligenciada em relação a atenção à saúde (GOMES et al., 2013; VIEIRA; MONTEIRO, 2013). Esse contexto, potencializa os problemas relacionados a moradia, ao baixo nível educacional, a fragilidade e, até mesmo, a total ausência de serviços de saneamento básico e/ou distribuição de água potável (MAGALHAES; KOYANAGI, 2013). Essa rede complexa de fatores se inter-relaciona e condiciona o processo saúde-doença do indivíduo e no modo de vida coletivo dessas comunidades.

No Estado do Amapá não existem estudos que tenham abordado tais comunidades, buscando identificar similaridades ou condições de risco para esse agravo de saúde.

A questão das infestações parasitárias demanda, então, atenção em se tratando da especificidade de grupos minoritários. Este estudo teve como objetivo efetuar um levantamento sobre a ocorrência de enteroparasitoses em escolares quilombolas no município de Macapá, Amapá.

## 2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa com delineamento transversal, onde coletaram-se 36 amostras fecais de escolares na faixa etária de 6 a 12 anos em uma escola pública da comunidade quilombola do Curiaú no Município de Macapá, Amapá, por meio do exame coproparasitológico utilizando o método direto a fresco e de Hoffman durante o mês de maio de 2017, sendo aplicado no momento da entrevista um questionário socioeconômico e higiênico-sanitário.

A comunidade quilombola do Curiaú está localizada dentro da Área de Proteção Ambiental do Rio Curiaú (APA do Rio Curiaú), situada a 10 km ao norte do centro da cidade de Macapá, município de Macapá, entre os paralelos 00° 00' N e 00° 15' N, sendo cortada pelo meridiano 51° 00' W. Seus limites são, a Leste, Rio Amazonas; a Norte/Nordeste, o igarapé Pescada e o ramal que liga a EAP-070 a BR-210, a Oeste, a estrada de ferro do Amapá e ao Sul, uma linha seca de latitude 00° 06' N, com uma área de 22.240 hectares (FACUNDES; GIBSON, 2000).

A Área de Proteção Ambiental do Rio Curiaú é uma unidade de conservação que tem como finalidade ordenar a ocupação territorial para proteger e conservar os recursos ambientais, os ecossistemas naturais e a cultura remanescente afro-brasileira, visando a melhorar a qualidade de vida das populações residentes, conforme art. 1º, da Lei 4.31/98. Ocupa uma área de vinte e um mil, seiscentos e setenta e 55 seis hectares e perímetro de quarenta e sete mil, trezentos e quarenta e dois Km, segundo a lei de criação (CANTUÁRIA, 2011).

O acesso à área é feito de duas formas: via terrestre, através da BR-210 e a EAP-070, que constitui a principal via de ligação com as comunidades do Curiaú e a via de acesso fluvial que é representada pelo rio Curiaú, que corta a APA no sentido leste/oeste (FACUNDES; GIBSON, 2000). O clima, segundo a classificação de Koopen, é tropical úmido, com temperatura média anual em torno de 27 °C, precipitação média anual de 2.500 mm, umidade relativa anual em torno de 85% e insolação média anual de 2.200 horas (SILVA et al., 2013).

A área de preservação ambiental (APA), na qual delimita o quilombo do Curiaú, localizado no estado do Amapá, teve origem da vinda de escravos para a construção da fortaleza de São José, cuja resistência configurou na busca por habitação nessas áreas, iniciando a ocupação da terra sob a forma de mocambos. A região de Curiaú fica próxima do núcleo urbano da cidade de Macapá, e é considerada um Sítio Histórico e Ecológico, composta por cinco núcleos populacionais: Curiaú de Dentro, Curiaú de Fora,

Casa Grande, Curralinho e Mocambo, cuja população totaliza cerca de 1.500 pessoas, formada por várias famílias, ligadas entre si, sendo que os núcleos populacionais de Curiaú de Dentro e Curiaú de Fora totalizam em torno de 450 moradores, formando cerca de 90 famílias (CANTUÁRIA, 2011; SILVA et al., 2013).

Por meio do estudo histórico acerca dos territórios quilombolas, percebe-se que a resistência e a luta pela liberdade contribuíram para que essas comunidades se localizassem distantes e isoladas, configurando o atual desenvolvimento e a expansão sócio espacial da cidade (SILVA et al., 2013). Adicionalmente, esse distanciamento cria um ambiente pouco favorável a essas comunidades no acesso aos serviços básicos de saúde. Estudos que venham documentar o máximo possível de informações acerca do modo de vida e conhecimento desta comunidade são importantes para o diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

As amostras fecais foram coletadas e devidamente acondicionadas em coletores plásticos descartáveis contendo como fixador solução de formol a 10%. Os coletores foram devidamente identificados e transportados ao Laboratório de Estudos Morfofuncionais e Parasitários (LEMP) da Universidade Federal do Amapá - UNIFAP, Macapa, Amapá, Brasil. Para cada amostra de fezes, duas lâminas foram examinadas para a detecção dos parasitos intestinais sendo realizados os métodos direto a fresco e de Hoffman descritos posteriormente.

### **- Exame Direto a Fresco**

O exame Direto a Fresco é um procedimento simples e eficiente para o estudo das fezes, permitindo o diagnóstico dos protozoários (trofozoítas e cistos) e dos helmintos (ovos, larvas e pequenos adultos). As preparações a fresco são obtidas diretamente da amostra biológica (fezes) e requer o mínimo de material 2 miligrama (mg) para cada método de exame. No exame a fresco, coloca-se uma gota de soro fisiológico (salina) sobre uma lâmina e dilui com um palito, uma pequena porção de fezes, de modo que fique homogêneo e transparente (FERREIRA, 2012). No exame direto sob coloração de Lugol, o exame é preparado de modo semelhante ao anterior substituindo-se o soro fisiológico pela solução de Lugol, cobrindo-se com uma lamínula examinando a amostra biológica através de microscópio óptico, os esfregaços deveram ser sistemática e completamente examinadas através da objetiva do microscópio de pequeno aumento (10x) e com pequena intensidade de luz, a confirmação dos parasitas deve ser realizado com a objetiva de grande aumento (40x), sendo confeccionadas três lâminas para análise (FERREIRA, 2012).

### **- Método de Hoffman, Pons e Janer (HPJ)**

Para a pesquisa de elementos parasitários nas fezes, a técnica de Lutz, também conhecida como técnica de Hoffman; Pons e Janer é amplamente utilizada. Possui vantagens como um amplo espectro de utilização e baixo custo, sendo (algumas

vezes) a única técnica adotada em laboratórios com poucos recursos (DE CARLI, 2011). Neste método, uma pequena porção das fezes é homogeneizada com água e transferida por filtração em gaze dobrada para um cálice de sedimentação. Após a filtração, o cálice é completado com água até próximo à borda superior e o conteúdo novamente homogeneizado com bastão de vidro. O material é deixado em repouso no cálice de sedimentação por no mínimo 2 horas. Após este tempo, uma pequena alíquota do sedimento da amostra no fundo do cálice é retirada, depositada sobre lâmina de microscopia e coberta com lamínula. Em seguida, a lâmina contendo o material fecal é submetida à análise microscópica por dois investigadores com experiência na identificação, utilizando microscopia óptica (Nikon, Japão) com ampliações de 100X e 400X.

Para cada amostra de fezes, três lâminas foram examinadas para a detecção dos parasitos por dois investigadores com experiência na identificação. Os laudos contendo os resultados das análises parasitológicas de fezes foram encaminhados ao posto de saúde do povoado para que os indivíduos ou responsáveis legais os retirassem e, juntamente, recebessem as orientações médicas para o tratamento nos casos de resultados positivos para parasitos.

O desenvolvimento do estudo atendeu as normas nacionais e internacionais de ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Todos os respondentes consentiram com a participação no estudo, registrando sua concordância no termo de consentimento livre e esclarecido com assinatura ou com digital, quando não sabiam escrever. O acesso à escola foi mediado pela direção e coordenadora pedagógica da escola. Todas as entrevistas foram conduzidas por profissionais da área da saúde utilizando instrumentos de coleta de dados já validados, baseados em pesquisas similares.

Os dados foram avaliados a partir de sua apresentação em tabelas, com números absolutos e proporcionais. Os resultados obtidos foram organizados em tabelas de contingência 2x2 relacionando a prevalência global de indivíduos parasitados, sexo e faixa etária. Os valores foram avaliados pela estatística descritiva.

### 3 | RESULTADOS

Dentre as 36 crianças e adolescentes analisados, com idade entre 6 a 12 anos com média de idade de 8,8 (DP 1,8), 58,3% (21/36) eram do sexo feminino e 41,7% (15/36) do sexo masculino. Com relação a faixa etária foi observado que entre as idades de 6-8 anos foram mais prevalentes 44,4% (16/36), seguido da faixa etária de 9-10 anos com 41,7% (15/36) e 11-12 anos com 13,9% (5/36). Todos os sujeitos da pesquisa foram positivos para um ou mais parasitos intestinais, sendo 75% (27/36) poliparasitados (Infecções mistas de protozoários e helmintos) e 25% (9/36) monoparasitados (Infecções apenas de helmintos ou protozoários (Tabela 1).

Ocorrências	Parasitados (n)	Frequências (%)
Positivo	36	100%
<b>Gênero</b>		
Masculino	15	41,7%
Feminino	21	58,3%
<b>Faixa Etária</b>		
6-8 anos	16	44,4%
9-10 anos	15	41,7%
11-12 anos	5	13,9%
<b>Intensidade do Parasitismo</b>		
Monoparasitismo	09	25%
Poliparasitismo	27	75%

Tabela 1 - Caracterização Epidemiológica  
Fonte: Instrumento de Coleta de Dados da Pesquisa

Ao caracterizar quanto a tipologia das enteroparasitoses, verificou-se maior prevalência dos comensais *Endolimax nana* 94,5% (34/36) e *Entamoeba coli* 77,8% (28/36). Em relação aos enteroparasitos, o protozoário mais representativo foi a *Giardia intestinalis* 11,2 (4/36) e, dentre os helmintos, os *Ascaris lumbricoides* 5,6% (2/36), Ancilostomídeos 2,8% (1/36) e *Trichuris trichiura* 2,8% (1/36). Quanto a modalidade de parasitismo os parasitos comensais foram mais prevalentes, sendo a *Endolimax nana* para monoparasitismo 21% (7/36) e *E. coli* associado a *E. nana* para poliparasitismo (Tabela 2).

Enteroparasitas	Parasitados (n)	Frequências (%)
<b>Protozoários</b>		
<i>Endolimax nana</i>	34	94,5%
<i>Entamoeba coli</i>	28	77,8%
<i>Entamoeba histolytica</i> / <i>E. díspar</i>	01	2,8%
<i>Giardia intestinalis</i>	04	11,2%
<b>Helmintos</b>		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	2	5,6%
<i>Trichiuris trichiura</i>	01	2,8%
<i>Ancylostoma duodenale</i>	01	2,8%
<b>Monoparasitismo</b>		
<i>Endolimax nana</i>	07	21%
<i>Entamoeba coli</i>	01	2%
<i>Trichiuris trichiura</i>	01	2%
<b>Poliparasitismo</b>		
<i>E. coli</i> + <i>E. nana</i>	20	58%
<i>E. coli</i> + <i>E. nana</i> + <i>G. intestinalis</i>	03	8%
<i>E. coli</i> + <i>E. nana</i> + <i>A. lumbricoides</i>	02	5%
<i>E. coli</i> + <i>E. nana</i> + <i>Ancilostomídeos</i>	01	2%

Tabela 2 - Caracterização de Helmintos e Protozoários

Fonte: Instrumento de Coleta de Dados da Pesquisa

Quanto aos aspectos socioeconômicos e higiênico-sanitários relatados pelos indivíduos responsáveis pelos escolares que participaram do estudo, 77,8% (28/36) informaram que apresentam como núcleo familiar  $\geq 4$  pessoas, sendo inversamente proporcional ao número de cômodos de cada residência 86,1% (31/36) para  $\leq 3$  cômodos. Quanto ao nível de escolaridade dos responsáveis o ensino fundamental completo foi o mais prevalente com 41,6% (15/36) com renda média de  $\leq 1$  salário mínimo 72,2% (26/36), que recebe bolsa família 52,8% (19/36), Abastecimento de água através de poço ou cisterna 77,8% (28/36), água de consumo da torneira/sem tratamento 58,3% (21/36), destinação do lixo recolhido pela prefeitura 91,7% (33/36), consumo de verduras cruas 72,2% (26/36), água da torneira utilizada para higienização de frutas e/ou verduras 72,2% (26/36), habito de andar descalço 75% (27/36) e presença de animais no domicílio 50% (18/36). As brincadeiras em praça pública foi a principal atividade de lazer dos escolares 33,3% (12/36), e informaram que dificilmente realizam exames de rotina 80,6% (29/36) pela dificuldade de acesso (Tabela 3).

Variável	Parasitados (n)	Frequência (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	15	41,7
Feminino	21	58,3
<b>Núcleo familiar</b>		
$\leq 3$	8	22,2
$\geq 4$	28	77,8
<b>Número de cômodos</b>		
$\leq 3$	31	86,1
$\geq 4$	5	13,9
<b>Escolaridade do Responsável</b>		
Ensino fundamental Incompleto	13	36,1
Ensino fundamental Completo	15	41,6
Ensino médio Incompleto	6	16,7
Ensino médio Completo	2	5,6
<b>Renda familiar</b>		
$\leq 1$ salário mínimo	26	72,2
$\geq 2$ salário mínimo	10	27,8
<b>Recebe bolsa família</b>		
Sim	19	52,8
Não	17	47,2
<b>Abastecimento de água</b>		
Rede pública	8	22,2

Poço ou cisterna	28	77,8
<b>Água de consumo</b>		
Filtrada/Fervida	7	19,5
Água da torneira/sem tratamento	21	58,3
Mineral	8	22,2
<b>Destinação do lixo</b>		
Recolhido	33	91,7
Queimado	2	5,6
Enterrado	1	2,7
<b>Consumo de verduras cruas</b>		
Sim	26	72,2
Não	10	27,8
<b>Água usada na higienização de frutas e/ou verduras</b>		
Água da torneira	26	72,2
Água tratada com hipoclorito	2	5,6
Água filtrada/fervida	1	2,8
Sem higienização	7	19,4
<b>Habito de andar descalço</b>		
Sim	27	75
Não	9	25
<b>Presença de animais no domicílio</b>		
Sim	18	50%
Não	18	50%
<b>Atividade de Lazer</b>		
Brincar em Praça Pública	12	33,3
Nadar em Rios	7	19,5
Brincar na Areia	8	22,2
Associação de Todas as Atividades	9	25
<b>Realização de Exames de Rotina</b>		
Periodicamente	7	19,4
Difícilmente	29	80,6

Tabela 3 - Aspectos socioeconômicos e higiênico-sanitários relatados pelos indivíduos responsáveis que participaram do estudo.

Fonte: Instrumento de Coleta de Dados da Pesquisa

## 4 | DISCUSSÃO

A contribuição que os estudos sobre a ocorrência de parasitas intestinais podem oferecer aos descendentes de quilombolas é imensa, especialmente quando se considera que eles representam uma classe historicamente marginalizada pela sociedade, em que há poucos relatos de ocorrência de infecções parasitárias nessa população (ABREU, 2010; VIANA et al., 2017).

Para entender os fatores de risco das infecções parasitárias nesta população,

optamos por incluir nos resultados os enterocomensais como a *Entamoeba coli* e *Endolimax nana* junto com os enteroprotozoários patogênicos, visto que eles têm os mesmos mecanismos de transmissão fecal-oral, podendo servir como um indicador da relação entre as condições sociais e sanitárias e possíveis infecções enteroparasitárias (ROCHA et al., 2000).

Assim, os resultados deste estudo indicam a somatização da ocorrência de parasitas intestinais (enterocomensais e enteroprotozoários patogênicos) de 100%, motivo de preocupação considerando a população afetada e as espécies parasitas encontradas. Entre os protozoários a pesquisa evidencia *Giárdia intestinalis* como o protozoário patogênico mais prevalente.

A presença de *Giárdia* em nossa investigação, correspondeu a 11,2% dos indivíduos analisados. Segundo Ojho et al (2014) e Viana et al (2017), esse resultado demonstra um ponto de convergência com diversos estudos realizados no Brasil, tendo fatores como: falta de hábitos higiênicos, inexistência do hábito de realizar qualquer tipo de tratamento da água antes de seu consumo, baixa renda familiar e baixos níveis de escolaridade.

Além disso, existe ainda a possibilidade de a água estar contaminada por dejetos de animais portadores de *Giardia*, como os cães e gatos, ocorrendo aí uma eventual infecção zoonótica. Vale ressaltar que, entre os protozoários, este é o que permanece viável por mais tempo no ambiente externo e resiste à cloração usual de água (ANDRADE et al., 2010), desempenhando assim um papel importante na dinâmica da transmissão da doença.

A presença de *E. histolytica/E. díspar* causa a amebíase, considerado a segunda principal causa de morte entre as doenças parasitárias. Sua manifestação clínica mais frequente é a colite amebiana aguda (SANTOS; SOARES, 2008) mas também pode assumir formas invasivas intestinais e extraintestinais. Os achados de *E. histolytica/E. Díspar* apesar de apresentar-se baixa 2,8%, aponta para o risco de infecção por este parasita, considerando a necessidade de laboratório de diagnóstico molecular para a diferenciação real entre estas espécies.

A alta taxa de infecção por protozoários comensais embora incapaz de produzir formas patogênicas, é um importante indicador de contaminação oral-fecal, visto que em geral, esses agentes compartilham formas similares de transmissão por outros protozoários parasitas, especialmente quando se considera um protozoário de transmissão rotineira (REIS; CARNEIRO, 2007; LOPES et al., 2010).

Entre as espécies de helmintos encontradas, verificou-se a presença de *Ascaris lumbricoides* 5,6%, *Ancilostomídeos* 2,8% e *Trichuris trichiura* 2,8% geohelmintos parasitas, que podem causar infecção no intestino delgado de humanos com sintomas de anemia grave. Os ovos desses parasitas requerem condições ambientais favoráveis para uma boa oxigenação, umidade e temperatura para a embriogênese (VIANA et al., 2017). A positividade desses parasitas mostra que a localidade quilombola apresenta condições ambientais favoráveis e propícias ao desenvolvimento desses parasitas,

contribuindo para sua manutenção e disseminação.

De fato, a diversidade de parasitas encontrados na população de escolares quilombolas e suas frequências sugerem que a distribuição geográfica dos parasitas depende de múltiplos fatores favoráveis ao desenvolvimento das fases de ciclos parasitários, conforme observado pelos autores que estudam a ocorrência de parasitas intestinais na comunidade quilombola do Estado de Minas Gerais, e na comunidade indígena Rio Grande do Sul respectivamente (ANDRADE et al., 2011; BRANDELLI et al., 2012).

Os enteroparasitos estão geograficamente e amplamente distribuídos, ocorrendo com maior intensidade em regiões menos desenvolvidas, devido às condições sanitárias insatisfatórias (MIRANDA et al., 2010). Nesse contexto de baixo nível socioeconômico e precariedade sanitária, encontrada nas comunidades remanescentes de quilombos cujo acesso aos serviços de saúde é escasso acaba potencializando a manutenção desses agravos (FREITAS et al., 2011).

Em relação às questões socioeconômicas, precariedade do saneamento básico e outros hábitos higiênico-sanitários inadequados presentes em relatos coletados pelos questionários socioepidemiológicos aplicados aos responsáveis dos escolares investigados destaca-se a influência das condições de higiene pessoal e domiciliar, como o cuidado com a água e com os alimentos, nas altas taxas de prevalência dos enteroparasitos e parasitos comensais. Tais condições formam uma situação ecoepidemiológica que culmina no favorecimento da transmissão e reinfecção de doenças infecto-parasitárias, em especial helmintos e protozoários, justificando a alta prevalência dessas doenças tanto em zonas rurais como urbanas (FERNANDES et al., 2015; SOUZA et al., 2016).

As precárias condições de vida da comunidade estudada indicam a necessidade de programas específicos de tratamento, saneamento e educação, tanto domiciliares como peridomiciliares e nos arredores das escolas, que garantam melhorias da qualidade de vida das crianças e adolescentes da comunidade. Assim, espera-se que ações simples de educação em saúde voltadas para os escolares quilombolas da comunidade de Curiaú em Macapá, o respeito à sua cultura, suas manifestações artísticas e direitos sociais possam refletir sobre uma melhor qualidade de vida para toda a comunidade, especialmente quando uma redução da infecção por parasitas intestinais.

## 5 | CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, verificou-se uma alta prevalência de parasitoses intestinais humanas nos escolares estudados. Adicionalmente as espécies de enteroparasitas não patogênicas como *E. nana* e *E.coli* foram mais frequentes, sendo um forte indicativo de contaminação fecal, cujo foco pode estar nos hábitos de

consumo, tais como os cuidados adequados para o tratamento da água, higienização dos alimentos e na falta de higiene pessoal.

Neste povoado, a prevalência de enteroparasitoses foi maior nas mulheres, entre a faixa etária de 6 a 10 anos. Houve relatos de hábitos higiênico-sanitários que são tradicionalmente relacionados à manutenção do ciclo de infecção parasitária. Portanto, são necessárias iniciativas governamentais no sentido de implantar melhorias nas condições básicas de educação e saneamento, além da conscientização populacional dos riscos de transmissão das enteroparasitoses para minimizar as taxas de infecção, garantindo uma melhor condição de vida em termos de ausência de agentes patogênicos preveníveis, para a referida população.

## REFERÊNCIAS

ABREU, E.L.B. **Identidade cultural: comunidades quilombolas do extremo da Bahia em questão.** Rev África Africanidades. v. 8, p. 1-12, 2010.

ANDRADE, E.C. et al. **Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus recursos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos.** Rev APS. v. 13, p. 231-40, 2010.

ANDRADE, E. C. et al. **Prevalência de parasitoses intestinais em comunidade quilombola no Município de Bias Fortes, Estado de Minas Gerais, Brasil, 2008.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília. v. 20, n. 3, p. 337-344, 2011.

ARIAS, J.A.C.; URREGO, K.B. **Frecuencia de parásitos intestinales y evaluación de métodos para su diagnóstico en una comunidad marginal de Medellín, Colombia.** Iatreia. v. 26, n. 3, p. 257-268, 2013.

BRANDELLI, C.L.; et al. **Parasitismo intestinal e fatores socioambientais entre índios Mbyá-Guarani, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.** Rev Inst Med Trop. v. 54, p. 119-22, 2012.

CANTUÁRIA, E. R. **Apá do Rio Curiaú e a Cidade de Macapá: Relações Sociais e Jurídicas e Ambientais.** Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-Graduação em Direito Ambiental e Políticas Públicas. 2011.

DE CARLI, G. A. **Diagnóstico laboratorial das parasitoses humanas, métodos e técnicas.** Rio de Janeiro: Medsi. 2011.

ESCOBAR-PARDO, M.L. et al. **Prevalence of intestinal parasitoses in children at the Xingu Indian Reservation.** J Pediatr (Rio J). 2010, v. 86, n. 6, p. 493-496, 2010.

FACUNDES, F. S.; GIBSON, V. M. **Recursos naturais e diagnóstico ambiental da APA do rio Curiaú. 2000.** 58 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Geografia) – Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2000.

FERREIRA, M. U. **Parasitologia Contemporânea.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

FERNANDES, N.S. et al. **Ocorrência de enteroparasitoses em manipuladores de alimentos de restaurantes em Parnaíba, Piauí-Brasil.** Rev Patol Trop. v. 43, p. 459-469, 2015.

FREITAS, D. A. et al. **Saúde e comunidades quilombolas: uma revisão da literatura.** Revista CEFAC, v. 13, n.5, p. 937-943, 2011.

- GOMES, K.O. et al. **Utilização de serviços de saúde por população quilombola do Sudoeste da Bahia, Brasil.** Cad Saúde Pública. v. 29, n. 9, p. 1829-42, 2013.
- LIMA, M. S. et al. **Enteroparasitoses em escolares de comunidades quilombola do município de São Mateus/ES.** Revista Saúde, Espírito Santo, v. 4, p. 77, 2010.
- LOPES, L.M. et al. **Ocorrência de parasitas em crianças da comunidade da Vila Inglesa, em São Paulo, SP, Brasil.** Rev Inst Adolfo Lutz. v. 69, p. 252-4, 2010.
- MAGALHAES, N.A.; KOYANAGI, R. **Photo essay: Kalunga's territory in Vao das Almas community in the satate of Goiás.** Rev RDP. v. 1, n. 1, p. 198-201, 2013.
- MIRANDA, G. C.; DATTOLI, V. C. C.; LIMA, A. D. **Enteroparasitoses e condições socioeconômicas e sanitárias em uma comunidade quilombola do semiárido baiano.** Revista de Patologia Tropical. v. 39, n. 1, p. 48-55, 2010.
- OJHA, S.C. et al. **Geohelminths: public health significance.** J Infect Dev Ctries. v. 15, n. 8(1), p. 5-16, 2014.
- REIS, R.M.; CARNEIRO, L.C. **Indicador higiênico-parasitário em manipuladores de alimentos em Morrinhos, GO.** Rev Estudos Biol. v. 29, p. 313-7, 2007.
- ROCHA, R.S. et al. **Avaliação da esquistossomose e de outras parasitoses intestinais, em escolares do município de Bambuí, Minas Gerais, Brasil.** Rev Soc Bras Med. Trop. v. 33, p. 431-6, 2000.
- SILVA, R.B.L.; et al. **Caracterização agroecológica e socioeconômica dos moradores da comunidade quilombola do Curiaú, Macapá-AP, Brasil.** Biota Amazônia. v. 3, n. 3, p. 113-138, 2013.
- SANTOS, F.L.N.; SOARES, N.M. **Mecanismos fisiopatogênicos e diagnóstico laboratorial da infecção causada pela Entamoeba histolytica.** J Bras Patol Med Lab. v. 44, p. 249-61, 2008.
- SOUZA, A.C. et al. **Perfil epidemiológico das parasitoses intestinais e avaliação dos fatores de risco em indivíduos residentes em um assentamento rural do nordeste brasileiro.** Rev Conexão UEPG. v. 12, n. 1, p. 26-37, 2016.
- VIANA, M.L. et al. **Parasitoses intestinais e a inter-relação com os aspectos socioeconômicos de indivíduos residentes em um povoado rural (Rosápolis de Parnaíba-PI).** Scientia Plena v. 13, n. 8 2017. doi: 10.14808/sci.plena.2017.086801
- VIEIRA, A.B.D.; MONTEIRO, P.S. **Comunidade quilombola: análise do problema persistente do acesso à saúde, sob o enfoque da Bioética de Intervenção.** Saúde debate. v.37, n. 99, p. 610-8, 2013.

## FREQUÊNCIA DE PARASIToses INTESTINAIS: UM ESTUDO COM CRIANÇAS DE UMA CRECHE PÚBLICA E PARTICULAR NO MUNICÍPIO DE MACAPÁ, AMAPÁ, BRASIL

### Rubens Alex de Oliveira Menezes

Laboratório de Estudos Morfofuncionais e Parasitários (LEMP) da Universidade Federal do Amapá - UNIFAP, Macapá, Amapá, Brasil.

### Margarete do Socorro Mendonça Gomes

Superintendência de Vigilância em Saúde do Amapá – SVS – AP, Macapá, Amapá, Brasil.

**RESUMO:** Infecções causadas por enteroparasitas apresentam ampla distribuição, gerando sério problema de saúde pública. Este estudo objetiva verificar a frequência de parasitoses intestinais em crianças de duas creches de Macapá estado do Amapá, Brasil. Estudo transversal, em que foram coletadas amostras fecais de 174 crianças na faixa etária de 2 a 5 anos que frequentam duas creches: instituição pública (A) e instituição particular (B). Estas amostras foram submetidas ao método direto a fresco e de Hoffman durante o período de Março/Junho de 2017. Os resultados demonstraram uma positividade de enteroparasitas para creche (A) de 100% (129/129) e 60% (27/45) para creche (B). Os agentes etiológicos mais frequentes para creche (A) foram: *Giardia lamblia* 41,9% (54/129) *Entamoeba coli* 27% (35/129), *Endolimax nana* 18,6% (24/129), *Entamoeba histolytica* 12,4% (16/129). Para creche (B), *E. coli* foi o parasita mais frequente. Entre os

helmintos, para creche (A) o mais frequente foi *Ascaris lumbricoides* 28,6% (37/129) *Trichuris trichiura* 13% (17/129), *Hymenolepis nana* 6,9% (9/129) e *Enterobius vermicularis* 5,4% (7/129), sendo na creche (B) visualizado apenas amebas comensais. Indicadores do nível sócio-econômico, escolaridade e de saneamento, foram os determinantes das parasitoses intestinais, sendo as maiores frequências entre as crianças de baixa renda e que tinham pais com nível de escolaridade baixo. A alta incidência em especial das protozooses sugere a possibilidade de transmissão interpessoal entre as crianças, ou a ocorrência de ingestão de alimentos e/ou água contaminados. Tais resultados demonstram a necessidade de ações e orientações sobre prevenção e tratamento a essas enfermidades na família e creche.

**PALAVRAS-CHAVE:** Enteroparasitas, Crianças, Creche.

**ABSTRACT:** Infections caused by enteroparasites present wide distribution, generating serious public health problem. This study aims to verify the frequency of intestinal parasitoses in children from two day care centers in Macapá state of Amapá, Brazil. A cross-sectional study, in which fecal samples were collected from 174 children aged 2 to 5 years attending two kindergartens: public

institution (A) and private institution (B). These samples were submitted to the direct and fresh method from Hoffman during the period of March/June 2017. The results demonstrated a positivity of enteroparasites for daycare (A) of 100% (129/129) and 60% (27/45) for daycare (B). The most frequent etiological agents for daycare (A) were: *Giardia lamblia* 41.9% (54/129) *Entamoeba coli* 27% (35/129), *Endolimax nana* 18.6% (24/129), *Entamoeba histolytica* 12.4 % (16/129). For day care (B), *E. coli* was the most frequent parasite. Among the helminths, for daycare (A) the most frequent was *Ascaris lumbricoides* 28.6% (37/129) *Trichuris trichiura* 13% (17/129), *Hymenolepis nana* 6,9% (9/129) and *Enterobius vermicularis* 5.4% (7/129), and in the nursery (B) it is visualized only commensal amoebas. Indicators of the socioeconomic level, schooling and sanitation were the determinants of intestinal parasitoses, with the highest frequencies among low-income children and parents with low educational level. The high incidence of protozoa in particular suggests the possibility of interpersonal transmission among children, or the occurrence of ingestion of contaminated food and / or water. These results demonstrate the need for actions and guidelines on prevention and treatment of these diseases in the family and day care centers.

**KEYWORDS:** Enteroparasites, Children, Nursery.

## 1 | INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais são comuns e de grande importância para a saúde pública, uma vez que podem causar efeitos relevantes como desnutrição, problemas físicos e até mentais (MELO; FERRAZ; ALEIXO, 2010), sendo a população infantil o grupo mais afetado por tais parasitoses, intimamente associados à condição socioeconômica e de saneamento básico. No Brasil, as helmintoses e protozooses apresentam alta prevalência, principalmente devido às condições climáticas do país, a presença de vetores mecânicos, a falta de políticas públicas efetivas e medidas de educação em saúde (GAMBOA; GIAMBELLUCA; NAVONE, 2013).

Apesar das enteroparasitoses acometerem indivíduos em qualquer faixa etária, a população infantil representa o grupo de maior susceptibilidade, principalmente devido aos hábitos inadequados de higiene. Nesta faixa etária, as enteroparasitoses podem ocasionar diarreias, anemia e deficiência de nutrientes, comprometendo o desenvolvimento físico e cognitivo das crianças (ANDRADE; LEITE; RODRIGUES; CESCO, 2010; GAMBOA; GIAMBELLUCA; NAVONE, 2013). Nesse contexto o indivíduo infectado pode apresentar diversos problemas, conforme o parasito infectante.

Adicionalmente, entre os principais danos causados, pelos protozoários estão náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e má absorção (*Giardia intestinalis*), ulcerações intestinais, obstrução gastrointestinal, diarreia sanguinolenta e peritonite (*Entamoeba histolytica*). Entre os helmintos estão os distúrbios de sono e distração mental (causada pelo prurido perianal através da deposição de ovos nessa região

pelo (*Enterobius vermicularis*), deficiência nutricional e no crescimento (*Ascaris lumbricoides*), bem como perda de sangue, anemia, retardo físico e mental (ancilostomídeos) (MACCHIONI et al., 2015; REUTER, et al., 2015).

Com a inserção cada vez mais intensa das mulheres no mercado de trabalho, as creches passam a ser o primeiro ambiente externo ao doméstico que a criança frequenta, tornando-se um potencial local de aglomeração e contaminação (FONSECA et al., 2018). Além disso o número de funcionários nas creches geralmente é insuficiente para o adequado cuidado de todos os escolares (ORO et al., 2011). Estudos realizados têm demonstrado uma maior frequência de enteroparasitoses em crianças frequentadoras de creches, quando comparadas às crianças cuidadas em casa (GURGEL et al., 2005).

Além disso, a faixa etária mais facilmente acometida é a infantil, por ainda não possuírem noções adequadas de higiene, por precisarem de um responsável em seus cuidados, algumas vezes estarem em contato com o solo durante a recreação e com animais sem as devidas precauções, e por não possuírem imunidade totalmente eficiente para o controle das infecções, ampliando assim, os riscos de infecção (PINHEIRO et al., 2007; MAGALHÃES et al., 2013). Isso provavelmente se deve à aglomeração e ao contato com outras pessoas, o que predispõem à transmissão de parasitas intestinais via contato direto.

Considerando os pontos e fatores mencionados acima implicados na contaminação de crianças usuárias de creches por parasitas intestinais, é importante destacar a variabilidade de cada região, o que demonstra a necessidade de estudos em regiões ainda não avaliadas. Para Antunes e Libardoni (2017), esse contexto potencializa a premissa das parasitoses intestinais ou enteroparasitoses como responsáveis por altos índices de morbidade, principalmente em regiões onde o crescimento populacional não é acompanhado da melhoria das condições de vida da população. Apesar de grande morbidade a investigação parasitológica tem sido amplamente negligenciada.

Devido aos malefícios que os efeitos das parasitoses intestinais exercem sobre a saúde dos indivíduos, principalmente das crianças, é de suma importância a realização do levantamento das principais parasitoses no município de Macapá, gerando informações epidemiológicas locais sobre o assunto, como também é importante a construção de estratégias de prevenção e controle das infecções parasitárias, melhorando a qualidade de vida da população.

Tendo em vista a escassez de trabalhos que avaliem esta temática, especialmente em creches da cidade de Macapá-Amapá, e dentro desta perspectiva, o presente estudo buscou verificar a frequência de parasitoses intestinais em crianças de duas creches de Macapá (pública e particular) estado do Amapá, Brasil, bem como os aspectos socioeconômicos, higiênico-sanitários e fatores materno-infantil relacionados à presença de parasitose nas crianças das creches.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado em duas creches de Macapá estado do Amapá, sendo coletado 174 amostras fecais de crianças na faixa etária de 2 a 5 anos que frequentam duas creches distintas (zona norte e zona sul) da cidade que denominamos de: instituição pública (A), sendo coletadas 129 amostras e instituição particular (B), sendo coletadas 45 amostras fecais.

O Estado do Amapá está localizado na região Norte do país e tem como capital a Cidade de Macapá, atualmente o Estado possui 16 municípios. De acordo com dados do IBGE (2015) sua população estimada está em torno de 766.679 habitantes para o ano de 2015. Possui uma área total de 142.828,520 km<sup>2</sup>, sendo uma média de 4,69 km<sup>2</sup> por habitante. O rendimento médio per capita de seus habitantes no ano de 2014 era de 753 reais por domicílio (IBGE, 2017).

O município de Macapá possui diversas creches (pública e particular) comunitárias e dentre estas, duas concordaram com a realização do estudo. Cada uma destas creches acolhe cerca de 60 crianças, com faixa etária entre seis meses a cinco anos, sendo que uma está localizada na região central (zona Sul da cidade - Creche pública A) e outra na região periférica do município (Zona Norte da cidade - Creche particular B).

Foram incluídas no estudo todas as crianças, com idade entre seis dois a cinco anos, de ambos os sexos, cujos pais ou responsáveis concordaram com a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O acesso às creches foi mediado pela direção, sendo que todas as entrevistas foram conduzidas por profissionais da área da saúde utilizados instrumentos de coleta de dados validados, baseados em pesquisas similares. Todas as atividades desenvolvidas neste trabalho foram fundamentadas e respaldadas pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 2012.

Para analisar as condições higiênico-sanitárias das creches foi elaborado um roteiro estruturado de observação, tendo como base informações de inspeção sanitária em creches desenvolvido por Silva e Matté (2009). Dentre os itens contidos no roteiro, foram selecionados neste estudo aqueles que tinham relação com as condições higiênico-sanitárias das instituições, como: forma de abastecimento de água, presença de rede de esgoto, presença de instalações sanitárias para as crianças, existência de refeitório com locais separados para recepção, lavagem e preparo das mamadeiras, esterilização e distribuição de materiais, forma de condicionamento do lixo e cuidados no manuseio dos alimentos.

A observação foi realizada por um único pesquisador, em cinco dias diferentes e aleatórios. No preenchimento do roteiro, o pesquisador classificou os itens como adequados ou inadequados. Na análise final, o item foi considerado adequado quando obtinha essa avaliação por, no mínimo, duas vezes. Os dados sócio-epidemiológicos foram obtidos através de um questionário encaminhado aos pais

das crianças participantes. Foram investigados como fatores de risco associados às enteroparasitoses: o nível socioeconômico familiar (núcleo familiar, número de cômodos, com quem a criança mora, escolaridade da mãe, idade da mãe, estado civil da mãe, número de filhos, renda familiar e se recebe bolsa família).

Adicionalmente foram investigados as condições higiênicas-sanitárias das moradias e da família (abastecimento de água, água de consumo, destinação do lixo, consumo de verduras cruas, água usada na higienização de frutas e/ou verduras, habito de andar descalço, presença de animais no domicílio, atividade de lazer, realização de exames de rotina), as características da mãe e das crianças (tempo de gestação, peso ao nascer, tempo amamentação, tipo de leite utilizado, mamadeira, chupeta, realização de exames de rotina e exame de fezes), além das características das crianças como presença de parasitos, sexo e faixa etária.

Para verificar a presença de parasitas intestinais, foram coletadas três amostras de fezes de cada criança. As coletas das amostras de fezes foram feitas nas creches, pelas monitoras responsáveis pelas crianças, durante o mês de março a junho de 2017. As amostras coletadas foram armazenadas em dois recipientes distintos, sendo um contendo uma solução conservante de Merthiolate, Iodo e Formol (MIF) e outro frasco sem conservante. Os coletores foram devidamente etiquetados, identificados e transportados ao Laboratório de Estudos Morfofuncionais e Parasitários (LEMP) da Universidade Federal do Amapá - UNIFAP, Macapá, Amapá, Brasil. Para cada amostra fecal, três lâminas foram examinadas para sanar possibilidades de um resultado falso negativo na detecção dos parasitas intestinais sendo realizados os métodos direto a fresco e de Hoffman descritos posteriormente.

### - Exame Direto a Fresco

O exame Direto a Fresco é um procedimento simples e eficiente para o estudo das fezes, permitindo o diagnóstico dos protozoários (trofozoítas e cistos) e dos helmintos (ovos, larvas e pequenos adultos). As preparações a fresco são obtidas diretamente da amostra biológica (fezes) e requer o mínimo de material 2 miligrama (mg) para cada método de exame. No exame a fresco, coloca-se uma gota de soro fisiológico (salina) sobre uma lâmina e dilui com um palito, uma pequena porção de fezes, de modo que fique homogêneo e transparente (FERREIRA, 2012). No exame direto sob coloração de Lugol, o exame é preparado de modo semelhante ao anterior substituindo-se o soro fisiológico pela solução de Lugol, cobrindo-se com uma lamínula examinando a amostra biológica através de microscópio óptico, os esfregaços deveram ser sistemática e completamente examinadas através da objetiva do microscópio de pequeno aumento (10x) e com pequena intensidade de luz, a confirmação dos parasitas deve ser realizado com a objetiva de grande aumento (40x), sendo confeccionadas três lâminas para análise (FERREIRA, 2012).

### - Método de Hoffman, Pons e Janer (HPJ)

Para a pesquisa de elementos parasitários nas fezes, a técnica de Lutz, também conhecida como técnica de Hoffman; Pons e Janer é amplamente utilizada. Possui vantagens como um amplo espectro de utilização e baixo custo, sendo (algumas vezes) a única técnica adotada em laboratórios com poucos recursos (DE CARLI, 2011). Neste método, uma pequena porção das fezes é homogeneizada com água e transferida por filtração em gaze dobrada para um cálice de sedimentação. Após a filtração, o cálice é completado com água até próximo à borda superior e o conteúdo novamente homogeneizado com bastão de vidro. O material é deixado em repouso no cálice de sedimentação por no mínimo 2 horas. Após este tempo, uma pequena alíquota do sedimento da amostra no fundo do cálice é retirada, depositada sobre lâmina de microscopia e coberta com lamínula. Em seguida, a lâmina contendo o material fecal é submetida à análise microscópica por dois investigadores com experiência na identificação, utilizando microscopia óptica (Nikon, Japão) com ampliações de 100X e 400X.

Os laudos contendo os resultados das análises parasitológicas de fezes foram encaminhadas as respectivas creches, sendo agendado um dia para sua entrega para os pais e/ou responsáveis legais das crianças e, juntamente, recebessem as orientações médicas para o tratamento nos casos de resultados positivos para parasitos. Os dados obtidos foram armazenados em um programa de banco de dados da Microsoft Office Access 2016 e analisados utilizando o software BioEstat 5.0. Os resultados obtidos foram organizados em tabelas de contingência 2x2 relacionando a prevalência global de indivíduos parasitados, sexo e faixa etária. Os valores foram avaliados pela estatística descritiva, sendo utilizado as frequências absolutas e relativas (%) das variáveis de maior relevância para a construção de tabelas. Para avaliar a relação entre os dados obtidos, foi realizado o teste  $\chi^2$ -(qui-quadrado), sendo considerados significativos os valores de  $p \leq 0,05$ .

## 3 | RESULTADOS

Foram avaliadas 174 crianças de maneira global (creche A e B), sendo 87 meninas e 87 meninos. Ao dividirmos por creche 129 crianças representaram a creche (A), tendo uma positividade de 100% das amostras analisadas (129/129) com 52,8% (68/129) para as meninas e 47,2% (61/129) para os meninos. Para a creche (B), 60% (27/45) foram positivas, sendo para as meninas 20% (9/45) e para os meninos 40% (18/45). Na creche (B) 40% (18/45) foram ausentes para parasitas intestinais, sendo nas meninas 22,2% (10/45) e meninos 17,8% (8/45). Com relação as faixas etárias de maneira global (creche A e B), foram de 2 a 3 anos 46% (80/174) e de 4 a 5 anos 54%

(94/174) (Tabela 1).

Variável	Feminino		Masculino		Global	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
<b>Presença de parasitas</b>						
Sim	77	88,5	79	90,8	156	89,7
Não	10	11,5	8	9,2	18	10,3
<b>Presença de parasitas na Creche</b>						
Creche (A)	68	52,8	61	47,2	129	100
Creche (B)	9	20	18	40	27	60
Ausência de parasitas na Creche (B)	10	22,2	8	17,8	18	40
<b>Faixa etária</b>						
2 a 3 anos	32	36,8	48	55,1	80	46
4 a 5 anos	55	63,2	39	44,9	94	54

Tabela 1 - Descrição amostral por sexo conforme a presença de parasitas intestinais, Creche (A) e (B) e faixa etária

Fonte: Instrumento de Coleta de Dados da Pesquisa

Não foi encontrada relação significativa entre a presença de parasitas intestinais e o sexo, ou a idade das crianças avaliadas. Adicionalmente, a creche (A) apresentou uma prevalência de enteroparasitoses de 100% quando analisadas as creches separadamente. Sendo assim, os resultados foram analisados considerando como amostra do estudo o grupo de crianças pertencentes às duas creches (Tabela 1).

A prevalência de enteroparasitoses de maneira global (creche A e B), foi de 89,7% (156/174), sendo observado uma prevalência global da creche (A) de 82,7% (129/156) para protozoários, sendo a *Giardia intestinalis* com 34,7% (54/156). Para os helmintos a prevalência global da creche (A) foi de 44,8% (70/156), sendo o *Ascaris lumbricoides* foi o mais prevalente 23,7% (37/156). Para creche (B) foi observado prevalência global de 17,3% (27/156), sendo observado apenas protozoários comensais como *E. coli* 10,9% (17/156) e *E. nana* 6,4% (10/156). Quanto a modalidade de parasitismo todas as crianças da creche (A) foram positivas para um ou mais parasitos intestinais (Infecções mistas de protozoários e helmintos) 82,7% (129/156), sendo associação de *G. intestinalis* e *A. lumbricoides* mais prevalentes 16,7% (26/156). Para a creche (B) 3,8% (6/156) foi monoparasitados e 13,5% (21/156) foi poliparasitados, sendo os protozoários comensais *E. coli* e *E. nana* os únicos presentes (Tabela 2).

Creches (A) e (B)	Parasitados (n)	Frequências (%)
<b>Creche (A) - Protozoários</b>	<b>129</b>	<b>82,7</b>
<i>Giardia intestinalis</i>	54	34,7
<i>Entamoeba coli</i>	35	22,4
<i>Endolimax nana</i>	24	15,4
<i>Entamoeba histolytica</i> / <i>E. dispar</i>	16	10,2
<b>Creche (A) - Helmintos</b>	<b>70</b>	<b>44,8</b>

<i>Ascaris lumbricoides</i>	37	23,7
<i>Trichiuris trichiura</i>	17	10,9
<i>Hymenolepis nana</i>	9	5,7
<i>Enterobius vermicularis</i>	7	4,5
<b>Creche (B) - Protozoários</b>	<b>27</b>	<b>17,3</b>
<i>Entamoeba coli</i>	17	10,9
<i>Endolimax nana</i>	10	6,4
<b>Modalidade de parasitismo</b>		
Creche (A) - Poliparasitismo	<b>129</b>	<b>82,7</b>
Creche (B) - Monoparasitismo	<b>6</b>	<b>3,8</b>
Creche (B) - Poliparasitismo	<b>21</b>	<b>13,5</b>
<b>Creche (A) - Poliparasitismo</b>	<b>91</b>	<b>58,3</b>
<i>E. histolytica/E. díspar + Giardia intestinalis</i>	8	5,1
<i>E. coli+E. nana+ E. histolytica/E. díspar</i>	5	3,2
<i>E. coli+E. histolytica/E. díspar</i>	3	2
<i>Giardia intestinalis+ E. coli</i>	10	6,4
<i>E. coli+E. nana+ Giardia intestinalis</i>	10	6,4
<i>E. coli+E. nana</i>	7	4,4
<i>E. nana+A. lumbricoides+ Hymenolepis nana</i>	1	0,6
<i>E. nana+ Enterobius vermicularis+ Hymenolepis nana</i>	1	0,6
<i>Giardia intestinalis+ A. lumbricoides</i>	26	16,7
<i>A. lumbricoides+ Trichiuris trichiura</i>	10	6,4
<i>Trichiuris trichiura+ Hymenolepis nana</i>	4	2,5
<i>Trichiuris trichiura+ Enterobius vermicularis</i>	3	2
<i>Hymenolepis nana+ Enterobius vermicularis</i>	3	2
<b>Creche (B) - Monoparasitismo</b>	<b>6</b>	<b>3,8</b>
<i>Endolimax nana</i>	4	2,6
<i>Entamoeba coli</i>	2	1,2
<b>Creche (B) - Poliparasitismo</b>	<b>21</b>	<b>13,4</b>
<i>E. coli+E nana</i>	21	13,4
<b>Positivo Creches (A) e (B)</b>	<b>156</b>	<b>89,7</b>
<b>Negativo Creches (A) e (B)</b>	<b>18</b>	<b>10,3</b>

Tabela 2 - Caracterização de Helminthos e Protozoários nas creches analisadas.

Fonte: Instrumento de Coleta de Dados da Pesquisa

Dentre os fatores avaliados, as variáveis que apresentaram significância estatística com a presença de infecção por parasitas intestinais foram para número de cômodos ( $p=0.0017$ ), Escolaridade da mãe, a maior parte das mães das crianças parasitadas não concluiu o ensino médio ( $p<0,0001$ ), Idade da mãe com menos de 20 anos ( $p=0.0004$ ), número de filhos ( $p=0.0004$ ), Renda familiar ( $p=0.0004$ ), que recebe bolsa família ( $p=0.0050$ ), consumo de verduras cruas ( $p=0.0050$ ), água usada na higienização de frutas e/ou verduras da torneira sem tratamento ( $p=0.0001$ ) e Atividade de Lazer ( $p=0,0216$ ). Os demais fatores relacionados aos aspectos socioeconômicos

e higiênico-sanitários não apresentaram relação com a presença de enteroparasitoses (Tabela 3).

Variáveis	Parasitárias		Não parasitárias		Total (n)	P-valor
	(n)	(%)	(n)	(%)		
<b>Núcleo familiar</b>						
≤ 3	54	91,5	5	8,5	59	<b>0,5618</b>
≥ 4	102	88,7	13	11,3	115	
<b>Número de cômodos</b>						
≤ 3	138	92,7	11	7,3	149	<b>0,0017</b>
≥ 4	18	72	7	28	25	
<b>Com quem a criança mora</b>						
Apenas com a mãe	88	91,6	8	8,4	96	<b>0,0965</b>
Com a mãe e com o pai	52	91,2	5	8,8	57	
Sem nenhum dos pais	16	76,1	5	23,9	21	
<b>Escolaridade da mãe</b>						
Ensino fundamental Incompleto	53	100	0	0	53	<b>&lt;0,0001</b>
Ensino fundamental Completo	61	100	0	0	61	
Ensino médio Incompleto	17	77,2	5	22,8	22	
Ensino médio Completo	25	65,7	13	34,2	38	
<b>Idade da mãe</b>						
Menos que 20 anos	94	96,9	3	3,1	97	<b>0,0004</b>
De 20 a 25 anos	22	75,9	7	24,1	29	
De 25 a 30 anos	28	77,7	8	22,3	36	
Acima de 30 anos	12	100	0	0	12	
<b>Estado civil da mãe</b>						
Solteira	88	91,6	8	8,4	96	<b>0,2962</b>
Casada/União estável	52	89,7	6	10,3	58	
Separada/Divorciada	16	80	4	20	20	
<b>Número de filhos</b>						
Um	78	92,9	6	7,1	84	<b>0,0004</b>
Dois	62	93,9	4	6,1	66	
Três ou mais	16	66,7	8	33,3	24	
<b>Renda familiar</b>						
≤ 1 salário mínimo	132	93,7	9	6,3	141	<b>0,0004</b>
≥ 2 salário mínimo	24	72,7	9	27,3	33	
<b>Recebe bolsa família</b>						
Sim	89	95,7	4	4,3	93	<b>0,0050</b>
Não	67	82,8	14	17,2	81	
<b>Abastecimento de água</b>						
Rede pública	93	92	8	8	101	<b>0,2168</b>
Poço ou cisterna	63	86,3	10	13,7	73	
<b>Água de consumo</b>						
Filtrada/Fervida	51	94,4	3	5,6	54	<b>0,1235</b>
Água da torneira/sem tratamento	86	89,6	10	10,4	96	

Mineral	19	79,2	5	20,8	24	
<b>Destinação do lixo</b>						
Recolhido	151	90,4	16	9,6	167	<b>0,2540</b>
Queimado	2	66,7	1	33,3	3	
Enterrado	3	75	1	25	4	
<b>Consumo de verduras cruas</b>						
Sim	118	93,7	8	6,3	126	<b>0.0050</b>
Não	38	79,2	10	20,8	48	
<b>Água usada na higienização de frutas e/ou verduras</b>						
Água da torneira	104	93,7	7	6,3	111	<b>0.0001</b>
Água tratada com hipoclorito	8	66,7	4	33,3	12	
Água filtrada/fervida	5	55,6	4	44,4	9	
Sem higienização	39	92,9	3	7,1	42	
<b>Habito de andar descalço</b>						
Sim	94	93,1	7	6,9	101	<b>0,0820</b>
Não	62	84,9	11	15,1	73	
<b>Presença de animais no domicílio</b>						
Sim	124	90,6	13	9,4	137	<b>0,4757</b>
Não	32	86,5	5	13,5	37	
<b>Atividade de Lazer</b>						
Brincar em Praça Pública	48	88,9	6	11,1	54	<b>0,0216</b>
Brincar no chão da casa	22	75,9	7	24,1	29	
Brincar na Areia	12	85,7	2	14,3	14	
Associação de Todas as Atividades	74	96,1	3	3,9	77	
<b>Realização de Exames de Rotina</b>						
Periodicamente	22	88	3	12	25	<b>0,7690</b>
Difícilmente	134	89,9	15	10,1	149	

Tabela 3 - Aspectos socioeconômicos e higiênico-sanitários relatados aos pais e/ou responsáveis das crianças que participaram do estudo.

Fonte: Instrumento de Coleta de Dados da Pesquisa

Com relação aos fatores materno-infantil relacionados à presença de parasitose das crianças das creches analisadas. As variáveis que apresentaram significância estatística com a presença de infecção por parasitas intestinais foram para Tempo amamentação ( $p < 0,0001$ ) e realização de exames de rotina no momento que está doente ( $p < 0,0001$ ). Os demais fatores relacionados aos aspectos materno-infantil não apresentaram relação com a presença de enteroparasitoses (Tabela 4).

Variáveis	Parasitárias		Não parasitárias		Total (n)	P-valor (%)
	(n)	(%)	(n)	(%)		
<b>Tempo de gestação</b>						
Inferior a 37 semanas	53	86,9	8	13,1	61	<b>0,3781</b>
Igual ou superior a 37 semanas	103	91,1	10	8,9	113	
<b>Peso ao nascer</b>						

Abaixo do peso	38	84,4	7	15,6	45	<b>0,2877</b>
Adequado	69	89,7	8	10,3	77	
Acima do peso	49	94,2	3	5,8	52	
<b>Tempo amamentação</b>						
Não amamentou	96	98	2	2	98	<b>&lt;0,0001</b>
Inferior a 6 meses	38	95	2	5	40	
Por pelo menos 6 meses ou mais	22	61,1	14	38,9	36	
<b>Tipo de Leite utilizado</b>						
Leite em pó tipo NAN	96	88,9	12	11,1	108	<b>0,6711</b>
Leite de vaca	60	90,9	6	9,1	66	
<b>Mamadeira</b>						
Usa	78	92,9	6	7,1	84	<b>0,0977</b>
Já usou	66	89,1	8	10,9	74	
Nunca usou	12	75	4	25	16	
<b>Chupeta</b>						
Usa	82	92,1	7	7,9	89	<b>0,4032</b>
Já usou	66	88	9	12	75	
Nunca usou	8	80	2	20	10	
<b>Realização de exames de rotina</b>						
Sim	22	66,7	11	33,3	33	<b>&lt;0,0001</b>
Somente quando está doente	87	92,6	7	7,4	94	
Não	47	100	0	0	47	
<b>Exame de fezes</b>						
Já realizou	143		18		161	<b>0,2029</b>
Nunca realizou	13		0		13	

Tabela 4 - Fatores materno-infantil relacionados à presença de parasitose das crianças das creches analisadas.

Fonte: Instrumento de Coleta de Dados da Pesquisa

## 4 | DISCUSSÃO

Neste estudo, a prevalência de infecção por parasitas intestinais foi muito elevada, similar a diversos estudos realizados em outras regiões brasileiras, com crianças na mesma faixa etária e com procedimentos metodológicos semelhante (FERREIRA; ANDRADE, 2005; GURGEL et al., 2005; MASCARINI; DONALÍSIO-CORDEIRO, 2007). Esses resultados fortalece a premissa descrita na literatura que crianças usuárias de creches apresentam maiores predisposições para o desenvolvimento de infecções por enteroparasitas (GURGEL et al., 2005), é possível que essa elevada prevalência encontrada em nosso estudo esteja relacionada com as condições higiênico-sanitárias observadas nas creches, bem como as condições de saneamento inadequadas relatadas nas residências das crianças.

Esse contexto destaca as enteroparasitoses como problema de saúde pública

dependente de múltiplos fatores que colaboram para diminuição ou aumento de sua prevalência em uma cidade, região ou país, tendo como questão-chave o saneamento básico (ANTUNES; LIBARDONI, 2017). A grande concentração de crianças nas creches torna estes locais potenciais fontes de infecções parasitárias. Dentre as creches observadas, a prevalência global (creche A e B) de enteroparasitas foi de 89,7% (156/ 174), sendo observado na creche (A) 82,7% (129/156), tendo a *Giardia intestinalis* 34,7% (54/156) como protozoário mais prevalente. Adicionalmente a creche (A) obteve uma prevalência para helmintos de 44,8% (70/156), sendo o *Ascaris lumbricoides* o helminto mais prevalente 23,7% (37/156).

Diversos estudos realizados no Brasil também apontam a giardíase como a principal enteroparasitose observada em crianças (CARVALHO; CARVALHO; MASCARINI, 2006; BISCEGLI et al., 2009; TEIXEIRA; HELLER; BARRETO, 2007). A infecção por *Giardia intestinalis* ocorre mais frequentemente através da ingestão de cistos, contidos em água e alimentos contaminados, através de pessoa para pessoa, veiculados por vetores ou ainda através do contato com animais infectados (TEIXEIRA; HELLER; BARRETO, 2007). Essas formas de transmissão facilitam a disseminação da giardíase, especialmente em locais com aglomeração de pessoas, como é o caso das creches.

Segundo Ojho et al (2014) e Viana et al (2017), a infecção por *Giardia intestinalis* demonstra fatores como: falta de hábitos higiênicos, inexistência do hábito de realizar qualquer tipo de tratamento da água antes de seu consumo, baixa renda familiar e baixos níveis de escolaridade. Além disso, existe a possibilidade de contaminação de animais portadores de *Giardia*, como os cães e gatos, ocorrendo aí uma eventual infecção zoonótica. Vale ressaltar que, entre os protozoários, este é o que permanece viável por mais tempo no ambiente e resiste à cloração usual de água (ANDRADE et al., 2010), desempenhando assim um papel importante na dinâmica da transmissão da doença.

Adicionalmente, a diversidade de parasitas encontrados e suas frequências sugerem que a distribuição geográfica dos parasitas depende de múltiplos fatores favoráveis ao desenvolvimento das fases de ciclos parasitários (BRANDELLI et al., 2012). O parasitismo pelos geo-helmintos é mais prevalentes devido à resistência aos fatores climáticos do meio ambiente e diretamente proporcional a resistência de seus ovos, que igualmente resistem as condições ambientais adversas como climas quentes e umidade adequada essenciais para a eclosão de ovos ou embrionamento dos geo-helmintos no ambiente ou no desenvolvimento de larvas (HOLANDA; VASCONCELOS, 2015). Esse estudo evidenciou o *Ascaris lumbricoides* como o helminto mais prevalente para Creche (A).

De fato, o *A. lumbricoides* é um dos helmintos mais prevalentes e que apresenta uma amplitude de infectividade, distribuído em maior intensidade em regiões menos desenvolvidas, devido às condições sanitárias insatisfatórias ((ANTUNES; LIBARDONI, 2017). Essas condições, associado aos ambientes físicos destinados

as creches inadequadas, e muitas vezes com organização precária, com poucos monitores e conglomerado entre as crianças, gera um ambiente propício e favorável aos geo-helminhos.

Para creche (B) foi observado prevalência global de 17,3% (27/156), sendo observado apenas protozoários comensais como *E. coli* 10,9% (17/156) e *E. nana* 6,4% (10/156). A alta frequência de protozoários comensais embora incapaz de produzir formas patogênicas, é um importante indicador de contaminação, visto que em geral, esses agentes compartilham formas similares de transmissão por outros protozoários parasitas, especialmente quando se considera um protozoário de transmissão habitual (REIS; CARNEIRO, 2007; LOPES et al., 2010).

Neste estudo não foi observada diferença significativa na prevalência de enteroparasitoses entre os gêneros. Na faixa etária analisada de 2 a 5 anos de idade, meninos e meninas apresentam poucas diferenças, o que sugere que crianças de ambos os sexos, nesta faixa etária, apresentam o mesmo nível de exposição (FONSECA et al., 2018). Essa fase, devido, principalmente, aos hábitos higiênicos precários das crianças, à ausência de imunidade às infecções e reinfecções e à dependência de cuidados alheios, favorece para que essa faixa etária ocorra uma maior prevalência de enteroparasitoses.

A criança nessa faixa etária tem uma maior infestação parasitaria, pois o contato íntimo entre si é maior, favorecendo a transmissão pelo contato direto e pelo hábito frequente de brincar no chão e levar a mão a boca (SEEFELD; PLETSCHE, 2013). Sendo assim, é de fundamental importância o conhecimento dos pais acerca das formas de contaminação e dos riscos das infecções por parasitas intestinais, contribuindo para o cuidado dos pais com as crianças, minimizando os riscos de contaminação por enteroparasitas (FONSECA et al., 2018).

Dentre os fatores socioeconômicos, higiênico-sanitários e materno-infantil, as variáveis que apresentaram relação significativa com a presença de parasitas intestinais nas crianças analisadas foram: número de cômodos ( $p=0.0017$ ), escolaridade da mãe ( $p<0,0001$ ), Idade da mãe ( $p=0.0004$ ), número de filhos ( $p=0.0004$ ), renda familiar ( $p=0.0004$ ), que recebe bolsa família ( $p=0.0050$ ), consumo de verduras cruas ( $p=0.0050$ ), água usada na higienização de frutas e/ou verduras da torneira sem tratamento ( $p=0.0001$ ), Atividade de Lazer ( $p=0,0216$ ), Tempo de amamentação ( $p<0,0001$ ) e realização de exames de rotina no momento da doença ( $p<0,0001$ ). Os demais fatores analisados não apresentaram relação com a presença de parasitoses. Essas variáveis enfatizam a multiplicidade de fatores na aquisição de enteroparasitas nas creches analisadas.

Uma característica materna que mostrou relação significativa com a presença de parasitismo intestinal nas crianças foi a escolaridade materna. Crianças filhas de mães com menor escolaridade apresentaram maior prevalência de enteroparasitoses quando comparadas às crianças filhas de mães de maior escolaridade. Outros trabalhos na literatura também apresentaram esta relação entre escolaridade dos pais e presença

de parasitas intestinais em crianças (CARVALHO; CARVALHO; MASCARINI, 2006; MASCARINI; DONALÍSIO-CORDEIRO, 2007; FONSECA et al., 2010; FONSECA et al., 2018). O que reforça a importância da instrução dos pais na prevenção das contaminações enteroparasitárias.

A escolaridade elevada dos pais tem favorecido a disseminação de hábitos e práticas fundamentais para o desenvolvimento das crianças, como é o caso do aleitamento materno. A importância do aleitamento materno é comprovada por diversos estudos científicos (NEWBURG; WALKER, 2007; TOMA; REA, 2008). Dentre os vários benefícios do aleitamento materno podemos destacar a redução dos riscos de infecções bacterianas e virais (SANTOS ANTUNES et al., 2008). Em nosso estudo foi observado que crianças que receberam amamentação materna por mais de seis meses tiveram uma menor prevalência de infecções parasitárias.

Ao observar as características socioeconômicas e higiênico-sanitárias do estudo, as variáveis significativas para presença de parasitismo intestinal, se expressou nos hábitos higiênicos da população estudada. Sendo a água usada na higienização de frutas e/ou verduras diretamente da torneira sem tratamento adequado para consumo, além do consumo de verduras cruas possivelmente sem o uso de medidas higiênico-sanitárias efetivas. As atividades de lazer na qual as crianças se expõem através das brincadeiras a contaminação de parasitas intestinal e o hábito rotineiro da não realização de exames de rotina coproparasitológico para monitorar esses agravos.

Esse contexto, complementado pelo modo habitual da disseminação dos protozoários e helmintos, no que se refere a contaminação fecal do solo pela ingestão de cistos de protozoários e ovos de helmintos presentes em alimentos, água ou até mesmo por algum objeto contaminado com fezes (VASCONVELOS *et al.*, 2011; BELLIN; GRAZZIOTIN, 2011). Estes fatores associados às variáveis socioeconômicas da população estudada, principalmente para Creche (A), acabam propiciando a disseminação de ovos, cistos e larvas, sendo a transmissão facilitada pelo aumento do contato de pessoas, pelos ambientes fechados como escolas e creches, pois o grande número de indivíduos presentes nesses ambientes não permite, muitas vezes, obedecer e controlar as normas de higiene e assim, acabam facilitando o desenvolvimento e a disseminação dos ciclos biológicos de vários parasitas.

Em síntese, a permanência de crianças pequenas em creches tem se tornado uma realidade para muitas famílias, e estas instituições tem contribuído muito para o desenvolvimento das crianças, tanto em seus aspectos físico, psicológico, intelectual, como também social (FONSECA et al., 2018). Esse contato frequente com outras crianças e adultos, promove as crianças usuárias de creches uma exposição aos agentes infecciosos, ficando mais suscetíveis às doenças, inclusive às parasitoses intestinais.

Devido ao fato deste estudo apresentar limitações relacionadas à sensibilidade do método de diagnóstico, a possibilidade de erros relativos ao instrumento utilizado na obtenção dos dados sociodemográficos e familiares, bem como ao tamanho da

população amostrada, sugere-se que outros estudos analisem também a relação entre tempo gestacional e a presença de enteroparasitas em crianças, para que a mesma possa ser confirmada.

O presente estudo tem algumas limitações, o desenho transversal é propenso a vieses e confusões relacionadas à sensibilidade do método de diagnóstico, a possibilidade de erros relativos ao instrumento utilizado na obtenção dos dados sociodemográficos e familiares, bem como ao tamanho da população amostrada, sugere-se que outros estudos analisem essa relação socioeconômicos, higiênico-sanitários e materno-infantil relacionados à presença de parasitoses.

## 5 | CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, verificou-se uma positividade de enteroparasitas para creche (A) de 100% e 60% para creche (B). Os agentes etiológicos mais frequentes para creche (A) foram: *Giardia lamblia* 41,9% para protozoários e *Ascaris lumbricoides* 28,6% para helmintos. Para creche (B) não houve nenhuma criança parasitada por helmintos, sendo 60% de positividade para amebas comensais. Indicadores do nível sócio-econômico, escolaridade e de saneamento, foram os determinantes das parasitoses intestinais, sendo as maiores frequências entre as crianças de baixa renda e que tinham pais com nível de escolaridade mais baixo. Na creche (A), o padrão sócio-econômico baixo, influenciou na elevada positividade das crianças.

É importante frisar que as características familiares e das crianças apresentaram associação significativa com a presença de infecção por enteroparasitas. Como as crianças na idade amostrada ainda não exibem consciência das formas e dos riscos de contaminação pelas parasitoses, potencializa o papel dos pais neste cuidado é de fundamental importância. Sendo assim, para que haja um controle mais efetivo das enteroparasitoses, a conscientização dos pais acerca dessas doenças é uma estratégia de prevenção a ser adotada. Para isso, verifica-se a necessidade de ampliação de programas que visem à conscientização dos pais acerca desses agravos. Possibilitando assim, acompanhar a efetividade das estratégias utilizadas para redução dessa patologia dentro de casa e das creches.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, E.C.; et al. **Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos.** Rev APS. v. 13, p. 231-40, 2010.

ANTUNES, A.S; LIBARDONI, K.S.B. **Prevalência de Enteroparasitoses em Crianças de Creches do Município de Santo Ângelo, RS.** Revista Contexto & Saúde. v. 17, n. 32, 2017.

- BISCEGLI, T.S.; et al. **Estado nutricional e prevalência de enteroparasitoses em crianças matriculadas em creche.** Rev Paul Pediatr. v. 27, n. 3, p. 289-95, 2009.
- BRANDELLI, C.L.; et al. **Parasitismo intestinal e fatores socioambientais entre índios Mbyá-Guarani, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.** Rev Inst Med Trop. v. 54, p. 119-22, 2012.
- CARVALHO, T.B.D.; CARVALHO, L.R.D.; MASCARINI, L.M. **Occurrence of enteroparasites in day care centers in Botucatu (São Paulo State, Brazil) with emphasis on Cryptosporidium sp., Giardia duodenalis and Enterobius vermicularis.** Rev Inst Med Trop São Paulo. v. 48, n. 5, p. 269-73, 2006.
- DE CARLI, G. A. **Diagnóstico laboratorial das parasitoses humanas, métodos e técnicas.** Rio de Janeiro: Medsi. 2011.
- FONSECA, T.C. et al. **Fatores associados às enteroparasitoses em crianças usuárias de creches comunitárias.** Ciência&Saúde, v. 11, n. 1, p. 33-40, 2018.
- GAMBOA, M.I.; GIAMBELLUCA, L.A.; NAVONE, G.T. **Spatial distribution of intestinal parasites in the City of La Plata, Argentina.** Medicina. v. 74, n. 5, p. 363-70, 2013.
- FERREIRA, G.R.; ANDRADE, C.F.S. **Alguns aspectos socioeconômicos relacionados a parasitoses intestinais e avaliação de uma intervenção educativa em escolares de Estiva Gerbi, SP.** Rev Soc Bras Med Trop. v. 38, n. 5, p. 402-5, 2005.
- FERREIRA, M. U. **Parasitologia Contemporânea.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- FONSECA, E.O.L.; et al. **Prevalence and factors associated with geohelminth infections in children living in municipalities with low HDI in North and Northeast Brazil.** Cad Saude Publica, v. 26, n. 1, p. 143-52, 2010.
- GURGEL, R.Q. et al. **Creche: ambiente expositor ou protetor nas infestações por parasitas intestinais em Aracaju, SE.** Rev Soc Bras Med Trop. v. 38, n. 3, p. 267-9, 2005.
- HOLANDA, T.B.; VASCONCELOS, M.C. **Geo-helminthos: análise e sua relação com o saneamento - uma revisão integrativa.** Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Medica e da saúde. V.11, n. 20, p.1, 2015.
- IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estados. Amapá.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ap>>. Acesso em: 25 de novembro de 2017.
- LOPES, L.M. et al. **Ocorrência de parasitas em crianças da comunidade da Vila Inglesa, em São Paulo, SP, Brasil.** Rev Inst Adolfo Lutz. v. 69, p. 252-4, 2010.
- MACCHIONI, F.; et al. **Dramatic decrease in prevalence of soil-transmitted helminths and new insights into intestinal protozoa in children living in the Chaco region, Bolivia.** Am J Trop Med Hyg. v. 92 n. 4, p. 794-6, 2015.
- MAGALHÃES, R. de F.; et al. **Ocorrência de enteroparasitoses em crianças de creches na região do Vale do Aço – MG, Brasil.** UNOPAR Científica. v. 15, n. 3, p. 187-191, 2013.
- MASCARINI, L.L.; DONALÍSIO-CORDEIRO, M.R. **Helminthíases em crianças institucionalizadas em creches no município de Botucatu/SP, Brasil.** Rev Patol Trop. v. 36, 2, p. 149-58, 2007.
- MELO, E.M; FERAZ, F.N; ALEIXO, D.L. **Importância do estudo da prevalência de parasitos intestinais de crianças em idade escolar.** Revista de Saúde e Biologia. v.5, n.1, p.43-47, 2010.

- NEWBURG, D.S., WALKER, W.A. **Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk.** *Pediatr Res.* v. 61, n. 1, p. 2-8, 2007.
- OJHA, S.C. et al. **Geohelminths: public health significance.** *J Infect Dev Ctries.* v. 15, n. 8(1), p. 5-16, 2014.
- ORO, D.; et al. **Prevalência de parasitas intestinais em crianças de Descanso, Santa Catarina, Brasil.** *Unoesc & Ciência,* v. 1, p. 151-155, 2011.
- PINHEIRO, O, R. et al. **Ocorrência de parasitos intestinais entre crianças do pré-escolar de duas escolas em Vassouras, RJ.** *Revista Bras. Farm.* v.88, n.2, p. 98-99, 2007.
- REIS, R.M.; CARNEIRO, L.C. **Indicador higiênico-parasitário em manipuladores de alimentos em Morrinhos, GO.** *Rev Estudos Biol.* v. 29, p. 313-7, 2007.
- REUTER, C.P. et al. **Frequência de parasitoses intestinais: um estudo com crianças de uma creche de Santa Cruz do Sul – RS.** *Cinergis.* v. 16, n. 2, p. 142-147, 2015.
- SANTOS ANTUNES, L.; et al. **Amamentação natural como fonte de prevenção em saúde.** *Ciênc Saúde Colet.* v. 13, n. 1, p. 103-9, 2008.
- SEEFELD, C.; PLETSCHE, M.U. **Ocorrências de parasitoses intestinais em crianças com idade entre 0-9 anos durante o ano de 2006 no município de campo novo (RS Brasil).** *Revista contexto & Saúde,* v.7, n. 13, p.59-65, 2013.
- SILVA, V.A.E.; MATTÉ, M.H. **Inspeção sanitária em creches: uma proposta de roteiro de inspeção.** *Rev Direito Sanit.* v. 10, n. 2, p. 29-63, 2009.
- TEIXEIRA, J.C.; HELLER, L.; BARRETO, M.L. **Giardia duodenalis infection: risk factors for children living in sub-standard settlements in Brazil.** *Cad Saúde Pública.* v. 23, n. 6, p. 1489-93, 2007.
- TOMA, T.S.; REA, M.F. **Benefícios da amamentação para a saúde da mulher e da criança: um ensaio sobre as evidências.** *Cad Saude Publica.* v. 24, p. 235-46, 2008.
- VIANA, M.L. et al. **Parasitoses intestinais e a inter-relação com os aspectos socioeconômicos de indivíduos residentes em um povoado rural (Rosápolis de Parnaíba-PI).** *Scientia Plena.* v. 13, n. 8 2017. doi: 10.14808/sci.plena.2017.086801

## HEMODIALISADOS E INFECÇÃO POR ENTEROPARASIToses

### **Bianca Teshima de Alencar**

Universidade do Estado de Mato-Grosso (UNEMAT), Enfermeira, Mestre em Ciências Ambientais.  
Cáceres-MT

### **Noely Machado Vieira**

Universidade do Estado de Mato-Grosso (UNEMAT), Enfermeira, Especialista em Gestão Estratégica na Área da Saúde

### **Antonio Francisco Malheiros**

Universidade do Estado de Mato-Grosso (UNEMAT), Doutor em Parasitologia.  
Cáceres-MT

**RESUMO:** Entre os grupos susceptíveis a infecções parasitárias encontram-se os pacientes portadores de Doença Renal Crônica (DRC) sob tratamento de hemodiálise, uma vez que estes indivíduos possuem um comprometimento importante do sistema imunológico. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica referente à infecção por enteroparasitas em pacientes hemodialisados. De acordo com a bibliografia analisada verificou-se que os hemodialisados são facilmente acometidos por enteroparasitoses, entre elas as mais prevalentes são o *Cryptosporidium spp.*, *Entamoeba histolytica* e *Entamoeba díspar Blastocystis hominis* sendo a evolução da infecção enteroparasitária

nestes indivíduos de repercussão perigosa, podendo a diminuição e disfunção do sistema imunitário aumentar os efeitos patogênicos da infecção, podem desenvolver quadros clínicos graves. A prevalência de enteroparasitoses nestes indivíduos acarreta ainda para o risco de infecções bacterianas, virais e fúngicas, uma vez que o impacto destas parasitoses, afeta diretamente o estado imunológico e nutricional, deixando o organismo destes indivíduos ainda mais suscetível ao surgimento de outras doenças oportunistas. Enfatizamos para um melhor direcionamento de estratégias que visem rotinas de identificação precoce de parasitas intestinais neste grupo de indivíduos por meio de solicitação de exames coprológicos de rotina nos centros de tratamento de hemodiálise, promovendo assim uma rápida abordagem terapêutica e prevenção de futuras comorbidades acarretadas por tais infecções.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemodiálise, Parasitas Intestinais, Doença Renal Crônica.

**ABSTRACT:** Among the groups susceptible to parasitic infections are patients with chronic renal disease (CKD) on hemodialysis treatment, since these individuals have a significant impairment of the immune system. The objective of this study was to perform a bibliographic review of enteroparasite infection in hemodialysis patients. According to the bibliography analyzed,

it was found that hemodialysis is easily affected by enteroparasitoses, among them the most prevalent are *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* and *Blastocystis hominis* being the evolution of the enteroparasitic infection in these individuals of dangerous repercussion, being the decrease and dysfunction of the immune system to increase the pathogenic effects of the infection, can develop serious clinical pictures. The prevalence of enteroparasitosis in these individuals also leads to the risk of bacterial, viral and fungal infections, since the impact of these parasitoses directly affects the immunological and nutritional status, leaving the body of these individuals even more susceptible to the appearance of other opportunistic diseases. We emphasize for a better targeting of strategies aimed at routines of early identification of intestinal parasites in this group of individuals by requesting routine coprological exams in the hemodialysis treatment centers, thus promoting a rapid therapeutic approach and prevention of future comorbidities caused by such infections.

**KEYWORDS:** Hemodialysis, Intestinal Parasites, Chronic Renal Disease.

## 1 | INTRODUÇÃO

As enteroparasitoses são um preocupante problema de saúde pública, prevalentes em indivíduos com importante comprometimento do sistema imunológico, sendo seu acometimento relacionado diretamente com fatores socioeconômicos, ambientais e de condições de saúde do indivíduo.

Os pacientes portadores da Doença Renal Crônica (DRC), submetidos a um programa de hemodiálise se enquadram no quadro de suscetíveis a infecções parasitológicas uma vez que estes apresentam um comprometimento importante do sistema imunológico, podendo a diminuição e disfunção do sistema imunitário repercutir para aumento dos efeitos dos agentes patogênicos, principalmente dos parasitas intestinais uma vez que a presença destes, esta diretamente, influenciada pela reposta imunitária do hospedeiro, podendo estes desenvolver quadros clínicos graves. (GIL et al., 2013).

Em uma revisão sistemática, Oliveira (2013) afirma que pacientes com DRC submetidos a hemodiálise constituem um grupo facilmente afetados por parasitas oportunistas, devido ao fato que associado a doença surgem fatores como a desnutrição, aliada ao uso de medicamentos imunossupressores que contribuem para a queda da imunidade do paciente. Sendo importante a identificação de parasitismo nestes indivíduos uma vez que estes compõem um grupo crescente da população e que quando acometidos por infecções parasitárias apresentam complicações importantes no organismo, o que acarreta em gastos significativos para o sistema de saúde.

Considerando a preocupante repercussão que a presença de parasitas intestinais possuem em indivíduos com DRC em tratamento de hemodiálise e a fim de se obter um melhor panorama da epidemiologia de enteroparasitoses neste grupo, esta

pesquisa teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica referente à infecção por enteroparasitas em pacientes hemodialisados.

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, com busca em banco de dados da literatura nacional e internacional que abordagem em sua pesquisa a presença de parasitas intestinais em pacientes com DRC em tratamento de hemodiálise.

## 2 | HEMODIALISADOS E INFECÇÃO POR ENTEROPARASITOSE

A doença renal crônica (DRC) é atualmente um grave problema de saúde pública no mundo devido sua alta incidência e alto custo do tratamento (SALGADO FILHO, 2006), que consiste em lesão do parênquima renal e alteração na taxa de filtração glomerular (TGF), esta última possui a importante função no mecanismo de excreção de solutos nocivos, provenientes do metabolismo proteico, que são: uréia e creatinina. (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010). Estando seu acometimento, diretamente relacionada ao agravamento do diabetes mellitus e a da hipertensão arterial, duas patologias altamente prevalentes na população. (SALGADO FILHO, 2006).

A hemodiálise é o tratamento mais utilizado por 91% dos pacientes com DRC com doença renal crônica em estágio terminal (DRET), com indicação de tratamento para substituição renal, (SESSO et al., 2016).

No ano de 2014 aproximadamente 112.004 pacientes estavam em tratamento dialítico, sendo as taxas de prevalência e incidência de 552 e 180 por milhão de pessoa (pmp), sendo observado um aumento destas taxas quando comparadas ao ano de 2011. (SESSO et al., 2016).

Pacientes com DRC, submetidos a um tratamento de hemodiálise (hemodialisados) possuem um importante comprometimento do sistema imunitário, com disfunção e diminuição dos linfócitos, disfunção da cascata do complemento, e alterações da cascata de coagulação, anemia (devido a exposição repetidas do sangue nas membranas artificiais) (OPATRYN, 2003) e função reduzida das repostas imunitárias no que se refere a quimiotaxia e fagocitose (BARAZESH et al., 2015), e redução da imunidade humoral (pior resposta a vacinas, reduzida função linfocitária e produção de imunoglobulinas), aumento da atividade de células supressoras e desnutrição que acarreta em redução da atividade neutrófila e piora da imunidade celular pela deficiência de aminoácidos, vitamina B6 e zinco, decorrentes tanto da ingestão inadequada quanto pelas perdas durante as sessão de hemodiálise. (DRAIBE, 2005).

A prevalência de enteroparasitoses nestes indivíduos influencia no acometimento de altas taxas de infecções principalmente por protozoários, aumenta o risco de infecções bacterianas, virais e fúngicas, uma vez que o impacto destas parasitoses, afeta diretamente o estado imunológico e nutricional, deixando o organismo destes indivíduos mais suscetível ao surgimento de outras doenças oportunistas. Destaca-se

que muitas vezes os sintomas associados à parasitose podem ser subestimados, uma vez que a uremia crônica nestes pacientes apresenta sintomatologia semelhante tais como: náusea, algia abdominal, vômito e diarreia. (FERREIRA-FILHO et al., 2011).

Por possuírem o sistema imune significativamente comprometido, os hemodialisados são facilmente acometidos por enteroparasitos, entre eles os parasitas presentes com frequência segundo estudos nacionais e internacionais são *Cryptosporidium* spp. (TAPPEH et al., 2006), *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar* (FERREIRA-FILHO et al., 2011) e *Blastocystis hominis* (OMRANI, et al., 2015).

A prevalência de enteroparasitoses nestes indivíduos acarreta ainda para o risco de infecções bacterianas, virais e fúngicas, uma vez que o impacto destas parasitoses, afeta diretamente o estado imunológico e nutricional, deixando o organismo destes indivíduos ainda mais suscetível ao surgimento de outras doenças oportunistas. (KIMMEL, et al., 1998).

Entre os principais sintomas da presença de enteroparasitoses em pacientes hemodialisados destaca-se flatulência, adinamia (fraqueza), perda de peso, distensão abdominal, náuseas e vômitos, plenitude pós-prandial, dor abdominal e diarreia, sendo muitos destes sintomas semelhantes a sintomatologia da uremia crônica (comum nestes pacientes), tais como: náusea, algia abdominal, vômito e diarreia, podendo assim ser subestimados para diagnóstico de enteroparasitoses. (GIL et al., 2013).

Martins de Sá et al. (2007) atentam para o agravamento de parasitas intestinais em pacientes dialíticos como potencialmente causadores de abscessos extra renais, sendo a *Entamoeba histolytica* a mais encontrada no estudo. O mesmo destaca que o abscesso amebiano do fígado é a forma mais comum da localização extra-intestinal da infecção amebiana e enfatiza para a prática de solicitação de exames parasitológicos de fezes de rotina para melhor acompanhamento e avaliação dos pacientes nas clínicas de hemodiálise uma vez que este exame não é rotina nestes estabelecimentos.

Ressalta-se que pacientes em tratamento de hemodiálise podem a qualquer momento ser admitidos para transplante renal e a presença e complicação de enteroparasitas influencia diretamente no sucesso do transplante. (TURKCAPA et al., 2002).

Estudos de caso realizados com pacientes hemodialisados demonstram que estes apresentam mais casos de infecções por enteroparasitas do que os grupos controle (KARADAG; TAMER; DERVISOGLU, 2013; KULIK, et al., 2008; GIL, et al., 2013), mesmo em casos em que grupos controles eram compostos por membros saudáveis da família dos pacientes, uma vez que poderia se observar o efeito da similaridade de hábitos de higiene e ambiente exposto sobre as taxas de infecções. (SEYRAFIAN et al., 2006; SEYRAFIAN et al., 2011). Também observaram taxas de parasitismo no grupo controle, porém em menor grau.

Hawash et al., (2015), analisando a variação da disseminação de protozoários entre grupos de pacientes em tratamento de hemodiálise e grupo controle, atenta que os fatores status socioeconômico, perfil demográfico dos participantes e fatores

ambientais são explicações adicionais para a prevalência de protozoários nestes pacientes.

Resultados de um estudo realizado por Rast et al. (2017), revelou que infecções por protozoários são mais frequentes em grupos de imunocomprometidos entre estes os pacientes hemodialisados, do sexo masculino, com idade entre 40-59 anos e principalmente nos idosos maiores de 60 anos. Os mesmos ressaltam ainda que a supressão imune facilita a infecção parasitaria neste grupo de indivíduos tanto protozoária quando de helmintos e ajuda na perseverança da infecção, podendo até mesmo causar infecção disseminada, sendo importante a realização de exames periódicos de fezes na rotina medica destes pacientes.

Pacientes hemodialisados por possuírem o sistema imunológico comprometido apresentam maior incidência de infecção parasitaria tanto por monoparasitismo como poliparasitismo. Em estudo realizado com 86 doentes renais crônicos em tratamento de hemodiálise residentes da cidade de Campo Mourão, observou maiores taxas de biparasitismo da associação *Blastocystis sp.* e *Endolimax nana* em 21,2% dos casos. Esta associação foi associada a relatos de casos de diarreia nos pacientes, sendo preocupante a presença destes parasitas no organismo uma vez que os sintomas podem evoluir em alterações da resposta imune dos portadores, favorecendo infecções secundarias e agravos à saúde dos mesmos. (KULIK et al., 2008).

### 3 | CONCLUSÃO

De acordo com a bibliografia analisada verificou-se que os hemodialisados são facilmente acometidos por enteroparasitoses, entre elas as mais prevalentes são o *Cryptosporidium spp.*, *Entamoeba histolytica* e *Entamoeba díspare* e *Blastocystis hominis* sendo a evolução da infecção enteroparasitaria nestes indivíduos de repercussão perigosa, podendo a diminuição e disfunção do sistema imunitário aumentar os efeitos patogênicos da infecção, podem desenvolver quadros clínicos graves. A prevalência de enteroparasitoses nestes indivíduos acarreta ainda para o risco de infecções bacterianas, virais e fúngicas, uma vez que o impacto destas parasitoses, afeta diretamente o estado imunológico e nutricional, deixando o organismo destes indivíduos ainda mais suscetível ao surgimento de outras doenças oportunistas.

Estudos de caso controle realizados com pacientes hemodialisados demonstram que estes apresentam maior casos de infecções por enteroparasitas do que nos grupos controle, mesmo em casos que em que grupos controle eram compostos por membros saudáveis da família dos pacientes, uma vez que poderia se observar o efeito da similaridade de hábitos de higiene e ambiente exposto, sobre as taxas de infecções.

Embora estudos sejam realizados sobre a prevalência de enteroparasitas em hemodialisados são quase inexistentes estudos que associam prevalência a fatores ambientais e práticas de higiene, sendo estas variáveis levantadas como explicações

a serem estudadas para melhor entendimento da prevalência de enteroparasitas nos indivíduos.

Enfatizamos para um melhor direcionamento de estratégias que visem rotinas de identificação precoce de parasitas intestinais neste grupo de indivíduos por meio de solicitação de exames coprológicos de rotina nos centros de tratamento de hemodiálise, promovendo assim uma rápida abordagem terapêutica e prevenção de futuras comorbidades acarretadas por tais infecções.

## REFERÊNCIAS

BARAZESH, A.; et al. The prevalence of intestinal parasites in hemodialysis patients in Bushehr, Iran. **Hemodial Int.**, v. 19, n. 3, p. 447-51, jul, 2015.

BASTOS, M.G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAIN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 2, p. 248-53, 2010.

DE SÁ MARTINS, D.; et al. **Estudo epidemiológico de parasitoses intestinais potencialmente causadoras de abscessos extra-renais, realizado com pacientes hemodializados em Uberlândia-MG.** **J Bras Nefrol.** , v. 29 , n. 3 , Supl. 2, Set, 2007.

DRAIBE, S.A. Diálise crônica. **In:** Prado FC, Ramos JA, Valle JR. Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento. 22a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2005.

FERREIRA-FILHO, S. R.; et al. *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* Infection in Chronic Hemodialysis Patients. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 22, n. 2, p. 237-244, 2011.

GIL, F. F.; et al. Prevalence of intestinal parasitism and associated symptomatology among hemodialysis patients. **Rev. Inst. Med. Trop.**, Sao Paulo, v. 55, n. 2, p. 69-74, March-April, 2013.

HAWASH, Y. A. et al. Prevalence of intestinal protozoa among Saudi patients with chronic renal failure: A case-control study. **Journal of tropical medicine**, v. 2015, 2015.

KARADAG, G.; TAMER, G. S.; DERVISOGLU, E. Investigation of intestinal parasites in dialysis patients. **Saudi medical journal**, v. 34, n. 7, p. 714-718, 2013.

KIMMEL, P.L.; et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. **Kidney Int.**; v.54, p. 236-244, 1998.

KULIK, R. A.; et al. *Blastocystis* sp. and other intestinal parasites in hemodialysis patients. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 338-341, 2008.

OLIVEIRA, S.A.; SANTOS, S.F.O.; ZAPATA, M.T.A.G. Parasitos oportunistas intestinais em pacientes submetidos à hemodiálise -revisão sistemática da literatura. **Rev. Eletr. Enf.**, v. 15, n.4, p. 1043-51, out-dez, 2013.

RAST, S.; et al. Intestinal parasitic infections in different groups of immunocompromised patients in Kashan and Qom cities, central Iran. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 52, p. 1-4, 2017.

SALGADO FILHO, N.; BRITO, D.J.A. Doença Renal Crônica: A Grande Epidemia Deste Milênio. **J Bras Nefrol**, v. 28, n. 3, p. 1-5, Set, 2006.

SEYRAFIAN, S.; et al. Prevalence of Parasitic Infections in Iranian Stable Hemodialysis Patients.

**Applied Medical Informatics**, v. 29, n.3 , p. 31-36, 2011.

SEYRAFIAN, S.; et al. Prevalence rate of *Cryptosporidium* infection in hemodialysis patients in Iran. **Hemodialysis International**, v. 10, p. 375–379, 2006.

SESSO, R.C.; et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. **J Bras Nefrol**, v.38, n. 1, p. 54-61, 2016.

OMRANI, V. F et al. Prevalence of intestinal parasite infections and associated clinical symptoms among patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. **Infection**, v. 43, n. 5, p. 537-544, 2015.

OPATRNY, J. K. Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. **Nephrol Dial Transplant**, n. 18, v. 5, p. 41–44, 2003.

TAPPEH, K.H. H.; et al. Prevalence of *Cryptosporidium* spp. Infection in Renal Transplant and Hemodialysis Patients. **Iranian J Publ Health**, v. 35, n. 3, p. 54-57, 2006.

TURKCAPAR, N.; KUTLAY, S.; NERGIZOGLU, G.; ATLI, T.; DUMAN.; N. Prevalence of *Cryptosporidium* infection in hemodialysis patients. **Nephron.**, v. 90, p.;90:344-346, 2002.

## ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA FASCIOLÍASE

### **Yuho Matsumoto**

Universidade de Brasília, Mestrando em  
Medicina Tropical, Brasília DF

### **Valeria Paes Lima Fernandes**

Hospital Universitário de Brasília, Infectologista  
da enfermagem de Clínica Médica, Brasília DF

### **Walcyamar Pereira Santiago**

Universidade de Brasília, Técnico do laboratório  
de parasitologia do Núcleo de Medicina Tropical,  
Brasília DF

### **Shiguero Ofugi**

Universidade de Brasília, Técnico do laboratório  
de parasitologia do Núcleo de Medicina Tropical,  
Brasília DF.

### **Cleudson Nery de Castro**

Universidade de Brasília, Professor voluntário do  
Departamento de Clínica Médica. Universidade  
Católica de Brasília, Faculdade de Medicina,  
Brasília DF.

Fasciolíase é doença raramente diagnosticada no Brasil. Relata-se um caso crônico com alterações laboratoriais marcantes, diagnosticado em três exames de fezes. Trata-se de paciente catarinense, masculino, 50 anos, com a doença talvez adquirida em seu Estado. Residiu muito tempo em Florianópolis e Joinville com idas esporádicas a Mamborê e Coronel Vivida no interior do Paraná. Desde 2012 reside em Brasília, aqui chegou sintomático com dispepsia diária vigente há 10

anos. Nesse ínterim seus exames mostraram eosinofilia crônica. De março/13 a setembro/16, 9 leucogramas, mostraram eosinofilia de 13 a 36%, e duas dosagens de IgE total mostraram valores de 821 e 526 (ref. >10 anos até 140ku/L). Oito hemogramas de março/13 a janeiro/16 mostram leve anemia ou valores normais mínimos, variando a hemoglobina (Hb) de 11 a 13 (ref. 13g a 16,5g%); hematócrito (Ht) 35,5 a 41,6 (ref. 36 a 54%), volume corpuscular médio (VCM) 70 a 76,5 (ref. 80 a 98fl), hemoglobina corpuscular média (HCM) 21,5 a 24,4 (ref. 26,8 a 32,9pg), índice de anisocitose (RDW) 16,9 a 20,4 (ref. 11 a 16%), ferro sérico em 2014 e 2015, 14 e 16 respectivamente (ref. 65 a 175µg/dL), e ferritina 8 e 14,8 respectivamente (ref. 22 a 322ng/mL). Cinco exames de urina de março/2013 a novembro/15 mostraram Hb na urina e 36 a 267 hemácias (ref. até 15 hemácias/µl). As provas hepáticas foram normais. Foi tratado com triclabendazol em 03/09/16 com 15mg/kg/dia em duas tomadas iguais em um único dia. Houve resposta laboratorial rápida, o exame de fezes negativou em 33 dias, bem como dois outros parasitológicos subsequentes. Após 8 meses a Hb subiu para 17,3g%, Ht para 49,2%, VCM para 89,5fl; HCM para 31,5pg, RDW baixou para 12,3%. O ferro e ferritina assumiram valores normais 98µg/dL e 42ng/mL respectivamente, os eosinófilos pontuaram 6% e a IgE total baixou para 300Ku/L. No caso

especifico houve pronta resposta, sugerindo que as alterações pré-tratamento e a melhora laboratorial subsequente estavam relacionadas respectivamente à presença e à eliminação de *Fasciola hepatica*.

**PALAVRAS CHAVE:** Fasciolíase. Ferro sérico. Anemia microcítica.

## ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE

### **Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima**

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia. Ananindeua-Pará.

### **Everaldina Cordeiro dos Santos**

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia. Ananindeua-Pará.

### **Jasna Leticia Pinto Paz**

Universidade do Estado do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia. Belém - Pará.

### **Karla Valéria Batista Lima**

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia. Ananindeua-Pará.

**RESUMO:** A hanseníase é causada pelo *M. leprae*, o qual consiste em uma bactéria intracelular, imóvel, não formadora de esporos que se apresenta como bacilo reto ou ligeiramente curvado. No hospedeiro, o bacilo tem preferência pela pele e nervos periféricos, conferindo características únicas a este microorganismo. As vias aéreas superiores representam a principal via de entrada e de eliminação do *M. leprae*. A hanseníase é uma doença crônica, transmissível, com surtos reacionais intercorrentes, o que lhe confere alto poder de causar incapacidades e deformidades físicas, principais responsáveis pelo estigma e discriminação aos doentes. Suas manifestações clínicas são associadas a

diferentes níveis da resposta imune na infecção por *M. leprae*. O diagnóstico mais utilizado baseia-se na clínica, sendo confirmado pela baciloscopia. Outros exames podem ser necessários como o exame histopatológico da pele, biópsia do nervo, a reação de Mitsuda e testes sorológicos. Além dos fatores ambientais que determinam a doença, fatores genéticos, humanos e micobacterianos são importantes na interação patógeno-hospedeiro. Dessa forma, a hanseníase é uma doença de trato complexo com a interação de diversos fatores genéticos e adquiridos definindo sua ocorrência.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hanseníase; Imunologia; Genética

**ABSTRACT:** Leprosy is caused by *M. leprae*, which consists of an intracellular, immobile, non-spore-forming bacterium that presents as a straight or slightly curved bacillus. In the host, the bacillus prefers the skin and peripheral nerves, conferring unique characteristics to this microorganism. The upper airways represent the main route of entry and elimination of *M. leprae*. Leprosy is a chronic, transmissible disease with intercurrent reaction outbreaks, which gives it high power to cause disability and physical deformities, which are responsible for stigma and discrimination to patients. Its clinical manifestations are associated with different

levels of the immune response in *M. leprae* infection. The most commonly used diagnosis is based on the clinic and confirmed by the bacilloscopy. Other tests may be needed such as histopathological examination of the skin, nerve biopsy, Mitsuda reaction and serological tests. In addition to the environmental factors that determine the disease, human and mycobacterial genetic factors are important in the pathogen-host interaction. In this way, leprosy is a complex disease with the interaction of several genetic and acquired factors defining its occurrence.

**KEYWORDS:** Leprosy, Immunology, Genetics

## 1 | INTRODUÇÃO

A hanseníase afeta 174.000 pessoas em todo o mundo (WHO, 2016). O Brasil está entre os países com maior número de casos, ficando apenas atrás da Índia, com cerca de 30 mil novos casos por ano, correspondendo a uma média de 15 pessoas contaminadas a cada 100 mil habitantes, o que mostra que essa doença ainda é representa um importante problema para a saúde pública (WHO,2015). O país é considerado em processo de eliminação da doença quando atinge o nível de dez novos casos a cada 100 mil habitantes (MOHAN,2015), com isso, o Brasil tem uma incidência 25.818 casos e uma taxa de prevalência de 1.10/100.000habitantes. (Fonte: SINAN/SVS/MS 31/05/2016).

A Região Norte está em segundo lugar em números de casos novos no país. Em 2016, foram diagnosticados 2.527 casos no Pará, sendo considerado o primeiro estado em incidência e segundo em taxa de prevalência no país (Fonte: SINAN/SVS/MS 31/05/2016; DATASUS, 2016).

## 2 | CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hanseníase é causada pelo *M. leprae*, o qual consiste em uma bactéria intracelular, imóvel, não formadora de esporos que se apresenta como bacilo reto ou ligeiramente curvado, de 1,5 a 8 µm de comprimento por 0,2 a 0,5 µm de largura, gênero *Mycobacterium*. No hospedeiro, o bacilo tem preferência pela pele e nervos periféricos, conferindo características únicas a este microorganismo (MONOT et al., 2005; WALKER et al., 2006).

A doença tem recebido várias classificações. Rabello, em 1937, descreveu a forma indeterminada (I) e as formas polares tuberculóide (TT) e virchowiana (V) (RABELLO, 1937). No Congresso Internacional de Leprologia realizado em Madrid, em 1953, foram mantidos os critérios propostos por Rabello, acrescentando-se um novo grupo de pacientes, a que se denominou “borderline” ou dimorfo (ARAÓZ et al., 2006; CONCHA et al., 2008).

Na década de 60, Ridley e Jopling propuseram uma modificação na classificação

de Madrid, introduzindo o conceito da classificação espectral da hanseníase, subdividindo os dimorfos em dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-virchowiano (DV). Foi mantido o conceito de polaridade da doença e essa classificação, denominada espectral, foi fundamentada em parâmetros clínicos e histopatológicos (RIDLEY e JOPLING, 1966). Nos estudos de Ridley e Jopling (1966), foram incluídos somente casos com lesões de pele, associados ou não a lesões de nervo. A forma neural pura não foi incluída dentro do espectro, assim como o grupo indeterminado da Classificação de Madri. A respeito dessas duas apresentações da doença, Ridley e Jopling referem que no caso da hanseníase neural pura o espessamento do nervo aparece precocemente nos casos TT, mas pode ser visto em todos os casos, à exceção dos casos V. Relata-se que os pacientes TT apresentam um ou dois nervos comprometidos, enquanto os doentes DT ou DD apresentam vários nervos comprometidos (RIDLEY e JOPLING, 1966).

Visando o tratamento poliquimioterápico dos pacientes, em 1982, a OMS adotou a forma paucibacilar (PB) para os pacientes I, TT e a maioria dos DT, todos com índice baciloscópico (IB) menor que 2+ da Escala de Ridley e a forma multibacilar (MB) para os pacientes DD, DV e V, todos com IB igual ou maior que 2+. No entanto, nos últimos anos, a OMS vem dividindo os pacientes na forma paucibacilar e forma multibacilar, considerando o número de lesões cutâneas (RIDLEY, 1974; PARDILLO et al., 2007; OMS, 2008).

No Brasil, o Ministério da Saúde classificou a hanseníase conforme a Portaria 817 de 26.07.2000, considerando pacientes paucibacilares aqueles com menos de cinco lesões de pele e/ou com comprometimento de um tronco nervoso e pacientes multibacilares aqueles com cinco ou mais lesões de pele e/ou com comprometimento de mais de um tronco nervoso. No grupo multibacilar são colocados todos os casos com baciloscopia positiva, qualquer que seja o IB (BRASIL-MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

Admite-se que a hanseníase virchowiana possa evoluir a partir da forma indeterminada ou apresentar-se como tal desde o início. Sua evolução crônica caracteriza-se por máculas simétricas, ligeiramente eritematosas, mal delimitadas, que progridem a uma infiltração generalizada e difusa da pele, mucosa das vias aéreas superiores, olhos, testículos, nervos, podendo afetar, ainda, os linfonodos, o fígado e o baço. Na pele descrevem-se pápulas e nódulos.

Pacientes V têm predominância da resposta humoral, representam a forma multibacilar e nos casos virgens de tratamento são um importante foco infeccioso e reservatório da doença. A forma V apresenta baciloscopia fortemente positiva (ARAÓZ et al., 2006).

Na hanseníase tuberculóide encontram-se lesões bem delimitadas, em número reduzido, hipopigmentadas, anestésicas e de distribuição assimétrica. Descrevem-se lesões em placas com bordas papulosas e áreas da pele eritematosas. Seu crescimento lento leva à atrofia no interior da lesão com descamação das bordas. Observa-se ainda,

a variedade infantil que se localiza principalmente na face, podendo se manifestar como nódulos ou placas (SCOLLARD et al., 2006; WALKER et al., 2007).

Pacientes TT apresentam resposta imune celular que restringe o crescimento do patógeno, constituindo a forma paucibacilar da hanseníase. Apesar da possibilidade de cura espontânea, a orientação é de que os casos sejam tratados para reduzir o tempo de evolução da doença e o risco neural (LOCKWOOD et al., 2005; ARAÓZ et al., 2006).

Na hanseníase indeterminada, as lesões surgem após um período de incubação que varia de dois a cinco anos. Ocorre o aparecimento de manchas hipocrômicas e com alteração de sensibilidade que podem ocorrer em pequeno número e em qualquer área da pele. Geralmente, apenas a sensibilidade térmica encontra-se alterada sem comprometimento de troncos nervosos. Na histopatologia não há evidência de granuloma e o infiltrado inflamatório é inespecífico. A baciloscopia revela-se negativa (CONCHA et al., 2008; WALKER et al., 2007).

A hanseníase dimorfa é caracterizada pela sua instabilidade imunológica, o que faz com que haja grande variação em suas manifestações clínicas, seja na pele, nos nervos, ou no comprometimento sistêmico. As lesões da pele são numerosas e sua morfologia mescla aspectos de DV e DT, podendo haver predominância de uma ou de outra (ARMOUR et al., 2005; ARAÓZ et al., 2006).

### 3 | TRANSMISSÃO

O homem é considerado o único reservatório natural do *M. leprae*, apesar de haver relato de animais selvagens naturalmente infectados, como tatus e macacos. As vias aéreas superiores representam a principal via de entrada e de eliminação do *M. leprae*. Soluções de continuidade na pele também podem ser portas de entrada da infecção. As secreções orgânicas como leite, esperma, suor e secreção vaginal podem eliminar o bacilo, mas não possuem importância na disseminação da infecção (BRITTON et al., 2004; CONCHA et al., 2008).

O *M. leprae* é capaz de sobreviver fora do corpo humano por vários meses sob condições desfavoráveis. Os reservatórios ambientais do *M. leprae* não podem ser excluídos devido à existência de um considerável número de observações epidemiológicas e microbiológicas que indicam que fontes ambientais, além dos seres humanos infectados, podem desempenhar um importante papel na transmissão da doença. Várias fontes ambientais têm sido estudadas a fim de comprovar a contaminação indireta e incluem solo, vegetação, água, artrópodes, tatus e macacos (SASAKI et al., 2001; BRITTON et al., 2004).

## 4 | DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Nos países em desenvolvimento a classificação da OMS para o diagnóstico é mais utilizada do que o sistema de classificação de Ridley-Jopling. Segundo a OMS pacientes paucibacilares (PB) são aqueles com um a cinco lesões cutâneas e baciloscopia negativa e pacientes multibacilares (MB) são aqueles com mais de cinco lesões cutâneas e podem apresentar baciloscopia positiva. Na correlação entre os dois sistemas de classificação, as formas I, TT e DT são geralmente equivalentes à hanseníase PB e as formas DV, DD e V correspondem à hanseníase MB. Em países desenvolvidos, como o Japão, o sistema de classificação de Ridley-Jopling é o mais usado para diagnóstico (SASAKI et al., 2001; OMS, 2008).

Dessa forma, o diagnóstico da hanseníase mais utilizado baseia-se na clínica, sendo confirmado pela baciloscopia. Outros exames podem ser necessários como o exame histopatológico da pele, biópsia do nervo, a reação de Mitsuda e testes sorológicos (SASAKI et al., 2001).

O exame histopatológico da pele é importante para diminuir dúvidas no diagnóstico, bem como para a classificação da doença. Histologicamente, a presença de inflamação neural diferencia a hanseníase de outras desordens granulomatosas. A biópsia de nervo é sempre indicada em caso de dúvidas quanto ao diagnóstico com outras neuropatias (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

A baciloscopia é o exame complementar mais útil no diagnóstico, sendo de fácil execução e baixo custo. Sua alta especificidade permite a identificação de pacientes com maior potencial de infectividade e aqueles com maior risco de reincidência. A coleta é feita nos lóbulos das orelhas, cotovelos e em lesão suspeita. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen, sendo o resultado apresentado como índice baciloscópico (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

A mitsudina, nome adotado no Brasil para a lepromina, ainda é muito utilizada na Região Norte brasileira. Consiste de uma injeção intradérmica de bacilos de Hansen inativados pelo calor, extraídos mecanicamente de hansenomas de pacientes virgens de tratamento ou de tecidos de tatus infectados pelo *M. leprae*. A reação é considerada positiva com o aparecimento de uma infiltração fraca, pápula ou nódulo com mais de três milímetros de diâmetro. Isso ocorre devido aos bacilos desta suspensão serem fagocitados pelos macrófagos, que em seguida se transformam em células epitelióides. Dessa forma, a reação de Mitsuda é negativa em pacientes V, positiva em pacientes TT, fracamente positiva em pacientes dimorfos e variada no grupo com a forma indeterminada. Em outras palavras, a reação positiva somente indica que os macrófagos de um indivíduo são capazes de destruir tanto os bacilos de Hansen mortos quanto vivos, não sendo muito útil no diagnóstico da doença. Este teste é usado na classificação da doença e na definição do prognóstico, portanto não empregado no diagnóstico (BEIGUELMAN, 2002; SCOLLARD et al., 2006).

A aplicação do teste sorológico para detecção de anticorpos antiPGL-I constitui

mais um recurso diagnóstico em hanseníase, principalmente nas formas multibacilares. As indicações mais precisas seriam para o diagnóstico de infecção subclínica, mapeamento soro-epidemiológico, acompanhamento terapêutico e detecção precoce de recidiva da doença. Estudos têm documentado a relação entre os níveis de endemicidade da hanseníase na população e soroprevalência em diferentes partes do mundo. Assim, o rastreamento de contatos de hanseníase, mediante a sorologia em área de alta endemicidade, pode ser útil nas medidas de controle da moléstia (SASAKI et al., 2001; SCOLLARD et al., 2006; NAGAO-DIAS et al., 2007).

O estudo do DNA utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido utilizado para o diagnóstico molecular do *M. leprae*, pois permite detectar a presença do bacilo mesmo que esse esteja em pequenas quantidades (**DONOGHUE et al., 2001**).

O desenvolvimento da PCR representou uma oportunidade para uma detecção sensível, específica e rápida do *M. leprae* (SCOLLARD et al., 2006). Na literatura existem várias seqüências alvos para PCR e sondas específicas de DNA para *M. leprae* como os genes codificadores do antígeno 36-kDa (YOON et al., 1993; WIT et al., 1991), antígeno 18-kDa (YOON et al., 1993; WILLIAMS et al., 1990), antígeno 65-kDa (YOON et al., 1993; PLIKAYTIS et al., 1990) e seqüências repetitivas do *M. leprae* (YOON et al., 1993; WOODS et al., 1990). A maioria mostrou uma grande sensibilidade da PCR, pois de um a cem microorganismos por amostras foram detectados por este método (**DONOGHUE et al., 2001**).

O tratamento da hanseníase compreende a quimioterapia intensiva, supressão dos surtos reacionais, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação física e psicossocial. O esquema terapêutico depende da classificação final do caso. As drogas utilizadas são a rifampicina, dapsona e clofazimina. O fornecimento do medicamento é gratuito no Brasil. Há também tratamentos alternativos que utilizam o esquema rifampicina, ofloxacina, minociclina para tratamento de lesão única de pele em pacientes paucibacilares (SCOLLARD et al., 2006; OMS, 2008).

## 5 | RESPOSTA IMUNOLÓGICA

A hanseníase é uma doença em que as manifestações clínicas são associadas a diferentes níveis da resposta imune na infecção por *M. leprae* (ARAÓZ et al., 2006).

No local de invasão do *M. leprae* no hospedeiro, as células dendríticas (CD) podem ser as primeiras células a encontrar o bacilo. Essas células têm-se apresentado muito eficazes como células apresentadoras de antígenos (APCs) do *M. leprae*. A fagocitose do bacilo pelas CDs e a subsequente produção local de citocinas podem regular a inflamação e estimular a imunidade adaptativa mediada por células dentro de uma resposta Th1 ou Th2 contra o *M. leprae*. As células de Langerhans são um tipo de CDs que iniciam a resposta imune na pele. Pacientes V têm significativamente

menos células de Langerhans na pele do que pacientes TT (MAEDA et al., 2003; BARKER et al., 2006).

Os receptores Toll-like (TLR) são cruciais para o reconhecimento de patógenos microbianos por macrófagos e CDs durante a imunidade inata. Os TLRs são proteínas transmembranas filogeneticamente conservadas. A observação de amostras de biópsias de pacientes com hanseníase tem revelado que monócitos e células dendríticas nas lesões tuberculóides expressam receptores Toll-like TLR1 e TLR2 mais fortemente do que nas lesões lepromatosas. O perfil de citocinas presentes nas lesões parece também estar correlacionado com os TLRs; citocinas tipo Th1 são associadas com ativação de TLR1 e TLR2 e citocinas tipo Th2 são associadas com inibição da ativação desses receptores. A estimulação dos TLRs também ativa o fator de transcrição nuclear NF- $\kappa$ B, o qual modula a transcrição de alguns genes da resposta imune (KRUTZIK et al., 2003; BARKER et al., 2006).

O aspecto protetor da imunidade mediada por células em pacientes paucibacilares é definido com o controle da multiplicação dos bacilos. Lesões de pacientes TT exibem, na maior parte, células CD4+ auxiliares com a razão CD4+/CD8+ de 1,9:1, visto que essa razão em sangue periférico normal é de 2:1. Nas lesões de pacientes TT as células CD4+ estão distribuídas em toda a lesão, enquanto as células CD8+ estão localizadas na periferia dessas lesões. Em contraste, lesões de pacientes V apresentam uma razão CD4+/CD8+ de 0,6:1 e as células CD8+ estão distribuídas em toda a lesão em vez de somente na periferia (WALKER et al., 2006; BARKER et al., 2006).

Antígenos não peptídicos podem ser apresentados às células T por uma molécula humana CD1b. Estudos “*in vitro*” e “*in vivo*” têm indicado um importante papel para o sistema CD1 de apresentação de antígenos lipídicos micobacterianos na imunidade contra o *M. leprae*. Em pacientes com hanseníase foram encontradas menos células CD1+ em lesões de pacientes V. Diferentemente, em pacientes TT houve um aumento do número de células CD1+ nas lesões granulomatosas, indicando uma correlação entre a expressão de CD1+ e uma imunidade efetiva contra o *M. leprae*. A maioria das células CD1+ foi identificada como uma população de células dendríticas CD83+ e pesquisas “*in vitro*” que estudaram a função apresentadora de antígeno de células CD1+ CD83+ mostraram que essas células são eficientes APCs para células T CD1-restritas (SIELING et al., 2000; ROSAT et al., 1999; HASHIMOTO et al., 2002). Este é o único caminho de apresentação de antígenos diferente da via clássica, através de moléculas MHC, na defesa do hospedeiro (SASAKI et al., 2001).

Chiplunkar et al. (1990) estudaram que células NK são recrutadas em lesões de pacientes lepromatosos tratados com IL-2, sendo responsáveis por uma subsequente diminuição local do número de bacilos. A citotoxicidade de células NK e sua maior atividade quando estimulada por IL-2 não é específica, mas é diretamente contra macrófagos e células de Schwann infectados (CHIPLUNKAR et al., 1990).

Após a fagocitose de microorganismos pelo macrófago, ocorre um estouro

oxidativo em que há um grande aumento no consumo de oxigênio catalisado por NADPH oxidase e a produção de ânion superóxido. Outros reativos intermediários do oxigênio, incluindo o peróxido de hidrogênio, o radical hidroxila são gerados posteriormente. Entretanto, Holzer et al. (1986) demonstraram que o *M. leprae* é apenas um fraco estimulador de radicais oxidativos, possivelmente devido a uma diminuição da produção do ânion superóxido pelo glicolípido-fenólico I (PGL-I) (HOLZER et al., 1986; BARKER et al., 2006).

O macrófago é a célula hospedeira primária do *M. leprae*. Na ausência de uma resposta imune adaptativa efetiva, este bacilo pode se multiplicar no macrófago, atingindo 100 bactérias por célula. “*In vitro*” o *M. leprae* pode sobreviver no macrófago em um estado metabolicamente ativo por semanas, estimulado por IL-10 e cultivado a 33°C (HAGGE et al., 2004). Assim, Sibley et al. (1987) demonstraram que a fusão do fagossoma com o lisossomo no macrófago foi bloqueada pelo *M. leprae* e no macrófago ativado, os complexos fago-lisossomos continham bacilos vivos (SIBLEY et al., 1987).

A imunidade humoral é característica das formas multibacilares (V e DV) que exibem altos níveis de anticorpos para antígenos específicos do *M. leprae* como o PGL-I, 18-, 30- e 36-kDa, sem contudo conferir proteção significativa, pois o indivíduo apresenta disseminação bacilar. Nas formas V e DV há aumento de IgG e IgE, aumento de linfócitos B no sangue periférico e os anticorpos específicos anti-PGL-I são predominantemente da classe IgM. Complexos imunes consistindo de anticorpos específicos para o *M. leprae* têm sido implicados na patogênese de exacerbações agudas da hanseníase como na reação do eritema nodoso leproso (BJORVATN et al., 1976; SMITH, 1992; MOET et al., 2004; IYER et al., 2007).

Existem diversos antígenos micobacterianos disponíveis para a pesquisa de anticorpos no sangue de pacientes V, porém o mais estudado é o PGL-I (IYER et al., 2007). O PGL-I é um antígeno da parede micobacteriana pertencente ao grupo dos antígenos frouxamente ligados, cuja extração é possível com solventes do tipo clorofórmio e metanol. Trata-se de um micosídeo específico da parede celular do *M. leprae*, cuja molécula é composta de um esqueleto de fitiocerol, com duas cadeias laterais de ácidos micocerosídicos, ligado por radical fenólico a uma estrutura trissacarídea. Outras espécies micobacterianas possuem antígenos glicolípídios, mas eles diferem entre si por sua porção de carboidrato, que é o determinante antigênico da molécula (YOUNG et al., 1983).

O paradigma Th1 e Th2, sobre o entendimento da regulação da resposta imune na hanseníase, resultou da análise do padrão de citocinas produzido por células T CD4+ e afirma que Th1 promove uma resposta imune celular, enquanto Th2 uma resposta humoral. Isso tem oferecido hipóteses para explicar a diferença entre as formas tuberculóide e virchowiana (BELGAUMKAR et al., 2007).

Linfócitos T CD4+ (auxiliares) são subdivididos em Th1 (células T *helper* 1) e Th2, com atividades imunorreguladoras específicas, que são mediadas pelas citocinas. A subpopulação Th1 produz as citocinas IL-2 (interleucina-2), IFN $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ) e

TNF $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ), responsáveis pela manutenção da resposta imune celular. A IL-2 ativa receptores dos linfócitos CD4+, estimulando a formação de clones celulares, responsáveis pela manutenção da produção de citocinas e, paralelamente, estimulam células NK, que tem ação de potencializar uma maior produção de IFN $\gamma$ . O IFN $\gamma$  age sobre macrófagos, estimulando a fagocitose e os mecanismos de ativação celular, levando a maior produção de TNF $\alpha$ , que incrementa a ativação macrofágica, atuando através de um mecanismo sinérgico cíclico (ANTAS et al., 2004; BARKER et al., 2006).

A subpopulação Th2 produz as citocinas IL-4, IL-5 e IL-10. A IL-4 e IL-10, que são supressoras da atividade macrofágica, produzem bloqueio da estimulação de macrófagos, com o conseqüente desvio da resposta imunológica. Adicionalmente, IL-4 estimula linfócitos B, que se tornam produtores de imunoglobinas e mastócitos, que passam a produzir mais IL-4, incrementando a resposta supressora macrofágica (ALCAIS et al., 2005; RADA et al., 2005).

Em um estudo pioneiro para a detecção da citocina TNF $\alpha$  na hanseníase, foi observado que os níveis dessa citocina são mais altos no soro de doentes tuberculóides do que em soro de virchowianos, sugerindo que a destruição do *M. leprae* e a formação de granuloma estão associadas à presença de TNF $\alpha$ . Esse estudo também caracterizou o TNF $\alpha$  como a citocina envolvida na defesa, por ativação macrofágica, mas se produzida em altos níveis, contribui com os danos teciduais e na reação inflamatória do eritema nodoso, compromete acentuadamente o estado geral do paciente (SILVA et al., 1989; VANDERBORGHT et al., 2004).

Quando foi investigado, em alguns estudos, o perfil de algumas citocinas dentro do espectro da hanseníase, observou-se que as concentrações de IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  foram maiores nas formas tuberculóides e dimorfas-tuberculóides, enquanto as outras formas dimorfas e virchowiana apresentaram níveis baixos dessas citocinas, correlacionados com altas concentrações de IL-4 e IL-10 (REYNARD et al., 2003; ANTAS et al., 2004; ALCAIS et al., 2005; SCOLLARD et al., 2006; FULYA et al., 2006). A IL-4 e IL-10 são citocinas relacionadas à depressão da resposta imunológica. Sendo a IL-10 relacionada à inibição da proliferação de células T e da liberação de citocinas com propriedades anti-bacterianas (GOULART et al., 2002; MALHOTRA et al., 2005a; HENAO et al., 2006). A IL-6 atua sobre o hepatócito, estimulando a produção das proteínas da reação inflamatória, entre elas a proteína-C-reativa. A IL-6 também participa na diferenciação e na maturação das células B em células secretoras de anticorpos (RADA et al., 2005).

As alterações imunológicas, avaliadas no sangue periférico ou no sobrenadante de culturas, foram relacionadas com os resultados de um estudo imuno-histoquímico, demonstrando que as formas altamente bacilíferas (DV e V) cursam com elevação acentuada da citocina TGF $\beta$  (fator transformador de crescimento- $\beta$ ) e de células T CD8+ (citotóxico) no infiltrado inflamatório. Nas formas de resistência (TT e DT), entretanto, foi observado número elevado de células CD4+ e ausência de TGF $\beta$ . Essa

citocina tem ação supressora sobre macrófagos, inibe a produção de TNF $\alpha$  e diminui a produção de IFN $\gamma$ , dessa forma podendo contribuir para a perpetuação da infecção (WARWICK-DAVIES et al., 1995)

## 6 | SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

Até a descoberta do agente causador da hanseníase em 1874 por Armauer Hansen, acreditava-se que essa doença era de caráter hereditário. Posteriormente, dados de estudos com famílias e com gêmeos, aliados aos fatos de que somente uma parcela de indivíduos infectados adoecem e que a prevalência é dependente da etnia, reforçaram novamente a teoria de susceptibilidade genética para a doença (BEIGUELMAN, 1968; FITNESS et al., 2002).

Estudos sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na hanseníase revelam uma dicotomia na resposta que dirige para os padrões Th1 e Th2, os quais se refletem nas diferentes formas clínicas da doença. Adicionalmente, a anergia ao *M. leprae* observada em pacientes é específica. Neste contexto pode-se concluir que além dos fatores ambientais que determinam a doença, fatores genéticos, humanos e micobacterianos são importantes na interação patógeno-hospedeiro. Dessa forma, a hanseníase é uma doença de trato complexo com a interação de diversos fatores genéticos e adquiridos definindo sua ocorrência (MODLIN, 1994, COOKE e SIDDIQUI, 2004; SCHURR et al., 2006).

O mapeamento do genoma humano tem possibilitado a associação de “*single nucleotide polymorphisms*” ou polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) com susceptibilidade a doenças. A hipótese da susceptibilidade genética tem sido corroborada recentemente por achados positivos de associação de alelos de risco para a hanseníase (MIRA, 2006; HENAO et al., 2006; SCHURR et al., 2006).

Mira et al. (2003) mapearam um locus no cromossomo 6, região q25-q26, de 197 famílias vietnamitas e encontraram uma associação significativa entre hanseníase e 17 marcadores localizados dentro do gene PARK2/PACRG (MIRA et al., 2003). O gene PARK2 codifica a proteína E3 ubiquitina-ligase que é envolvida na entrega de proteínas poliubiquitinadas para o complexo proteassoma. Mutações nesse gene causam a doença de Parkinson. A função do gene PACRG não é conhecida, mas também foi associada ao sistema ubiquitina-proteassoma (MIRA et al., 2004). Esse sistema está relacionado à degradação intracelular de proteínas. Estudos têm indicado que esta via regula o processamento de antígenos protéicos dentro de macrófagos, desse modo podendo afetar a apresentação de antígenos aos linfócitos e conseqüentemente afetando a resposta imune. E3 ubiquitina-ligases foram relacionadas com regulação da imunidade inata contra o *M. leprae* (MUELLER, 2004; WATTS, 2004; SCHURR et al., 2006).

Estudos mostraram que o alelo T do SNPs PARK2\_e01(-2599) e do 28 kb\_

target\_2\_1 foram significativamente associados com susceptibilidade à hanseníase, pois ocorreu maior prevalência do alelo T nos pacientes com hanseníase (MIRA et al., 2003; MALHOTRA et al., 2006).

O gene NRAMP1 (gene da proteína 1 do macrófago associado à resistência natural) está localizado no cromossomo humano 2, na região q35. Ele codifica a proteína humana Nramp1 integral de membrana, que é encontrada exclusivamente no compartimento lisossomal de monócitos e macrófagos. O NRAMP1 regula a ativação de macrófagos em infecções e doenças auto-imunes, pois é responsável pelo transporte de cátions como o ferro (2+), o zinco (2+), e o magnésio (2+) do citosol para o lisossomo, permitindo assim, a geração de radicais antimicrobianos e a fusão do lisossomo com o fagossomo (COOKE et al., 2004).

Mais de dez sítios polimórficos têm sido descritos no gene NRAMP1. Na região promotora desse gene os polimorfismos são funcionais, uma vez que afetam a expressão da proteína Nramp1. Estudos relatam o envolvimento de polimorfismos no gene NRAMP1 com o risco de desenvolvimento da hanseníase e com a habilidade ou inabilidade do indivíduo de desenvolver uma resposta granulomatosa ao teste de Mitsuda. Em um estudo feito no Brasil, genótipos específicos da região promotora (GT) n do NRAMP1 foram relacionados com alto risco de desenvolvimento da hanseníase (MEISNER et al, 2001; FERREIRA et al., 2004; TOSH et al., 2006).

A entrada do *M. leprae* no macrófago é seletivamente mediada pelos receptores do complemento, CR1 e CR3, os quais se ligam a componentes do complemento ativados sobre a superfície do *M. leprae* pelo seu antígeno específico PGL-I. Proteínas micobacterianas são processadas para produzir fragmentos, os quais são apresentados sobre a superfície de macrófagos, em associação com moléculas da classe II do HLA (antígeno leucocitário humano). Este requerimento para o reconhecimento de peptídeos estranhos em associação com HLA do hospedeiro evidencia a associação de certos fenótipos de HLA com hanseníase. Estudos familiares têm apontado para a associação das regiões gênicas do HLA com a hanseníase. O refinamento desses estudos levou a associação dos loci HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-DR2e HLA-DQw1 com a doença. Em relação às formas clínicas, os loci HLA-DR2, HLA-DR3 e HLA-DQw1 foram relacionados com a hanseníase tuberculóide, enquanto DR2, DRw8, DQw1 foram associados com a forma virchowiana (FITNESS et al., 2002; HEGAZY et al., 2002; MIRA et al., 2003; MILLER et al., 2004; SINGH et al., 2007).

Shaw e colaboradores (2001) associaram os alelos HLA-DQB1\*0201, HLA-DQA1\*0201 e HLA-DRB1\*7 com proteção e HLADQB1\*0501, HLA-DQA1\*0101 e HLA-DR1\*1 com susceptibilidade à hanseníase. Vanderborght et al. (2007) avaliaram especificamente a contribuição do locus HLA-DRB1 na população brasileira e vietnamita. Foram encontradas associações dos alelos HLA-DRB1\*10 e HLA-DRB1\*04 com susceptibilidade e proteção à hanseníase, respectivamente, em ambas as populações estudadas. Entretanto, nenhuma associação significativa com a forma clínica da doença foi descrita neste estudo. Mas em um estudo feito na população da Argentina,

Motta et al. (2007) atribuíram papel protetor aos alelos HLA-DQB1\*0201/0202/023 contra a forma multibacilar (SHAW et al., 2001; VANDERBORGHT et al., 2007; MOTTA et al., 2007).

A contribuição de moléculas de classe I do HLA para o desenvolvimento da hanseníase também tem sido avaliada. Na Índia, a freqüência de HLA-A2, HLA-A11, HLA-B40 e HLA-Cw7 apareceram aumentadas entre os pacientes hansenianos, enquanto que as de HLA-A28, HLA-B12, HLA-B15 e HLA-Cw3 apareceram diminuídas, já as freqüências dos genótipos A\*1102-B\*4006-Cw\*1502; A\*0203-B\*4016-Cw\*0703; A\*11-B\*40 estiveram aumentadas nos pacientes multibacilares em comparação aos controles (SHANKARKUMAR, 2004).

O gene altamente variável relacionado à cadeia MHC de classe I A (MICA) também tem sido associado à hanseníase. Esse gene codifica polipeptídios que são expressos na superfície de células em resposta a infecções e são reconhecidos por células T e células NK através do receptor NKG2D para aumentar a ativação dessas células que contribuem para a defesa contra micobactérias. O alelo MICA\*5A5.1 foi associado com susceptibilidade à hanseníase, pois codifica uma proteína sem uma cauda citoplasmática e dessa forma pode fornecer um possível mecanismo imunológico defeituoso contra micobactérias. No entanto, em um outro estudo MICA\*5A5.1 foi relacionado com proteção contra a forma multibacilar da hanseníase (WANG et al., 1999; TOSH et al., 2006).

Em um estudo feito por Siddiqui et al. (2001) com 244 famílias no sul da Índia revelou significativa ligação de marcadores no cromossomo 10p13 (banda 13 do braço curto do cromossomo 10) com suscetibilidade à hanseníase. A maioria dos pacientes nessas famílias apresentava hanseníase tuberculóide, não ficando claro se os loci que foram identificados estavam associados à suscetibilidade à hanseníase ou apenas à forma tuberculóide. A constatação de uma forte ligação entre a região cromossômica 10p13 e a hanseníase paucibacilar, mas não à hanseníase por si ou à outras formas clínicas da doença, foi confirmado por um segundo estudo realizado por Mira et al. (2003) em uma população vietnamita. Outras regiões cromossômicas têm sido estudadas como a 20p12 relacionada com a resistência à hanseníase e a 17q11-q21 vinculada à susceptibilidade à hanseníase (SIDDIQUI et al., 2001; MIRA et al., 2003; MILLER et al., 2004).

A ninjurina é uma proteína expressa em diversos tecidos embrionários e adultos, entre eles os nervos periféricos onde promove a adesão entre células de Schwann. Esta molécula é codificada pelo gene NINJ1, o qual tem a expressão aumentada nas células de Schwann após a ocorrência de dano neural, sugerindo um papel dessa molécula na regeneração do tecido nervoso. Em um estudo recente, Cardoso et al. (2007) associaram a presença do alelo ala110 do polimorfismo asp110ala no gene NINJ1 com níveis menores de mRNA para ninjurina e com a ocorrência de dano neural na hanseníase, sendo o risco para dano neural dependente do número de alelos presentes no indivíduo (CARDOSO et al., 2007).

O transportador associado com o processamento de antígeno (TAP) é uma proteína composta por dois polipeptídeos, TAP1 e TAP2. Seus respectivos genes, localizados no cromossomo 6p21, encontram-se dentro da região MHC classe II entre o HLA-DP e -DQ. O gene TAP2 codifica a cadeia 2 da proteína transportadora associada ao processamento antigênico que atua na translocação de peptídeos do citosol para o retículo endoplasmático e na ligação de peptídeos ao MHC de classe I. São relatados vários polimorfismos desse gene que em combinação, originam diferentes alelos (A-H) que podem diferir quanto à capacidade de apresentar antígenos via MHC de classe I. Evidências do envolvimento dos genes TAP na susceptibilidade à hanseníase foram encontradas através de um estudo com 50 pacientes com hanseníase tuberculóide e 40 controles saudáveis no Norte da Índia. O TAP 2-B foi significativamente mais encontrado nos pacientes com hanseníase tuberculóide quando comparado aos controles saudáveis (76% e 47,5%, respectivamente), tendo isso particularmente ocorrido em pacientes positivos para o HLA-DR15 (RAJALINGAM et al., 1997; FITNESS et al., 2002).

A forma ativa da vitamina D (1,25 diidroxivitamina D3) é um hormônio que, além de regular o metabolismo do cálcio, exerce um papel imunomodulador por meio da ligação ao seu receptor nuclear VDR em monócitos, macrófagos e linfócitos ativados. Essa interação leva à supressão da transcrição de vários genes nestas células, como IL12 e IFN $\gamma$ , bem como à expressão de HLA-DR. Nos macrófagos, ocorre aumento da sua diferenciação e citotoxicidade, porém ocorre diminuição de suas funções como célula apresentadora de antígeno, levando à diminuição da expressão de antígeno HLA classe II e à inibição da produção de IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$ . Assim, esse hormônio, por meio da interação com seu receptor, inibe a produção de citocinas e imunoglobulinas e a proliferação linfocitária. Dessa forma, o VDR apresenta um papel regulador no equilíbrio Th1-Th2, o que poderia influenciar o desfecho da forma clínica de hanseníase. O gene VDR está localizado no cromossomo 12 e quatro polimorfismos foram descritos neste gene de acordo com perfis de restrição que esses criam (HAYES et al., 2003; SCOLLARD et al., 2006).

Na hanseníase, o polimorfismo TaqI no gene VDR tem sido alvo de investigações. Esse polimorfismo trata-se de uma substituição silenciosa de T para C no códon 352 no exon 9 que cria um sítio para a enzima TaqI. Em um estudo indiano, o genótipo TT foi associado com a forma virchowiana da hanseníase, enquanto o CC foi associado à forma tuberculóide. Nesse estudo a resistência à hanseníase foi associada ao genótipo heterozigoto. Na população de Malauí, o genótipo CC foi associado à susceptibilidade à hanseníase por si, entretanto, a composição do grupo de casos estudado foi predominantemente paucibacilar. Adicionalmente, em um estudo mais recente o genótipo TT foi mais encontrado em pacientes hansenianos do que em controles saudáveis. Estes dados permitem a especulação de que a heterozigotidade para este polimorfismo estaria associada ao melhor equilíbrio entre as respostas Th1-Th2 (ROY et al., 1999; FITNESS et al., 2004; GOULART et al., 2006).

OTLR2 está envolvido na resposta imune inata à antígenos da parede do *M. leprae*, ativando macrófagos e induzindo a produção inicial de IL-12 e o estabelecimento de respostas do tipo Th1. Este receptor necessita do TLR1 ou TLR6 como co-receptores para que haja especificidade em relação ao ligante. Assim, o heterodímero TLR1/TLR2 também pode ativar a resposta imune frente aos antígenos micobacterianos. A expressão de TLR1 e TLR2 tem sido demonstrada nas lesões de pele de pacientes com hanseníase. A ativação do TLR2 pode induzir a apoptose de células de Schwann contribuindo para a lesão neural associada à doença (MALHOTRA et al., 2005b; BOCHUD et al., 2008).

Evidências que variações genéticas dos TLRs podem estar envolvidas no aumento da susceptibilidade à hanseníase foram obtidas por Kang e Chae (2001). Neste estudo foi descrito uma substituição C para T do nucleotídeo 2029 do gene TLR2 e foi observada uma forte associação entre esse polimorfismo e a ocorrência de hanseníase multibacilar. Em 2005, Malhotra et al. contestaram o estudo de Kang e Chae (2001) e atribuíram este equívoco à existência de uma região homóloga ao exon3 do gene TLR2 (pseudogene), também amplificada pelos primers empregados por Kang e Chae. Recentemente, Bochud et al. (2008) descreveram a associação do polimorfismo 597 C—T e de uma região de microssatélite do gene TLR2 com aumento e diminuição do risco de reação reversa, respectivamente (KANG e CHAE, 2001; MALHOTRA et al., 2005b; BOCHUD et al., 2008).

Em outro estudo, Johnson et al. (2007) descreveram a associação de um polimorfismo no gene TLR1 com resistência à hanseníase. Esse trata de uma substituição T para G, no nucleotídeo 1805, que leva à troca de isoleucina para serina no resíduo 602. Funcionalmente, a resistência à hanseníase conferida pelo alelo 602S pôde ser explicada pela menor expressão do receptor na superfície celular bem como pela responsividade diminuída a diversos antígenos associada a esta variante, o que pode sugerir que o sistema TLR seja parte dos mecanismos de escape do *M. leprae* (JOHNSON et al., 2007).

A lectina ligante de manose (MBL) liga-se a resíduos de manose e N-acetilglicosamina presentes na superfície de bactérias e fungos, o que resulta na ativação do sistema complemento, opsonização e fagocitose. Pelo fato de o *M. leprae* ser um parasita intracelular obrigatório que depende da fagocitose para penetrar nas células do hospedeiro, a redução nos níveis de MBL pode conferir alguma proteção contra a hanseníase (DORNELLES et al., 2006; MESSIAS-REASON et al., 2007). Fitness et al. (2004) compararam a frequência do polimorfismo 239G—A no exon 1 do gene MBL2 entre pacientes com hanseníase e controles, mas não encontraram nenhuma associação, entretanto este SNP não leva a diminuição na expressão da proteína. Em um outro estudo Dornelles et al. (2006) relataram que baixos níveis de MBL conferem proteção contra a hanseníase virchowiana. Em 2007, Messias-Reason et al., por sua vez, verificaram diferenças na frequência de polimorfismos no exon 1 do gene MBL2 entre pacientes e controles e observaram uma maior frequência

de genótipos relacionados com baixa produção de MBL nos pacientes tuberculóides em comparação com virchowianos (FITNESS et al., 2004; DORNELLES et al., 2006; MESSIAS-REASON et al., 2007).

As citocinas são proteínas chaves na regulação da resposta imune na hanseníase. Pesquisas sugerem que a produção de citocinas no hospedeiro é geneticamente determinada. Estudos em indivíduos saudáveis têm demonstrado diferenças estáveis na produção de citocinas e têm relacionado essas diferenças com variações herdadas nos genes que codificam as citocinas. Devido as citocinas não serem expressas espontaneamente e terem de ser sintetizadas em resposta a algum estresse celular, como patógenos, SNPs na região promotora de citocinas podem ter conseqüências. Dessa forma, a variabilidade genética de citocinas subjaz à complexidade de diferenças interindividuais na resposta imune à patógenos (KNIGHT, 2001; LEE et al., 2003, RIVERA-CHAVEZ et al., 2003).

Os SNPs na região promotora do gene do TNF $\alpha$ , com potencial para alteração na produção desta proteína, têm sido de interesse na investigação dos determinantes da susceptibilidade genética para hanseníase (VANDERBORGHT et al., 2004; VEJBAESYA et al., 2007). O polimorfismo detectado na posição -308 (G/A) na região promotora do gene do TNF $\alpha$  foi o primeiro a ser associado a doenças, porém permanece controverso na hanseníase. Em um estudo realizado por Blackwell (1998) esse polimorfismo apresentou significativa associação com a hanseníase (BLACKWELL, 1998). Também foi encontrada associação entre o alelo -308A deste SNP e a hanseníase multibacilar em estudos indiano e tailandês (ROY et al., 1997; VEJBAESYA et al., 2007). Contrariamente, em estudos brasileiros este alelo foi associado à resistência a esta forma clínica de hanseníase (SANTOS et al., 2002; VANDERBORGHT et al., 2004). No entanto, Levee et al. (1997) não encontraram associação desse SNP no gene TNF $\alpha$  com a hanseníase em estudo com famílias na Polinésia Francesa (LEVEE et al., 1997). A implicação funcional desse polimorfismo ainda é controversa; alguns estudos indicam que a presença do alelo A resulta em maior produção de TNF $\alpha$ , enquanto outros não indicam relevância funcional do mesmo (BRINKMAN et al., 1995; WILSON et al., 1997). Em um amplo estudo de genes candidatos de susceptibilidade à hanseníase, não foi encontrada a associação de quatro polimorfismos (-238A  $\rightarrow$  G, -308G  $\rightarrow$  A, -376G  $\rightarrow$  A e -863C  $\rightarrow$  A) na região promotora do gene TNF com a hanseníase (FITNESS et al., 2004).

Os SNPs nas regiões promotoras e codificadoras dos genes envolvidos no eixo IL-12/IL-23/IFN $\gamma$  que dirigem o perfil de resposta para Th1, como os genes IL12B, IL12RB1, IFNG, IFNGR1 e IFNGR2, podem influenciar a ocorrência de doenças infecciosas, pois IL-12 e IL-23 são produzidas por macrófagos e células dendríticas após o reconhecimento de patógenos e estimulam a produção de IFN $\gamma$  em linfócitos T CD4+ e células NK, dirigindo a resposta imune para um padrão Th1. IL-12 e a IL-23 são heterodímeros e compartilham a subunidade p40, codificada pelo gene IL12B. A ação destas citocinas se dá por meio do reconhecimento desta subunidade pela cadeia  $\beta$ 1,

presente nos complexos receptores de IL-12 e IL-23 e codificada pelo gene IL12RB1 (LANGRISH et al., 2004).

Um estudo do polimorfismo no gene IL12B, na posição 16974 da região 3' UTR, mostrou que indivíduos homocigotos CC apresentavam maior produção de IL-12 pós-estímulo com LPS e PPD do que os heterocigotos AC e homocigotos AA (YILMAZ et al., 2005). No entanto, Morahan et al. (2007) estudaram este SNP e constataram que indivíduos com hanseníase apresentavam maior frequência de genótipo associado à maior expressão de IL12B (MORAHAN et al., 2007). Quanto ao gene IL12RB1, dois polimorfismos no exon 7 (641A/G e 684C/T) e dois no exon 10 (1094T/C e 1132G/C) foram estudados e o genótipo 641G-1094C-1132C foi associado à ocorrência de tuberculose (AKAHOSHI et al., 2003). No entanto, em um outro estudo não foi encontrado esta mesma correlação estudando a hanseníase virchowiana na população coreana (LEE et al., 2003).

O IFN $\gamma$  é o principal produto das respostas Th1. Assim, deficiências na sua produção ou sinalização, via receptores IFNGR1 ou IFNGR2, são causas de infecções por patógenos intracelulares (DOFFINGER et al., 2000).

A deficiência de receptor de IFN $\gamma$  foi a primeira desordem descrita na via das citocinas tipo-1 que predispõem a infecções por micobactérias não patogênicas. Contudo, Lee et al. (2003) estudaram os polimorfismos 83 G/A e 1443 T/C no receptor 1 do IFN $\gamma$  (IFNGR1), mas não encontraram nenhuma associação com a susceptibilidade à hanseníase (LEE et al., 2003). Em um estudo conduzido por Reynard et al. (2003), foi demonstrado que o grupo de pacientes virchowianos apresentava maior frequência de alelos para os microsátélites mais longos de IFN $\gamma$  com cinco, seis ou sete alelos. A partir disso, foi especulado que alelos de microsátélites mais longos são associados ao desenvolvimento da hanseníase por afetar diretamente a produção de IFN $\gamma$ . É possível que esses alelos estejam ligados a um desequilíbrio com alelos de outros loci diretamente envolvidos na regulação da produção do IFN $\gamma$ , assim afetando a resposta ao *Mycobacterium*. Os tamanhos dos microsátélites podem influenciar diretamente a transcrição do gene e alterar a produção de IFN $\gamma$  (REYNARD et al., 2003). O alelo T do polimorfismo +874 T  $\rightarrow$  A, no intron 1, tem sido correlacionado com alta produção de IFN $\gamma$  e resistência à tuberculose. Contudo, este efeito protetor não foi observado para hanseníase na população de Malauí (LOPEZ-MADERUELO et al., 2003; ROSSOUW et al., 2003, FITNESS et al., 2004).

Estudos têm sugerido que 75% da variação na produção de IL-10 seja geneticamente determinada e que este controle ocorre em nível transcricional. A região promotora deste gene é polimórfica, contendo regiões de microsatélite e SNPs nas posições -592, -819, -1082, -2763, -2849 e -3575. O genótipo -1082A/-819T/-592A foi associado à atividade transcricional mais baixa do que o genótipo -1082G/-819C/-592C, enquanto o genótipo ATA/ATA foi associado com baixa produção da citocina em cultura de PBMC estimulada com LPS. Adicionalmente, foi observado que o alelo -1082G é associado à alta produção desta citocina “*in vivo*” e “*in vitro*” (TURNER et al.,

1997; CRAWLEY et al., 1999; GIBSON et al., 2001).

Estudos com três populações revelaram que genótipos formados por SNPs na região promotora do gene IL10 possuem papel na susceptibilidade à hanseníase. Moraes et al. (2004) demonstraram que o genótipo -3575A/-2849G/-2763C confere resistência, enquanto o genótipo -3575T/-2849A/-2763C confere susceptibilidade à hanseníase, sem apresentar correlação significativa com a forma clínica (MORAES et al., 2004). Na população indiana, Malhotra et al. (2005a) descreveram o genótipo -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819C/-592C conferindo resistência à hanseníase e à forma multibacilar da doença, enquanto o genótipo -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819T/-592A esteve associado à ocorrência da forma multibacilar (MALHOTRA et al., 2005a). Santos et al. (2002) encontraram, na população do Rio de Janeiro, susceptibilidade à hanseníase associada ao alelo -819 T (SANTOS et al., 2002). Entretanto, na população de Malauí, Fitness et al. (2004) não encontraram associação de nenhum dos SNPs nas posições -592, -819, -1082 com hanseníase. Estas diferenças nos resultados, provavelmente, advêm da diversidade da constituição genética dessas populações (FITNESS et al., 2004).

A IL-6 é importante na resposta imunológica inata inicial contra o *Mycobacterium*, pois está envolvida na estimulação da produção inicial de IFN $\gamma$ , porém não é essencial para o desenvolvimento de uma imunidade protetora contra o *Mycobacterium*. Um SNP foi descrito no locus do gene da IL-6 na posição -174, sendo uma substituição G por C capaz de afetar os níveis séricos de IL-6 (FISHMAN et al., 1998). No entanto, Heno et al. (2006) falharam em demonstrar associação desse polimorfismo com a tuberculose e até o momento não foi publicado a associação desse polimorfismo com a hanseníase (HENAQ et al., 2006).

Estudos têm descrito dois principais SNPs no gene do TGF $\beta$ . O primeiro SNP na posição -509 C-T ocasiona uma mudança no códon 10 de leucina para prolina. A prolina no resíduo 10 está associada ao aumento da secreção do TGF $\beta$ . O segundo SNP está localizado na posição +915 G-C, que ocasiona uma mudança no códon 25 de arginina para prolina (PERREY et al., 1998; BATHGATE et al., 2000). Esses SNPs foram estudados em dois trabalhos, os quais concluíram que a distribuição dos alelos para os códons 10 e 25 foram semelhante entre os controles saudáveis e pacientes com tuberculose (NIIMI et al., 2002; HENAQ et al., 2006).

## REFERÊNCIAS

AKAHOSHI, M.; NAKASHIMA, H.; MIYAKE, K.; INOUE, Y.; SHIMIZU, S.; TANAKA, Y.; OKADA, K.; OTSUKA, T.; HARADA, M. **Influence of interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms on tuberculosis.** *Hum. Genet.*, v. 112, n. 3, p. 237-243, 2003.

ALCAIS, A.; MIRA, M.; CASANOVA, J. L.; SCHURR, E.; ABEL, L. **Genetic dissection of immunity in leprosy.** *Curr. Opin. Immunol.*, v. 17, n. 1, p. 44-48, 2005

- ANTAS, P. R.; SALES, J. S.; PEREIRA, K. C.; OLIVEIRA, E. B.; CUNHA, K. S.; SARNO, E. N.; SAMPAIO, E. P. **Patterns of intracellular cytokines in CD4 and CD8 T cells from patients with mycobacterial infections.** *Braz. J. Méd. Biol. Res.*, v. 37, n. 8, p. 1119-1129, 2004.
- ARÁOZ, R.; HONORÉ N.; CHO, S.; KIM, J. P.; CHO, S. N.; MONOT, M.; DEMANGEL, C.; BRENNAN, P. J.; COLE, S. T. **Antigen discovery: a postgenomic approach to leprosy diagnosis.** *Infect. Immun.*, v. 74, n. 1, p. 175-182, 2006.
- BARKER, L. P. ***Mycobacterium leprae* interactions with the host cell: recent advances.** *Indian J. Med. Res.*, v. 123, n. 6, p. 748-759, 2006.
- BATHGATE, A. J.; PRAVICA, V.; PERREY, C.; THERAPONDOS, G.; PLEVRIS, J. N.; HAYES, P. C.; HUTCHINSON, I. V. **The effect of polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 genes in acute hepatic allograft rejection.** *Transplantation*, v. 69, n. 7, 2000.
- BEIGUELMAN, B. **Some remarks on the genetics of leprosy resistance.** *Acta Genet. Med. Gemellol.*, v. 17, n. 4, p. 584-594, 1968.
- BELGAUMKAR, V. A.; GOKHALE, N. R.; MAHAJAN, P. M.; BHARADWAJ, R.; PANDIT, D. P.; DESHPANDE, S. **Circulating cytokine profiles in leprosy patients.** *Lepr. Rev.*, v. 78, n. 3, 2007.
- BLACKWELL, J. M. **Genetics of host resistance and susceptibility to intramacrophage pathogens: a study of multicase families of tuberculosis, leprosy and leishmaniasis in north-eastern Brazil.** *Int. J. Parasitol.*, v. 28, n. 1, p. 21-28, 1998.
- BRINKMAN, B. M.; ZUIJDEEST, D.; KAIJZEL, E. L.; BREEDVELD, F. C.; VERWEIJ, C. L. **Relevance of the tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) -308 promoter polymorphism in TNF alpha gene regulation.** *J. Inflamm.*, v. 46, n. 1, p. 32-41, 1995.
- BOCHUD, P. Y.; HAWN, T. R.; SIDDIQUI, M. R.; SAUNDERSON, P.; BRITTON, S.; ABRAHAM, I.; ARGAW, A. T.; JANER, M.; ZHAO, L. P.; KAPLAN, G.; ADEREM, A. **Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy.** *J. Infect. Dis.*, v. 197, n. 2, p. 253-261, 2008.
- CARDOSO, C. C.; MARTINEZ, A. N.; GUIMARÃES, P. E.; MENDES, C. T.; PACHECO, A. G.; DE OLIVEIRA, R. B.; TELES, R. M.; ILLARRAMENDI, X.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; DIAS-NETO, E.; MORAES, M. O. **Ninjurin 1 asp110ala single nucleotide polymorphism is associated with protection in leprosy nerve damage.** *J. Neuroimmunol.*, v. 190, p. 131-138, 2007.
- CONCHA, R. M.; COSSIO, T. M. L.; SALAZAR, S. I.; FICH, F. S.; PÉREZ, C. C.; GONZÁLEZ S. B.; **Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso.** *Rev. chil. infectol.*, v.25, n.1, p.64-69, 2008.
- COOKE, G. S.; SIDDIQUI, M. R. **Host genetics and the dissection of mycobacterial immunity.** *Clin. Exp. Immunol.*, v. 135, n. 1, p. 9-11, 2004.
- CRAWLEY, E.; KAY, R.; SILLIBOURNE, J.; PATEL, P.; HUTCHINSON, I.; WOO, P. **Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum.*, v. 42, n. 6, p. 1101-1108, 1999.
- DOFFINGER, R.; ALTARE, F.; CASANOVA, J. L. **Genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial infection.** *Microbes Infect.*, v. 2, n. 13, p. 1553-1557, 2000.
- DORNELLES, L. N.; PEREIRA-FERRARI, L.; MESSIAS-REASON, I. **Mannan-binding lectin plasma**

**levels in leprosy: deficiency confers protection against the lepromatous but not the tuberculoid forms.** *Clin. Exp. Immunol.*, v. 145, n. 3, p. 463-468, 2006.

DURÃES, S. M. B.; GUEDES, L. S.; CUNHA, M. D.; CAVALIERE, F. A. M.; OLIVEIRA, M. L. W. D. R. PP007 - **Estudo de 20 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro.** *An. Bras. Dermatol.*, v. 80, p. 295-300, 2005.

FERREIRA, F. R.; GOULART, L. R.; SILVA, H. D.; GOULART, I. M. **Susceptibility to leprosy may be conditioned by an interaction between the NRAMP1 promoter polymorphisms and the lepromin response.** *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, v. 72, n. 4, p. 457-467, 2004.

FISHMAN, D.; FAULDS, G.; JEFFERY, R.; MOHAMED-ALI, V.; YUDKIN, J. S.; HUMPHRIES, S.; WOO, P. **The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis.** *J. Clin. Invest.*, v. 102, n. 7, p. 1369-1376, 1998.

FITNESS, J.; TOSH, K.; HILL, A. V. **Genetics of susceptibility to leprosy.** *Genes Immun.*, v. 3, n. 8, p. 441-453, 2002.

FITNESS, J.; FLOYD, S.; WARNDORFF, D. K.; SICHALI, L.; MWAUNGULU, L.; CRAMPIN, A. C.; FINE, P. E.; HILL, A. V. **Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 71, n. 3, p. 330-340, 2004.

FULYA, I.; MEHMET, O.; HANDAN, A.; VEDAT, B. **Cytokine measurement in lymphocyte culture supernatant of inactive lepromatous leprosy patients.** *Indian. J. Med. Microbiol.*, v. 24, n. 2, p. 121-123, 2006.

GIBSON, A. W.; EDBERG, J. C.; WU, J.; WESTENDORP, R. G.; HUIZINGA, T. W.; KIMBERLY, R. P. **Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus.** *J. Immunol.*, v. 166, n. 6, p. 3915-3922, 2001.

GOULART, I. M.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. **Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host immune response to *Mycobacterium leprae*.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 35, n. 4, p. 365-375, 2002.

GOULART, L. R.; FERREIRA, F. R.; GOULART, I. M. **Interaction of TaqI polymorphism at exon 9 of the vitamin D receptor gene with the negative lepromin response may favor the occurrence of leprosy.** *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, v. 48, n. 1, p. 91-98, 2006.

HEGAZY, A. A.; ABDEL-HAMID, I. A.; AHMED, EL-S. F.; HAMMAD, S. M.; HAWAS, S. A. **Leprosy in a high-prevalence Egyptian village: epidemiology and risk factors.** *Int. J. Dermatol.*, v. 41, n. 10, p. 681-686, 2002.

HAYES, C. E.; NASHOLD, F. E.; SPACH, K. M.; PEDERSEN, L. B. **The immunological functions of the vitamin D endocrine system.** *Cell Mol. Biol.*, v. 49, n. 2, p. 277-300, 2003.

HENAO, M. I.; MONTES, C.; PARIS, S. C.; GARCIA, L. F. **Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis.** *Tuberculosis (Edinb)*, v. 86, n. 1, p. 11-19, 2006.

IYER, A. M.; MOHANTY, K. K.; VAN EGMOND, D.; KATOCH, K.; FABER, W. R.; DAS, P. K.; SENGUPTA, U. **Leprosy-specific B-cells within cellular infiltrates in active leprosy lesions.** *Hum. Pathol.*, v. 38, n. 7, p. 1065-1073, 2007.

JOHNSON, C. M.; LYLE, E. A.; OMUETI, K. O.; STEPENSKY, V. A.; YEGIN, O.; ALPSOY, E.; HAMANN, L.; SCHUMANN, R. R.; TAPPING, R. I. **Cutting edge: A common polymorphism impairs**

cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J. Immunol.*, v. 178, n. 12, p. 7520-7524, 2007.

KANG, T. J.; CHAE, G. T. **Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients.** *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, v. 31, p. 53-58, 2001

KNIGHT, J. **Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines as Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome.** *Curr. Infect. Dis. Rep.*, v. 3 n. 5, p. 427-439, 2001.

LANGRISH, C. L.; MCKENZIE, B. S.; WILSON, N. J.; DE WAAL MALEFYT, R.; KASTELEIN, R. A.; CUA, D. J. **IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity.** *Immunol. Rev.*, v. 202, p. 96-105, 2004.

LEE, S. B.; KIM, B. C.; JIN, S. H.; PARK, Y. G.; KIM, S. K.; KANG, T. J.; CHAE, G. T. **Missense mutations of the interleukin-12 receptor beta 1 (IL12RB1) and interferon-gamma receptor 1 (IFNGR1) genes are not associated with susceptibility to lepromatous leprosy in Korea.** *Immunogenetics*, v. 55, n. 3, p. 177-181, 2003.

LEVEE, G.; SCHURR, E.; PANDEY, J. P. **Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta and immunoglobulin (GM and KM) polymorphisms in leprosy. A linkage study.** *Exp. Clin. Immunogenet.*, v. 14, n. 2, p. 160-165, 1997.

LÓPEZ-MADERUELO, D.; ARNALICH, F.; SERANTES, R.; GONZÁLEZ, A.; CODOCEO, R.; MADERO, R. **Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 167, n. 7, p. 970-975, 2003.

MALHOTRA, D.; DARVISHI, K.; SOOD, S.; SHARMA, S.; GROVER, C.; RELHAN, V.; REDDY, B. S.; BAMEZAI, R. N. **IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy.** *Hum. Genet.*, v. 118, n. 2, p. 295-300, 2005a.

MALHOTRA, D.; RELHAN, V.; REDDY, B. S.; BAMEZAI, R. **TLR2 Arg677Trp polymorphism in leprosy: revisited.** *Hum. Genet.*, v. 116, n. 5, p. 413-415, 2005b.

MEISNER, S. J.; MUCKLOW, S.; WARNER, G.; SOW, S. O.; LIENHARDT, C.; HILL, A. V. **Association of NRAMP1 polymorphism with leprosy type but not susceptibility to leprosy per se in west Africans.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 65, n. 6, p. 733-735, 2001.

MESSIAS-REASON, I. J.; BOLDT, A. B.; MORAES BRAGA, A. C.; VON ROSEN, S. S. E.; DORNELLES, L.; PEREIRA-FERRARI, L.; KREMSNER, P. G.; KUN, J. F. **The association between mannan-binding lectin gene polymorphism and clinical leprosy: new insight into an old paradigm.** *J. Infect. Dis.*, v. 196, n. 9, p. 1379-1385, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. HANSENÍASE. 2016. Disponível: em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/ministerio/principal/secretarias/svs/hanseníase> Acesso em 10/08/2017.

MIRA, M. T. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. *Microbes. Infect*, v. 8, n. 4, p. 1124-1131, 2006.

MIRA, M. T.; ALCAIS, A.; NGUYEN, V. T.; MORAES, M. O.; DI FLUMERI, C.; VU, H. T.; MAI, C. P.; NGUYEN, T. H.; NGUYEN, N. B.; PHAM, X. K.; SARNO, E. N.; ALTER, A.; MONTPETIT, A.; MORAES, M. E.; MORAES, J. R.; DORÉ, C.; GALLANT, C. J.; LEPAGE, P.; VERNER, A.; VAN DE VOSSE, E.; HUDSON, T. J.; ABEL, L.; SCHURR, E. **Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG.** *Nature*, v. 427, n. 6975, p. 636-640, 2004.

MIRA, M. T.; ALCAIS, A.; VAN THUC N.; THAI, V. H.; HUONG, N. T.; BA, N. N.; VERNER, A.; HUDSON, T. J.; ABEL, L.; SCHURR, E. **Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population.** *Nat. Genet.*, v. 33, n. 3, p. 412-415, 2003.

MODLIN, R. L. **Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy.** *J. Invest. Dermatol.*, v. 102, n. 6, p. 828-832, 1994.

MOET, F. J.; PAHAN, D.; SCHURING, R. P.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J. H. **Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy.** *J. Infect. Dis.*, v. 193, n. 3, p. 346-353, 2006.

MOHAN – MOVIMENTO DE REINTEGRAÇÃO DAS PESSOAS ATINGIDAS PELA HANSENÍASE, Disponível em [http://www.morhan.org.br/sobre\\_hanseníase](http://www.morhan.org.br/sobre_hanseníase)>acesso em 10/08/2017.

MONOT, M.; HONORE, N.; GARNIER, T.; ARAOZ, R.; COPPE, J. Y.; LACROIX, C.; SOW, S.; SPENCER, J. S.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L.; GELBER, R.; VIRMOND, M.; FLAGEUL, B.; CHO, S. N.; JI, B.; PANIZ-MONDOLFI, A.; CONVIT, J.; YOUNG, S.; FINE, P. E.; RASOLOFO, V.; BRENNAN, P. J.; COLE, S.T. **On the origin of leprosy.** *Science*, v. 308, n. 5724, p. 1040-1042, 2005.

MORAHAN, G.; KAUR, G.; SINGH, M.; RAPHAP, C. C.; KUMAR, N.; KATOCH, K.; MEHRA, N. K.; HUANG, D. **Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis.** *Tissue Antigens*, v. 69, p. 234-236, 2007.

MORAES, M. O.; PACHECO, A. G.; SCHONKEREN, J. J.; VANDERBORGHT, P. R.; NERY, J. A.; SANTOS, A. R.; MORAES, M. E.; MORAES, J. R.; OTTENHOFF, T. H.; SAMPAIO, E. P.; HUIZINGA, T. W.; SARNO EN. **Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy.** *Genes Immun.*, v. 5, n. 7, P. 592-595, 2004.

MOTTA, P. M.; CECH, N.; FONTAN, C.; GIMÉNEZ, M. F.; LODEIRO, N.; MARINIC, K.; MOLINARI, M. L.; SOTELO, M. G.; HABEGGER DE SORRENTINO, A. **Role of HLA-DR and HLA-DQ alleles in multibacillary leprosy and paucibacillary leprosy in the province of Chaco (Argentina).** *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, v. 25, n. 10, p. 627-631, 2007.

MUELLER, E. N.; JAMIESON, S. E.; JOBERTY, C.; FAKIOLA, M.; HUDSON, D.; PEACOCK, C. S.; CORDELL, H. J.; SHAW, M. A.; LINS-LAINSON, Z.; SHAW, J. J.; RAMOS, F.; SILVEIRA, F.; BLACKWELL, J. M. **Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians.** *Genes Immun.*, v. 5, n. 1, p. 63-67, 2004.

NIIMI, T.; SATO, S.; SUGIURA, Y.; YOSHINOCHI, T.; AKITA, K.; MAEDA, H.; ACHIWA, H.; NINOMIYA, S.; AKITA, Y.; SUZUKI, M.; NISHIO, M.; YOSHIKAWA, K.; MORISHITA, M.; SHIMIZU, S.; UEDA, R. **Transforming growth factor-beta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients.** *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, v. 6, n. 6, p. 510-515, 2002.

PERREY, C.; PRAVICA, V.; SINNOTT, P. J.; HUTCHINSON, I. V. **Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor-beta 1 and tumour necrosis factor-alpha genes: a technical report.** *Transpl. Immunol.*, v. 6, n. 3, p. 193-197, 1998.

RABELLO, F. E. **A clinico-epidemiological classification of the forms of leprosy.** *Int. J. Leprosy*, n. 5, p. 343-356, 1937.

RADA, E.; NACARID, A.; CONVIT, J. **Some immunological aspects in the reaccional states of Hansen disease.** *Invest. Clin.*, v. 46, n. 4, 381-389, 2005.

RAJALINGAM, R.; SINGAL, D. P.; MEHRA, N. K. **Transporter associated with antigen-processing (TAP) genes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis.** *Tissue Antigens*, v. 49, n. 2, p. 168-72, 1997.

REYNARD, M. P.; TURNER, D.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.; RAMOS DE SOUZA, M.; MORENO, C.; NAVARRETE, C. V. **Allele frequencies for an interferon-gamma microsatellite in a population of Brazilian leprosy patients.** *Eur. J. Immunogenet.*, v. 30, n. 2, p. 149-151, 2003.

- RIVERA-CHAVEZ, F. A.; PETERS-HYBKI, D. L.; BARBER, R. C.; O'KEEFE, G. E. **Interleukin-6 promoter haplotypes and interleukin-6 cytokine responses.** *Shock*, v. 20, n. 3, p. 218-223, 2003.
- ROSSOUW, M.; NEL, H. J.; COOKE, G. S.; VAN HELDEN, P. D.; HOAL, E. G. **Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene.** *Lancet*, v. 31, n. 372, p. 1871-1872, 2003.
- ROY, S.; MCGUIRE, W.; MASCIE-TAYLOR, C. G.; SAHA, B.; HAZRA, S. K.; HILL, A. V.; KWIATKOWSKI, D. **Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy.** *J. Infect. Dis.*, v. 176, n. 2, P. 530-532, 1997.
- ROY, S.; FRODSHAM, A.; SAHA, B.; HAZRA, S. K.; MASCIE-TAYLOR, C. G.; HILL, A. V. **Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type.** *J. Infect. Dis.*, v. 179, n. 1, p. 187-191, 1999.
- SANTOS, A. R.; SUFFYS, P. N.; VANDERBORGHT, P. R.; MORAES, M. O.; VIEIRA, L. M.; CABELLO, P. H.; BAKKER, A. M.; MATOS, H. J.; HUIZINGA TW.; OTTENHOFF, T. H.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. M. **Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy.** *J. Infect. Dis.*, v. 186, n. 11, p. 1687-1691, 2002.
- SILVA, C. L.; FOSS, N. T. **Tumor necrosis factor in leprosy patients.** *J. Infect. Dis.*, v. 159, n. 4, p. 787-790, 1989.
- SCOLLARD, D. M.; ADAMS, L. B.; GILLIS, T. P.; KRAHENBUHL, J. L.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L. **The continuing challenges of leprosy.** *Clin. Microbiol. Rev.*, v.19, n. 2, p. 338-381, 2006.
- SCHURR, E.; ALCAIS, A.; DE LÉSÉLEUC L.; ABEL L. **Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*.** *Semin. Immunol.*, v. 18, n. 6, p. 404-410, 2006.
- SHANKARKUMAR, U. **HLA associations in leprosy patients from Mumbai, India.** *Lepr. Rev.*, v. 75, n. 1, p. 79-85, 2004.
- SHAW, M. A.; DONALDSON, I. J.; COLLINS, A.; PEACOCK, C. S.; LINS-LAINSON, Z.; SHAW, J. J.; RAMOS, F.; SILVEIRA, F.; BLACKWELL, J. M. **Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumour necrosis factor genes.** *Genes Immun.* v. 2, n. 4, p. 196-204, 2001.
- SINGH, M.; BALAMURUGAN, A.; KATOCH, K.; SHARMA, S. K.; MEHRA N. K. **Immunogenetics of mycobacterial infections in the North Indian population.** *Tissue Antigens*, v. 69, p. 228-230, 2007.
- TOSH, K.; RAVIKUMAR, M.; BELL, J. T.; MEISNER, S.; HILL, A. V.; PITCHAPPAN, R. **Variation in MICA and MICB genes and enhanced susceptibility to paucibacillary leprosy in South India.** *Hum. Mol. Genet.*, v. 15, n. 19, p. 2880-2887, 2006.
- TURNER, D. M.; WILLIAMS, D. M.; SANKARAN, D.; LAZARUS, M.; SINNOTT, P. J.; HUTCHINSON, I. V. **An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter.** *Eur. J. Immunogenet.*, v. 24, n. 1, p. 1-8, 1997.
- VANDERBORGHT, P. R.; MATOS, H. J.; SALLES, A. M.; VASCONCELLOS, S. E.; SILVA-FILHO, V. F.; HUIZINGA, T. W.; OTTENHOFF, T. H.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; SANTOS, A. R.; MORAES, M. O. **Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at -238 and -308 positions in the TNFalpha promoter: clinical and bacteriological evaluation in leprosy.** *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, v. 72, n. 2, p. 143-148, 2004.

- VAN DE VOSSE, E.; HOEVE, M. A.; OTTENHOFF, T. H. **Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae.** *Lancet Infect. Dis.*, v. 4, n. 12, p. 739-749, 2004.
- VEJBAESYA, S.; MAHAISAVARIYA, P.; LUANGTRAKOOL, P.; SERMDUANGPRATEEP, C. **TNF alpha and NRAMP1 polymorphisms in leprosy.** *J. Med. Assoc. Thai*, v. 90, n. 6, p. 1188-1192, 2007.
- WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. The clinical and immunological features of leprosy. *Br. Med. Bull.*, p. 103-121, 2006.
- WANG, L. M.; KIMURA, A.; SATOH, M.; MINESHITA, S. **HLA linked with leprosy in southern China: HLA-linked resistance alleles to leprosy.** *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, v. 67, n. 4, p. 403-408, 1999.
- WARWICK-DAVIES, J.; LOWRIE, D. B.; COLE, P. J. **Selective deactivation of human monocyte functions by TGF-beta.** *J. Immunol.*, v. 155, n. 6, p. 3186-3193, 1995.
- WATTS, C. **The exogenous pathway for antigen presentation on major histocompatibility complex class II and CD1 molecules.** *Nat. Immunol.*, v. 5, n. 7, p. 685-692, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire.** n. 35, p. 405-420, 2016.
- WILSON, A. G.; SYMONS, J. A.; MCDOWELL, T. L.; MCDEVITT, H. O.; DUFF, G. W. **Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 94, n. 7, p. 3195-3199, 1997.
- YOUNG, D.B.; BUCHANAN, T. M. **A serological test for leprosy with a glycolipid specific for *Mycobacterium leprae*.** *Science.*, v. 221, p. 1057-1059, 1983.
- YOUNG, S.; FINE, P. E.; RASOLOFO, V.; BRENNAN, P. J.; COLE, S.T. **On the origin of leprosy.** *Science*, v. 308, n. 5724, p. 1040-1042, 2005.

## PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DA HANSENÍASE NO NORDESTE BRASILEIRO

### **Layanne Almeida Cezário**

Centro Universitário Tiradentes – UNIT,  
Departamento de Enfermagem  
Maceió – Alagoas

### **Carla Bomfim Silva**

Centro Universitário Tiradentes – UNIT,  
Departamento de Enfermagem  
Maceió – Alagoas

### **Marge Rufino Nascimento da Silva**

Centro Universitário Tiradentes – UNIT,  
Departamento de Enfermagem  
Maceió – Alagoas

### **Lealdo Rodrigues de Andrade Filho**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL,  
Faculdade de Medicina  
Maceió – Alagoas

### **Givânia Bezerra de Melo**

Centro Universitário Tiradentes – UNIT,  
Departamento de Enfermagem  
Maceió – Alagoas

### **Maria Anilda dos Santos Araújo**

Centro Universitário Tiradentes – UNIT,  
Departamento de Enfermagem  
Maceió – Alagoas

**RESUMO:** A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que afeta os nervos periféricos e a pele, sendo considerada uma das doenças mais angustiantes e aflitivas e a principal causa

de incapacidades e deformidades físicas permanentes. Assim, objetivou-se analisar o perfil epidemiológico e clínico da hanseníase nos estados da região Nordeste, no período de 2010 a 2016. Trata-se de estudo epidemiológico, quantitativo, realizado por meio da análise de dados secundários obtidos do SINAN, via DATASUS. A variável de investigação correspondeu aos casos de hanseníase notificados nas Unidades Federativas da região Nordeste, no período definido. As variáveis exploratórias foram: prevalência, casos novos, casos em menores de 15 anos, sexo, forma clínica, classificação operacional e esquema terapêutico. A região nordeste apresenta a terceira maior taxa de prevalência do Brasil, com 2,08/10 mil habitantes, caracterizando média endemidade. A maior taxa de detecção geral de casos novos e em menores de 15 anos foi em 2010, com um total de 27,75 casos/100 mil habitantes e 7,33/100 mil habitantes respectivamente, evidenciando muito alta endemidade. Predominaram pacientes do sexo masculino (52,28%) e a forma dimorfa foi a mais prevalente (40,7%), assim como a classificação operacional multibacilar (72,17%). A poliquimioterapia com 12 doses foi a terapêutica preferencial (70,5%). Constatou-se uma tendência de redução nas notificações de casos novos de hanseníase no período estudado. Entretanto, a endemidade continua

alta e alerta para o fortalecimento de intervenções eficazes voltadas a seu manejo, controle e prevenção, visando contribuir para a melhoria das condições de saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hanseníase; Perfil epidemiológico; Perfil clínico; Nordeste brasileiro.

**ABSTRACT:** Leprosy is a chronic infectious disease, caused by *Mycobacterium leprae*, which affects the peripheral nerves and the skin, being considered one of the most distressing and harrowing diseases and the main cause of permanent disabilities and physical deformities. Thus, the aim of this study was to analyze the epidemiological and clinical profile of leprosy in the Northeastern states in Brazil from 2010 to 2016. This is an epidemiological and quantitative study carried out through the analysis of secondary data obtained from SINAN, via DATASUS. The research variable corresponded to the cases of leprosy reported in the Federative Units in the Northeast region, during the defined period. The exploratory variables were: prevalence, new cases, cases in children under 15, gender, clinical form, operational classification and therapeutic scheme. The northeastern region has the third highest prevalence rate in Brazil, with 2,08/10 thousand inhabitants, characterizing medium endemicity. The highest overall detection rate for new and under-15-year-old cases was in 2010, a total of 27,75 cases/100 thousand inhabitants and 7,33/100 thousand inhabitants respectively, showing very high endemicity. Male patients predominated (52,28%) and the dimorphous form was the most prevalent (40,7%), as well as multibacillary operational classification (72,17%). Polychemotherapy with 12 doses was the preferred therapy (70,5%). There was a tendency of reduction in the reports of new cases of leprosy in the period studied. However, endemicity remains high and alert for the strengthening of effective interventions aimed at its management, control and prevention, aiming to contribute to the improvement of health conditions.

**KEYWORDS:** Leprosy; Epidemiological profile; Clinical profile; Brazilian Northeast.

## 1 | INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma das mais antigas morbidades que acometem o homem, estando em evidência no Oriente Médio desde os tempos bíblicos, no qual era conhecida como lepra (BENJAK et al., 2018). Esta patologia começou a se manifestar no Brasil desde o século XVI, quando foi trazida por vários pontos do litoral, com os primeiros colonizadores portugueses e para sua disseminação muito contribuíram os escravos africanos (EIDT, 2004).

A hanseníase é uma doença granulomatosa crônica, infectocontagiosa e de evolução lenta, causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente, fracamente gram-positivo e um patógeno intracelular obrigatório, que apresenta tropismo pelos macrófagos da pele e pelas células de Schwann, determinando as manifestações dermatoneurológicas características da hanseníase (BRASIL, 2017b).

Entre tais manifestações estão a presença de lesão cutânea com alteração da sensibilidade, visto que a hanseníase acomete principalmente os nervos superficiais da pele, ocorrendo ainda o espessamento de troncos nervosos periféricos, principalmente nos olhos, mãos e pés (BRASIL, 2016b).

A hanseníase é transmitida pelas vias aéreas superiores de pessoa a pessoa, através do convívio de susceptíveis com pacientes bacilíferos que permanecem sem tratamento. Mas apesar de o *M. leprae* ter alta infectividade, ou seja, é capaz de infectar grande número de indivíduos, ele também apresenta baixa patogenicidade, isto é, poucos adoecem. Essas propriedades não ocorrem apenas em função de suas características intrínsecas, mas dependem, em especial, da relação com o hospedeiro e do grau de endemidade do meio (BRASIL, 2017a).

Todavia, a hanseníase é considerada uma das doenças mais angustiantes e aflitivas, pois o dano dermatoneurológico provocado por ela promove incapacidade física e deformidades, podendo gerar diversos problemas, como limitação da vida social, afastamento do ambiente laboral, problemas de cunho psicológico e estigma (GOIABEIRA et al. 2018).

Na estatística global realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o ano de 2016, foram relatados 214.783 casos novos de hanseníase em todo o mundo, sendo que desses, aproximadamente 83% eram da Índia, Brasil e Indonésia. Sendo assim, o Brasil ocupa o segundo lugar no ranking geral de casos descobertos anualmente, ficando atrás apenas da Índia, país asiático com densidade populacional 15 vezes maior e duas vezes mais pobre (WHO, 2017).

Ainda segundo a OMS, o Brasil concentra cerca de 92% dos casos registrados no continente americano (WHO, 2017). E embora se registre diminuição nos coeficientes de prevalência e de detecção de casos novos, algumas regiões, como Norte, Nordeste e Centro-Oeste, são avaliadas mais endêmicas, com áreas de importante manutenção da transmissão (BRASIL, 2012).

Por isso, frente ao grande número de casos, estipulou-se uma meta de eliminação para um caso a cada dez mil habitantes até o ano de 2015, utilizando tratamento poliquimioterápico (PQT), além de outras estratégias para o alcance das metas propostas. No entanto, o Brasil não conseguiu atingi-la (OMS, 2010).

Mas em 2016, a OMS desenvolveu uma estratégia global para eliminar a hanseníase e assumiu esse compromisso, com o objetivo de que, até 2020, seja reduzido a zero o número de crianças diagnosticadas com hanseníase e incapacidades físicas, e que a incidência seja de menos de um caso por milhão de habitantes (OMS, 2016).

Portanto, obter dados atualizados sobre o perfil desta doença e dos pacientes pode auxiliar e direcionar estratégias mais eficazes de prevenção, tratamento e promoção da saúde. Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico e clínico da hanseníase nos estados da região Nordeste, no período de 2010 a 2016.

## 2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico, quantitativo e descritivo de série temporal, que utilizou dados secundários, obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), na página do DATASUS (Departamento de Informática do SUS). A variável dependente correspondeu aos casos de hanseníase notificados nas Unidades Federativas da região Nordeste, nos anos de 2010 a 2016.

Quanto ao desfecho, os casos foram classificados segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10<sup>a</sup> Revisão (CID10) em: hanseníase indeterminada (A30.0), hanseníase tuberculoide (A30.1), hanseníase dimorfa (A30.3) e hanseníase virchowiana (A30.5). As variáveis exploratórias analisadas em todos os anos foram: prevalência, casos novos e casos em menores de 15 anos.

As variáveis sexo (feminino e masculino), forma clínica (indeterminada, tuberculoide, dimorfa e virchowiana), classificação operacional (paucibacilares e multibacilares) e esquema terapêutico (poliquimioterapia com seis doses, poliquimioterapia com 12 doses e poliquimioterapia com 24 doses), foram analisadas somente no período de 2014 a 2016, devido a indisponibilidade, no SINAN, de tais dados para os anos anteriores a 2014.

Foram calculadas as distribuições proporcionais para todas as variáveis estudadas, comparando-se todos os estados. As estimativas populacionais para os cálculos das incidências e da taxa de detecção foram extraídas do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). O programa Microsoft Excel foi utilizado para os cálculos das proporções, taxa de prevalência e de detecção de casos novos, bem como para a confecção de gráficos.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A região do nordeste brasileiro, no período de 2010 a 2016 apresentou a terceira maior taxa de prevalência do Brasil, com 2,08/10 mil habitantes, caracterizando média endemicidade.

A série temporal da taxa de prevalência de hanseníase é apresentada no gráfico 1, e indica que o estado do Maranhão exibiu a maior taxa de prevalência, em todos os anos estudados, com uma média anual de 4,79/10 mil habitantes, seguido do Piauí com 2,67; Pernambuco 2,40; Ceará 1,91; Bahia 1,51; Paraíba 1,36; Sergipe 1,22; Alagoas 0,82 e Rio Grande do Norte com média de 0,73.

Com esses valores, a prevalência de casos de hanseníase é considerada de média endemicidade em todos os estados do Nordeste, exceto no Rio Grande do Norte e Alagoas, que são considerados de baixa endemicidade, segundo os parâmetros do Ministério da Saúde, já que os indicadores consideram como hiperendêmico, quando possui valor  $\geq 20,0$  por 10 mil habitantes; muito alto, de 10,0 a 19,9 por 10 mil habitantes;

alto, de 5,0 a 9,9 por 10 mil habitantes; médio, de 1,0 a 4,9 por 10 mil habitantes e baixo se for <1,0 por 10 mil habitantes (BRASIL, 2013).

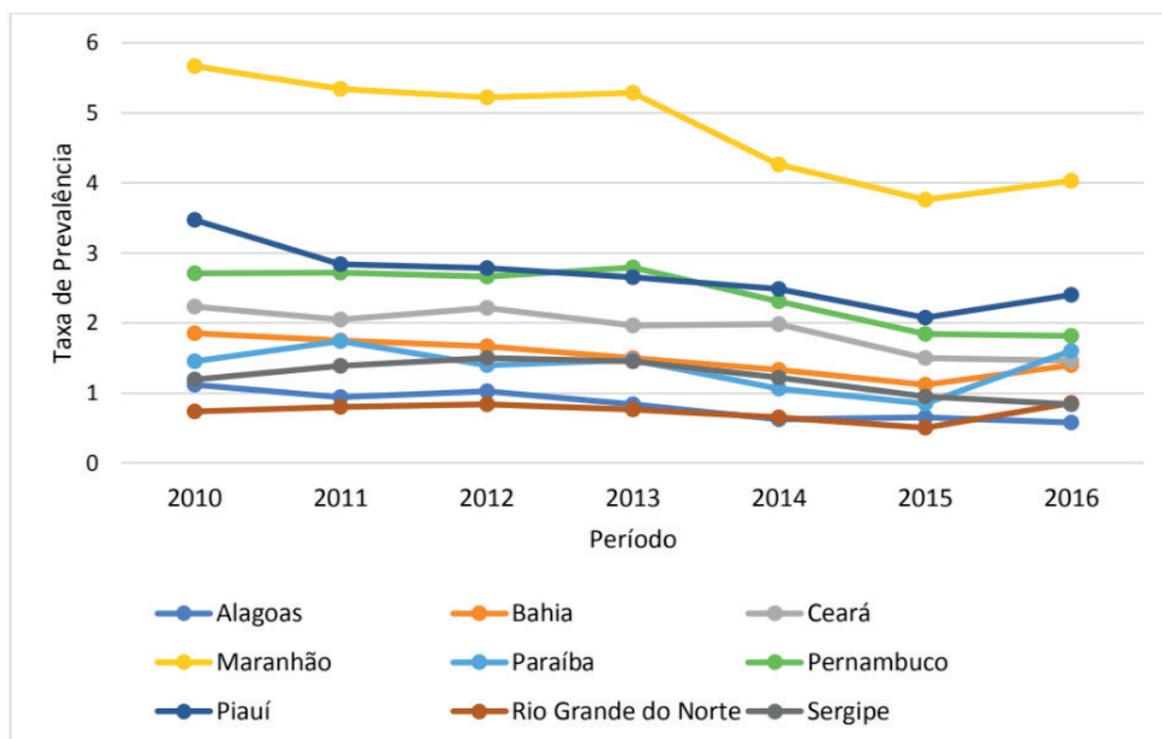


Gráfico 1. Série temporal da taxa de prevalência de hanseníase por 10 mil habitantes, segundo Unidade da Federação. Região Nordeste, 2010 – 2016.

Fonte: SINAN/ Ministério da Saúde.

A descoberta do caso de hanseníase é feita por meio da detecção ativa e passiva. A primeira através de investigação epidemiológica de contatos e exames de coletividade, como inquéritos e campanhas, e a segunda por demanda espontânea e encaminhamento (BRASIL, 2017b).

No período estudado, o ano 2010 destacou-se com a maior taxa de detecção de casos novos da doença; nos demais anos é verificada uma tendência de redução na detecção de tais casos em todos os estados (gráfico 2). Esse declínio ocorreu, possivelmente, devido ao acesso aos serviços de saúde, à oferta da poliquimioterapia (PQT), à busca de contatos e à imunoprofilaxia com a vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), que restringiram as condições que favoreciam a transmissão (UCHÔA et al., 2017).

Apesar da tendência de decréscimo na detecção de casos novos, a taxa geral de detecção no Nordeste (24,15/100 mil habitantes) é considerada muito alta, uma vez que o Ministério da Saúde adota como parâmetro de referência para este indicador a seguinte classificação: baixa (menor que 2,00), média (2,00 a 9,99), alta (10,00 a 19,99), muito alta (20,00 a 39,99) e situação hiperendêmica (maior ou igual a 40,00) (BRASIL, 2016a).

Neste contexto, o estado do Maranhão é considerado hiperendêmico, com cerca de 54,05 casos novos por 100 mil habitantes. Logo em seguida o Piauí (33,90),

Pernambuco (27,18) e Ceará (22,72), apresentando muito alta endemicidade; Sergipe (18,24), Bahia (16,91), Paraíba (15,51) e Alagoas (11,22) com alta endemicidade e apenas o Rio Grande do Norte (7,98) com média endemicidade.

É notável que justamente o Maranhão e Piauí, são os estados com endemicidade mais elevada, o que pode ser explicado pela proximidade geográfica do Norte do país onde se encontra a segunda maior taxa de incidência de hanseníase (BRASIL, 2013).

Ademais, taxas de incidência elevadas estão geralmente associadas a baixos níveis de desenvolvimento socioeconômico e a insatisfatórias condições assistenciais para o diagnóstico precoce, o tratamento padronizado e o acompanhamento dos casos (BRASIL, 2016a).

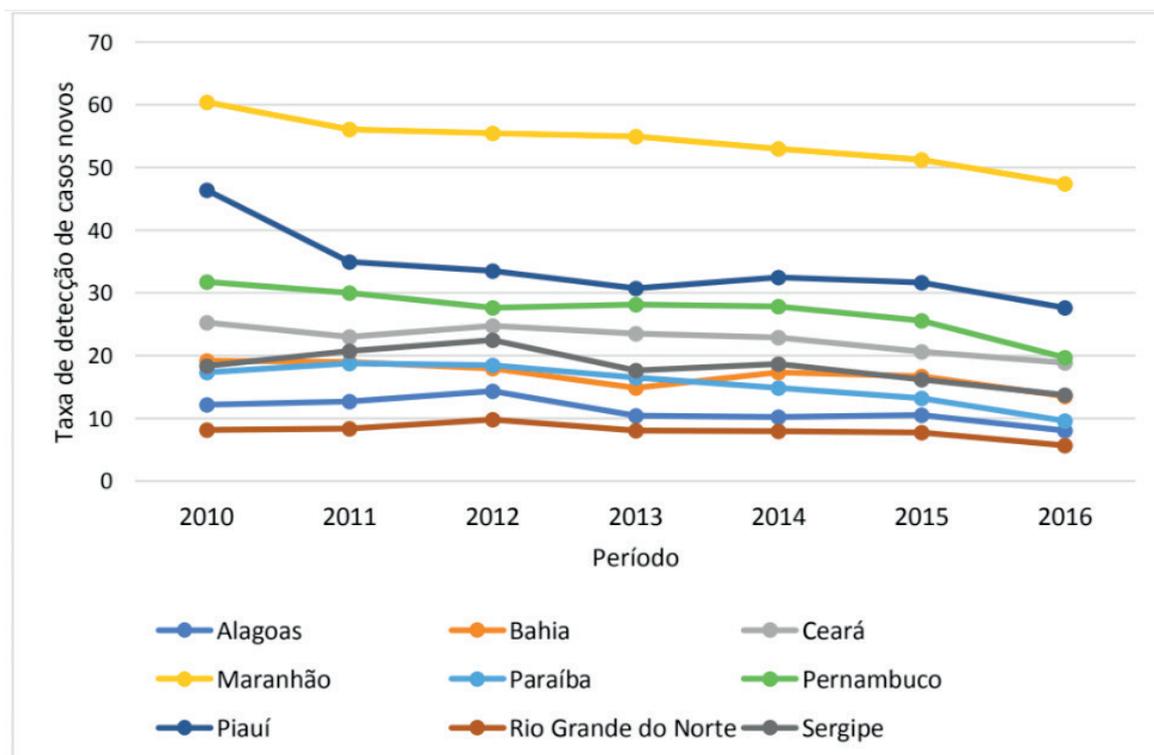


Gráfico 2. Série temporal da taxa de detecção de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes, segundo Unidade da Federação. Região Nordeste, 2010 – 2016.

Fonte: SINAN/ Ministério da Saúde.

No período de 2010 a 2012, foram registrados 7.705 casos de hanseníase em menores de 15 anos em toda a região Nordeste, sendo que desses, 2.549 (33,1%) foram no Maranhão, 1.781 (23,1%) em Pernambuco e 1.301 (16,8%) na Bahia. Todavia, apesar de o esperado ser uma taxa de detecção nesse grupo etário abaixo de 0,50 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2013), ela foi de 7,33/100 mil habitantes em todos os anos analisados, sendo considerada de muito alta endemicidade.

Apesar disso, é possível observar um discreto declínio no coeficiente de detecção de hanseníase em menores de 15 anos (gráfico 3), pois no ano de 2010, Maranhão, Piauí e Pernambuco apresentavam hiperendemicidade, mas em 2016 somente o Maranhão manteve esta característica.

O coeficiente de detecção em menores de 15 anos é um dos parâmetros mais utilizados para avaliar a situação de controle da doença, pois a hanseníase é mais

comum em adultos devido ao longo período de incubação, que dura em média de 2 a 7 anos, podendo chegar até 10 anos (BRASIL, 2017a).

Portanto, o diagnóstico na faixa etária pediátrica denota exposição precoce ao *Mycobacterium leprae*, refletindo circuitos de transmissão ativos e endemicidade preocupante (LUNA; MOURA; VIEIRA, 2013; FREITAS; CORTELA; FERREIRA, 2017).

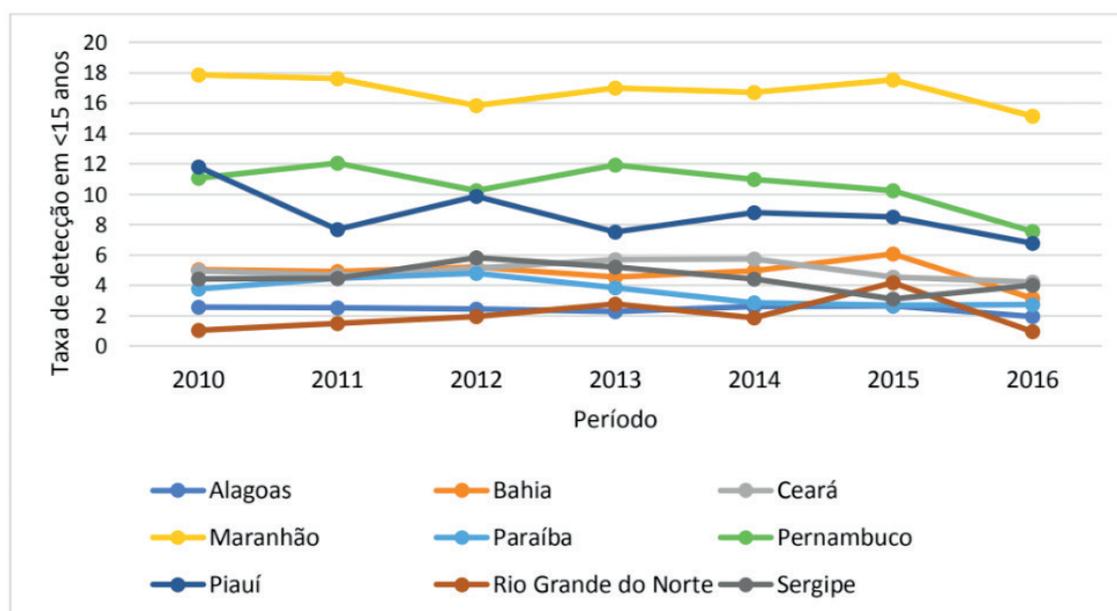


Gráfico 3. Série temporal da taxa de detecção de hanseníase em menores de 15 anos por 100 mil habitantes, segundo Unidade da Federação. Região Nordeste, 2010 – 2016.

Fonte: SINAN/ Ministério da Saúde.

Neste estudo, o maior número de casos foi registrado em indivíduos do sexo masculino. Dos 28.602 casos relatados no período de 2014 a 2016, 52,28% ocorreram em homens, 37,73% em mulheres e 9,97% não foram determinados (gráfico 4).

Em consonância a isso, diversos autores têm apontado que a hanseníase é mais frequente nos homens do que nas mulheres. Esse predomínio é explicado geralmente pela maior exposição ao bacilo e pelo menor cuidado de indivíduos do sexo masculino com a saúde, o que retarda o diagnóstico e aumenta o risco para o desenvolvimento de incapacidades físicas (CORRÊA et al., 2012; VIEIRA et al., 2014; NOBRE et al., 2017).

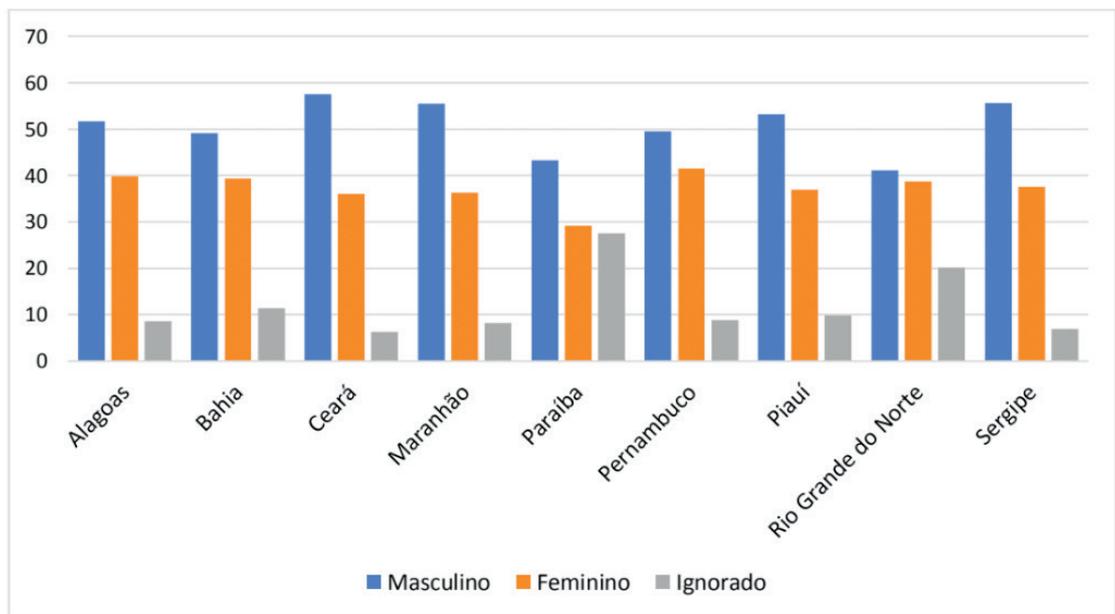


Gráfico 4. Distribuição proporcional da hanseníase segundo sexo e Unidade da Federação. Região Nordeste, 2014 – 2016.

Fonte: SINAN/ Ministério da Saúde.

A classificação da hanseníase segundo forma clínica adotada no Brasil, pelo Ministério da Saúde, é a Classificação de Madri: indeterminada, tuberculoide, dimorfa e virchowiana (BRASIL, 2017b).

A hanseníase dimorfa é assim denominada devido à instabilidade imunológica do paciente, haja vista a variação do seu quadro clínico entre as formas tuberculoide e virchowiana (BRASIL, 2017a).

E, como evidenciado no gráfico 5, no período de 2014 a 2016, a forma clínica mais prevalente em todos os estados nordestinos foi a dimorfa, com um total de 40,7% dos casos, exceto em Sergipe, onde houve predomínio da hanseníase virchowiana.

Entretanto, na maioria dos casos do estado da Paraíba essa variável não foi registrada. Este fato é preocupante, pois o elevado número de informações ignoradas sobre as formas clínicas (15,5%) e as demais variáveis estudadas, indicam uma má qualidade dos dados, que junto com a subnotificação, impedem uma análise mais acurada das informações e impossibilitam conhecer a real magnitude da doença.

A segunda forma clínica mais frequente foi a virchowiana (17,2%), que ocorre nos indivíduos que apresentam imunidade celular menos eficaz contra o *Mycobacterium leprae* e representa importante foco infeccioso nos casos não tratados (BRASIL, 2017a).

Em seguida, ocorreu em maior proporção a hanseníase tuberculoide (10,37%), que acomete uma população portadora de resistência natural, capaz de desenvolver imunidade celular mais intensa contra este bacilo, mas que, por sucessivos contatos, acaba por desenvolver a doença. Sendo assim, o crescimento da forma tuberculoide é um indicativo de expansão da endemia (BRASIL, 2017b).

A menor proporção da hanseníase indeterminada (8,8%), comparada às outras formas, denota que em grande parte dos pacientes a hanseníase foi diagnosticada tardiamente, visto que esta é a forma inicial da doença (BRASIL, 2017a).

Todavia, a detecção precoce de casos é fundamental para prevenir as incapacidades causadas pela doença e para controlar os focos de infecção, contribuindo para a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Com essa finalidade, uma estratégia utilizada pelas equipes de saúde é a busca ativa dos doentes, através do exame de todos os contatos do caso diagnosticado. Isto é facilitado pela existência de equipes multiprofissionais capacitadas e pela ampla cobertura assistencial das Unidades Básicas de Saúde (BRASIL, 2002; 2016b).

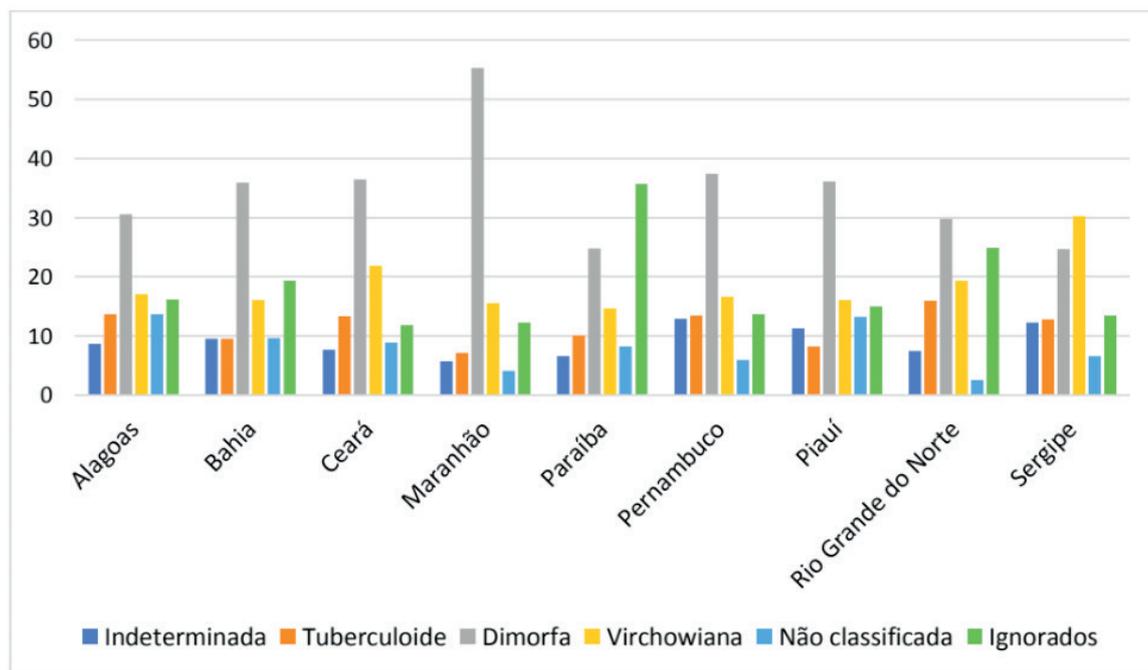


Gráfico 5. Distribuição proporcional da hanseníase segundo forma clínica e Unidade da Federação. Região Nordeste, 2014 – 2016.

Fonte: SINAN/ Ministério da Saúde.

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018), para fins operacionais terapêuticos, classificou os doentes em paucibacilares (PB – presença de até cinco lesões de pele com baciloscopia de raspado intradérmico negativo, quando disponível) ou multibacilares (MB – presença de seis ou mais lesões de pele ou baciloscopia de raspado intradérmico positiva).

Portanto, a respeito da classificação operacional (gráfico 6), neste estudo a proporção de casos de hanseníase multibacilar foi maior em todos os estados nordestinos, com um total de 72,17%, em relação aos paucibacilares que representaram 17,82% dos casos.

Os multibacilares são a principal fonte de infecção e manutenção da cadeia epidemiológica da hanseníase, por apresentarem excessiva quantidade de bacilos na derme e em mucosas e poderem eliminá-los no meio exterior. Em vista disso, os seus

contactantes possuem uma probabilidade seis a 10 vezes maior de serem acometidos pela doença em relação à população geral. Por outro lado, os casos paucibacilares não são considerados importantes fontes de transmissão da doença devido à sua baixa carga bacilar (BRASIL, 2002).

A despeito de a classificação operacional ser um aspecto de extrema importância para a definição terapêutica, ainda há uma proporção de 9,9% de casos ignorados nas fichas de notificação no Nordeste.

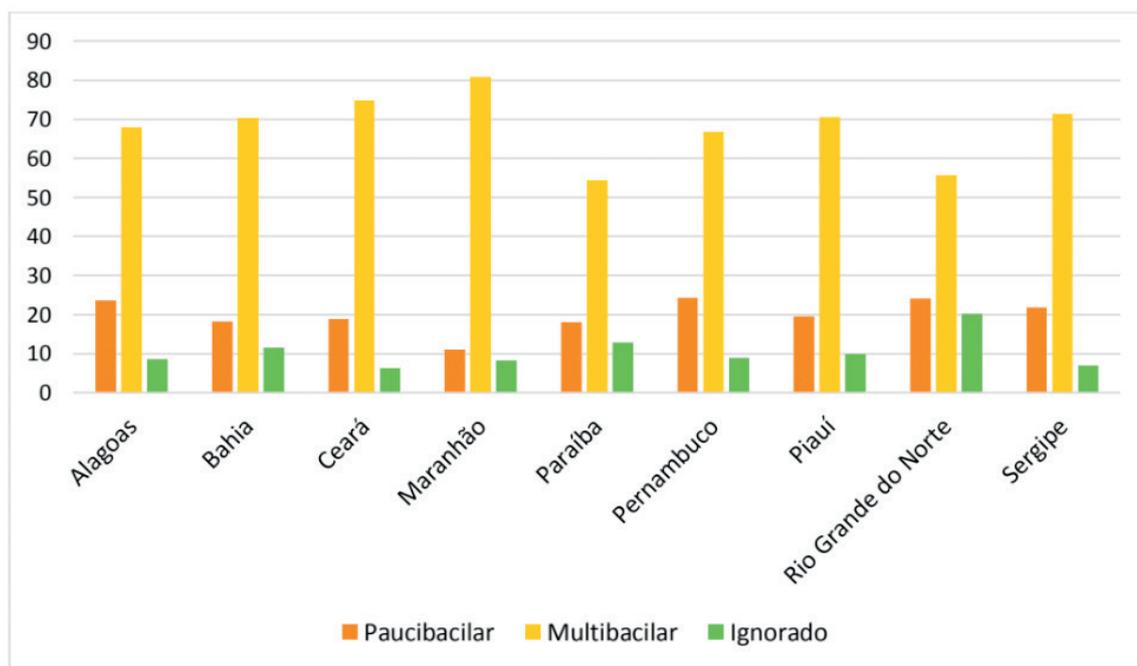


Gráfico 6. Distribuição proporcional da hanseníase segundo classificação operacional e Unidade da Federação. Região Nordeste, 2014 – 2016.

Fonte: SINAN/ Ministério da Saúde.

A terapêutica específica preconizada envolve a associação de medicamentos (poliquimioterapia – PQT) conhecidos como Rifampicina, Dapsona e Clofazimina na apresentação de blíster (BRASIL, 2017b).

A PQT é composta por seis doses para os doentes paucibacilares e 12 doses para os multibacilares e tem o poder de matar o bacilo, evitando a evolução da doença e rompendo sua cadeia epidemiológica, visto que o bacilo morto é incapaz de infectar outras pessoas. Em vista disso, logo no início do tratamento, a transmissão da doença é interrompida e, se for realizado de forma completa e correta, a cura é garantida (BRASIL, 2017a).

Portanto, visto que houve uma predominância de pacientes multibacilares, observa-se a predileção pela poliquimioterapia com 12 doses, representando a maioria dos esquemas terapêuticos adotados na região Nordeste, com 70,5% (gráfico 7).

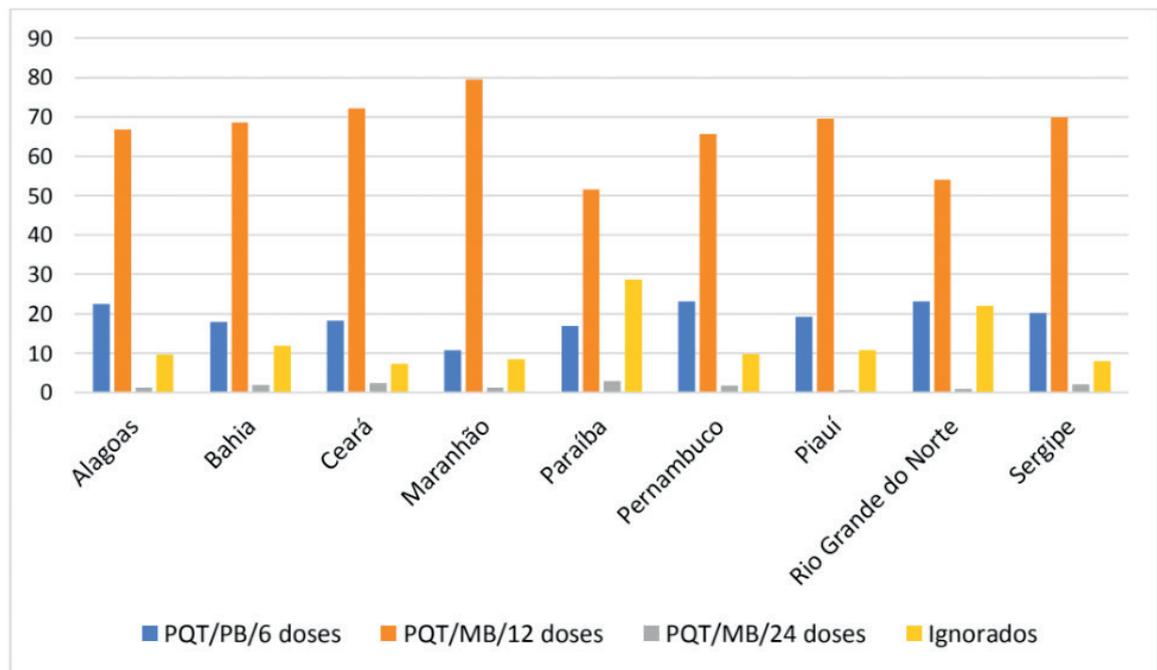


Gráfico 7. Distribuição proporcional da hanseníase segundo esquema terapêutico e Unidade da Federação. Região Nordeste, 2014 – 2016.

Fonte: SINAN/ Ministério da Saúde.

#### 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil epidemiológico e clínico da hanseníase no nordeste brasileiro evidenciou que as taxas de detecção geral de casos novos e em menores de 15 anos manifestaram uma tendência decrescente. Não obstante, mantiveram-se em muito alta endemicidade no período avaliado, com alguns estados hiperendêmicos, o que demonstra permanência de fontes de transmissibilidade e dificuldade na eliminação da hanseníase.

Observou-se maior prevalência no sexo masculino, sendo a forma clínica mais frequente a dimorfa e a de menor proporção a forma indeterminada, indicando que tem havido falha no diagnóstico precoce desta doença.

Além disso, o grande número de preenchimento incompleto das fichas de notificação compromete a obtenção de informações fidedignas e alerta para a conscientização dos profissionais de saúde sobre a importância das doenças submetidas à vigilância. Há ainda, a possibilidade de ocorrência de casos de hanseníase que não sejam notificados, o que impede o conhecimento do real comportamento epidemiológico da doença e leva a uma falsa redução da incidência.

A realidade encontrada reforça a necessidade de maior planejamento em saúde, bem como um preparo adequado dos profissionais de saúde, visando intensificar estratégias de controle e de eliminação de hanseníase em sua área de abrangência por meio do reconhecimento e diagnóstico precoce dos casos novos, a realização de atividades de educação em saúde para difundir as questões relativas à doença na

comunidade, além do tratamento adequado aos já diagnosticados com hanseníase para quebrar a cadeia de transmissão e evitar incapacidades, visando contribuir para a melhoria das condições de saúde e de vida da população.

## REFERÊNCIAS

BENJAK, A. et al. Phylogenomics and antimicrobial resistance of the leprosy bacillus *Mycobacterium leprae*. **Nature Communications**, v. 9, n. 352, p. 1-11, 2018. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-29367657>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Nota técnica hanseníase**: indicadores epidemiológicos. Brasília, 2016a. 2p. Disponível em: <[http://www.conass.org.br/guiainformacao/notas\\_tecnicas/NT12-HANSENIASE-Indicadores-epidemiologicos.pdf](http://www.conass.org.br/guiainformacao/notas_tecnicas/NT12-HANSENIASE-Indicadores-epidemiologicos.pdf)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde. **Epidemiológicas e morbidade**: banco de Dados. Disponível em: <[http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinannet/hansenise/hans\\_indicadores.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinannet/hansenise/hans_indicadores.htm)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o Controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 89 p. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_de\\_hansenise.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hansenise.pdf)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a. 705 p. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública**: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. 58 p. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/DiretrizesdoManuaTcnicoOperacionaldeHansenase.pdf>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. 68 p. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hansenise-WEB.pdf>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases**: plano de ação 2011-2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 100 p. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_integrado\\_acoes\\_estrategicas\\_2011\\_2015.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_2011_2015.pdf)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil: análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação. **Boletim Epidemiológico**, v. 44, n. 11, p. 1-12, 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/11/BE-2013-44--11----Hansenise.pdf>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

CORRÊA, R. G. C. F. et al. Epidemiological, clinical, and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral service in the state of Maranhão, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 1, p. 89-94, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822012000100017](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822012000100017)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

EIDT, L. M. Trajetória na Saúde Pública Brasileira. **Saúde e Sociedade**, v. 13, n. 2, p. 76-88, ago. 2004. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/sausoc/article/view/7118/8591>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

FREITAS, B. H. B. M.; CORTELA, D. C. B.; FERREIRA, S. M. B. Tendência da hanseníase em menores de 15 anos em Mato Grosso (Brasil), 2001-2013. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 28, 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt\\_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006884.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006884.pdf)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

GOIABEIRA, Y. N. L. A. et al. Programa de controle da hanseníase em capital hiperendêmica: uma avaliação operacional. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 32, n. e25144, p. 1-9, 2018. Disponível em: <<https://portalseer.ufba.br/index.php/enfermagem/article/view/25144/15808>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativas de população**. Disponível em: <[https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/serie\\_2001\\_2013\\_tcu.shtm](https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/serie_2001_2013_tcu.shtm)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

LUNA, I. C. F.; MOURA, L. T. R.; VIEIRA, M. C. A. Perfil clínico-epidemiológico da hanseníase em menores de 15 anos no município de Juazeiro-BA. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 26, n. 2, p. 208-215, 2013. Disponível em: <<http://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/2906/pdf>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

NOBRE, M. L. et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 2, p. 1-14, fev. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325588/>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase**: período do plano 2011-2015. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2010. 34 p. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=hanseniaze-977&alias=1044-estrategia-global-aprimorada-para-reducao-adicional-da-carga-da-hanseniaze-2011-2015-who-glp2009-3-4&Itemid=965](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=hanseniaze-977&alias=1044-estrategia-global-aprimorada-para-reducao-adicional-da-carga-da-hanseniaze-2011-2015-who-glp2009-3-4&Itemid=965)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **Estratégia global para hanseníase 2016-2020**: aceleração rumo a um mundo sem hanseníase. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2016. 36 p. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225201-pt.pdf;jsessionid=509CC70D900B93A841192F6CEC2BCDE4?sequence=17>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

UCHÔA, R. E. M. N. et al. Perfil clínico e incapacidades físicas em pacientes com hanseníase. **Revista de Enfermagem UFPE online**; v. 11, n. 3, p. 1464-1472, mar. 2017. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-31027>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

VIEIRA, G.D. Hanseníase em Rondônia: incidência e características dos casos notificados, 2001 a 2012. **Epidemiologia e Serviços da Saúde**, v. 23, n. 2, p. 269-275, 2014. Disponível em: <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742014000200008](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000200008)>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

WHO. World Health Organization. **Classification of leprosy**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/lep/classification/en/>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

\_\_\_\_\_. World Health Organization. **Weekly epidemiological record**. Geneva, v. 92, n. 35, p. 501-520, 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258841/WER9235.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 10 de jun. 2018.

## HANSENÍASE EM MATO GROSSO, AMAZÔNIA LEGAL, BRASIL, 2005-2016

### **Tony José de Souza**

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT),  
Instituto de Saúde Coletiva (ISC), Cuiabá – Mato  
Grosso.

### **Hélio Campos de Jesus**

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT),  
Instituto de Saúde Coletiva (ISC), Cuiabá – Mato  
Grosso.

### **Júlia Maria Vicente de Assis**

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT),  
Instituto de Saúde Coletiva (ISC), Cuiabá – Mato  
Grosso.

### **Marina Atanaka**

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT),  
Instituto de Saúde Coletiva (ISC), Cuiabá – Mato  
Grosso.

**RESUMO:** A Hanseníase é uma doença crônica causada pelo *Mycobacterium Leprae*, que se manifesta principalmente, por lesões cutâneas com diminuição ou perda de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, sendo considerada uma doença negligenciada relacionada com as profundas desigualdades sociais existentes no mundo. A hanseníase concentra-se principalmente na Amazônia Legal, sobretudo no estado de Mato Grosso, que apresentou taxa de detecção de 80,62/100.000 habitantes no ano 2016. O objetivo deste estudo foi caracterizar os casos novos de Hanseníase notificados no

estado de Mato Grosso, Amazônia Legal, no período de 2005 a 2016. Trata-se de pesquisa de estudo epidemiológico descritivo pautado em dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, no período de 2005 a 2016. Durante o período do estudo foram notificados 33.984 casos novos de hanseníase em Mato Grosso, o estado apresentou uma média anual de 2.832 casos/ano. Houve predomínio dos casos no sexo masculino (56,66%), na faixa etária maior que 15 anos de idade (93,88%), não indígenas (97,77%), com baixa escolaridade (60,60%). Constatou-se, ainda, que a classificação operacional mais frequente foi a multibacilar, sendo a forma clínica dimorfa predominante, com média de 2 a 5 lesões cutâneas, e a maioria não apresentou nenhuma incapacidade física no diagnóstico. O modo de detecção com maior percentual foi demanda espontânea, a PQBT/MB foi a mais utilizada na terapêutica da hanseníase, e o percentual de cura observado (75,09%) foi inferior ao preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Recomenda-se a descentralização das ações de controle, o desenvolvimento de programas permanente em serviço, busca ativa de novos casos e sensibilização da coletividade sobre a sintomatologia da doença. Considera-se, ainda, importante a sensibilização dos profissionais de saúde para realização do preenchimento

correto da ficha de notificação.

**DESCRITORES:** Epidemiologia; Hanseníase; Prevalência.

**ABSTRACT:** Leprosy is a chronic disease caused by *Mycobacterium leprae*, mainly manifested by cutaneous lesions with decrease or loss of thermal sensitivity, painful and tactile, and is considered a neglected disease related to the deep social inequalities in the world. Leprosy is mainly concentrated in the Legal Amazon, especially in the state of Mato Grosso, which had a detection rate of 80.62 / 100,000 inhabitants in 2016. The objective of this study was to characterize the new cases of leprosy reported in the state of Mato Grosso, Amazonia Legal, from 2005 to 2016. This is a descriptive epidemiological study based on data from the National Health Information System (SINAN) of the Ministry of Health from 2005 to 2016. During the study period, reported 33,984 new cases of leprosy in Mato Grosso, the state presented an annual average of 2832 cases / year. There was a predominance of cases in the male sex (56.66%), in the age group over 15 years of age (93.88%), non-indigenous (97.77%), with low educational level (60.60%). It was also observed that the most frequent operational classification was multibacillary, with a predominant clinical form, with an average of 2 to 5 cutaneous lesions, and the majority did not present any physical disability at diagnosis. The method of detection with the highest percentage was spontaneous demand, PQBT / MB was the most used in leprosy therapy and the percentage of cure observed (75.09%) was lower than that recommended by the World Health Organization (WHO). It is recommended the decentralization of control actions, the development of permanent programs in service, active search for new cases and sensitization of the community on the symptomatology of the disease. It is also considered important to raise the awareness of health professionals for the correct completion of the notification form.

**KEYWORDS** - Epidemiology; Leprosy; Prevalence.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Hanseníase parece ser uma das mais antigas doenças que acomete o ser humano, sendo que os primeiros registros datam de 600 a.C. sendo descrita ao longo da história como uma doença que causava espanto, em decorrência, das deformidades físicas relacionadas ao doente não tratado (TALHARI et al., 2015).

Causada pelo *Mycobacterium Leprae*, que apresenta alta infectividade e baixa patogenicidade, é uma patologia de evolução lenta envolvendo os nervos periféricos, pele, membranas e mucosas (TALHARI et al., 2015). Manifesta-se, principalmente, por lesões cutâneas com diminuição ou perda de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, manifestações resultantes da afinidade do bacilo em acometer células cutâneas e nervosas periféricas (BRASIL, 2017).

O contágio dá-se através de uma pessoa doente, portadora do bacilo, não tratada,

que o elimina para o meio exterior, contagiando pessoas susceptíveis, sendo a porta de entrada no organismo a pele com lesões e as vias respiratórias (BRASIL, 2017). Após confirmado o diagnóstico, o tratamento é a poliquimioterapia (PQT) padronizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que mata o bacilo, tornando-o inviável, evitando assim a evolução da doença, prevenindo as incapacidades e as deformidades por ela causadas, levando à cura quando realizada corretamente e de forma completa (TALHARI et al., 2015).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) considera a hanseníase como uma doença negligenciada, extremamente relacionada com as desigualdades sociais que afeta principalmente os países em desenvolvimento, gerando elevados custos sociais e comprometimento da economia local, haja vista que os casos concentram-se em indivíduos adultos na faixa economicamente ativa, levando à instalação de incapacidades, ao descumprimento das metas estabelecidas para redução da endemia, à perda de força laboral e à onerosidade da renda pública (OPAS, 2009).

O Brasil, nas últimas décadas passou por um expressivo processo de mudanças em seu perfil de morbimortalidade, na medida em que as doenças crônico-degenerativas assumiram as primeiras posições entre as principais causas de morte, em detrimento das doenças infecto-parasitárias, porém, a hanseníase ainda se constitui em relevante problema de saúde pública (MONTEIRO et al., 2017; MONTEIRO et al., 2015; VIEIRA et al, 2014; SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012; SIMPSON, FONSÊCA e SANTOS, 2010).

A OMS definiu a hanseníase como um problema de saúde pública, principalmente nos países cujas taxas de prevalência ultrapassam um caso por 10.000 habitantes. No entanto, a doença ainda não foi eliminada no Brasil e em diversos países (WHO, 2016). O Brasil registrou, em 2016, a prevalência de 1,10/10.000 habitantes e taxa de detecção de 12,23/100.000. A hanseníase está distribuída de maneira heterogênea no Brasil, concentrando-se principalmente nos estados que compõem a Amazônia Legal, em 2016, no estado de Tocantins a taxa de detecção foi de 88,13/100.000, seguido de Mato Grosso 80,62/100.000, 47,43/100.000 no estado do Maranhão, 30,43/100.000 no Pará e 26,63/100.000 em Rondônia (BRASIL, 2018).

Mato Grosso apresentou a maior taxa de prevalência de hanseníase no Brasil no ano de 2016 (7,71/10.000), seguido do estado de Tocantins e Maranhão com respectivamente 7,39/10.000 e 4,03/10.000 (BRASIL, 2018). Diante dessa problemática, o presente estudo teve como objetivo caracterizar os casos novos de Hanseníase notificados no estado de Mato Grosso, Amazônia Legal, no período de 2005 a 2016.

## 2 | METODOLOGIA

### 2.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico, com delineamento transversal, retrospectiva, por meio de avaliação exploratória e descritiva, pautado em dados secundários dos censos demográficos de 2000 e 2010, e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

### 2.2 Cenário do estudo

O cenário deste estudo é o estado de Mato Grosso, localizado na região Centro-Oeste do país, faz divisa territorial com os estados de Rondônia, Amazonas, Pará, Tocantins, Goiás, Mato Grosso do Sul e fronteira com a Bolívia. Possui 141 municípios, tendo uma extensão territorial de 903.357,908 km<sup>2</sup> e uma população total de 3.035.122 habitantes, dentre estes 43.226 são indígenas (IBGE, 2013).

### 2.3 População do estudo

A população do estudo epidemiológico descritivo foram todos os casos novos de hanseníase notificados em Mato Grosso, de 2005 a 2016. Foram incluídos todos os casos novos registrados no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2016. Foram excluídos os casos novos que apresentaram dados incompletos, errôneos ou duplicados.

### 2.4 Fonte de dados

Os dados populacionais foram obtidos a partir dos censos demográficos de 2001 e 2010. Para os anos não censitários, foram calculadas as taxas médias geométricas de crescimento populacional para indígenas e não indígenas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os dados sobre ocorrência da hanseníase foram obtidos por meio de acesso ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação da base de dados do DATASUS.

### 2.5 Variáveis do estudo

As variáveis deste estudo serão escrutinadas em categorias conforme esquema abaixo:

#### **Aspectos sociodemográficos dos casos novos:**

- ✓ Raça/cor: indígena, não indígena e ignorado;
- ✓ Sexo: masculino e feminino;
- ✓ Faixa etária: < 15 anos e > 15 anos;
- ✓ Escolaridade: Analfabeto, ≤ 8 anos de estudo e > 8 anos de estudo.

#### **Aspectos epidemiológicos dos casos novos:**

- ✓ Modo de detecção: encaminhamento, demanda espontânea, exame de coletividade, exames de contatos, outros modos, ignorado/branco;
- ✓ Forma clínica: indeterminada, tuberculoide, dimorfa, virchowiana, não classificada e ignorado;
- ✓ Grau de incapacidade: grau zero, grau I e grau II;
- ✓ Número de lesões cutâneas: nenhuma lesão, lesão única, 2 a 5 lesões, > 5 lesões;
- ✓ Tempo de tratamento: PQT/PB/6 doses, PQT/MB/12 doses, outros esquemas alternativos;
- ✓ Tipo de saída: cura, transferência para o mesmo município, transferência para outro município, transferência para outro estado, transferência para outro país, óbito, abandono, transferência não especificada e não preenchido.

## 2.6 Procedimentos para coleta, sistematização e análise de dados

A coleta de dados foi realizada em etapa única no período compreendido entre 07 e 10 de janeiro de 2018 por meio de acesso ao banco de dados do SINAN. Os dados coletados foram devidamente organizados em planilha de banco de dados utilizando o Microsoft Excel Windows 2010 e Minitab 17.0 para análises estatísticas. A análise dos dados foi realizada em três etapas: 1) caracterização do perfil de casos novos; 2) estimativa da taxa de crescimento populacional; 3) estimativa das taxas de detecção de hanseníase.

## 2.7 Estimativas populacionais

Para estimativa das populações indígenas e não indígenas foram coletados dados do IBGE do censo de 2000 e 2010 e a partir desses dados calculou-se a estimativa populacional para os anos não censitários, através do método de progressão geométrica por raça/cor. Este método pressupõe que a população evolui segundo uma progressão geométrica, ou seja, há uma razão constante por unidade de tempo.

Este modelo é expresso por:  $\log(P_x) = \log(P_0) + [t_x - t_0] \log(1 + r)$

na qual:  $P_x$  = população no ano  $t_x$ ;  $P_0$  = população no ano  $t_0$ ;  $(1 + r)$  = razão anual de crescimento geométrico;  $r$  = taxa anual de crescimento geométrico.

## 2.8 Método de cálculo da taxa média de detecção de casos novos

Para o cálculo da taxa média de detecção de casos novos, o numerador foi composto pelo número de casos novos de hanseníase e do denominador foi composto pelo número da população residente no período X 100.000.

## 2.9 Aspectos éticos e legais

Para realização do estudo utilizou-se informações extraídas do SINAN disponíveis para consulta pública, não sendo necessária a submissão deste ao Comitê de Ética

em Pesquisa (CEP), entretanto, para o desenvolvimento da pesquisa obedeceu-se aos dispositivos contidos na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

### 3 | RESULTADOS

No período de 2005 a 2016, foram notificados 33.984 casos novos de hanseníase em Mato Grosso, o estado apresentou uma média anual de 2.832 casos/ano. A distribuição anual das notificações de casos, revelaram que o maior percentual de casos 3.575 (10,20%) foi registrado no ano 2005, e o menor 2.586 (7,61) no ano 2012, conforme Tabela 1.

Ano	N	%	IC95%
2005	3575	10,52	(10,20; 10,85)
2006	3175	9,34	(9,04; 9,66)
2007	2963	8,72	(8,42; 9,02)
2008	2692	7,92	(7,64; 8,21)
2009	2655	7,81	(7,53; 8,10)
2020	2607	7,67	(7,39; 7,96)
2011	2679	7,88	(7,60; 8,17)
2012	2586	7,61	(7,33; 7,90)
2013	2944	8,66	(8,37; 8,97)
2014	3033	8,92	(8,62; 9,23)
2015	3010	8,86	(8,56; 9,16)
2016	2.665	7,84	(7,56; 8,13)
	33.984	-----	100

**Tabela 1** – Distribuição do número de casos e taxa de detecção de hanseníase em Mato Grosso, Amazônia Legal, Brasil, 2005-2016.

**N:** frequência absoluta; **%:** porcentagem; **IC95%:** intervalo de confiança de 95%. **Fonte:** SINAN, 2018.

A Tabela 2 apresenta a descrição dos casos notificados segundo as variáveis sociodemográficas, 2005-2015. Houve predomínio dos casos em indivíduos do sexo masculino (56,66%) em relação ao sexo feminino. A faixa etária predominante foi a maior de 15 ano (93,88) dos casos. A raça/cor não indígena correspondeu a (97,77%) das notificações registradas no período do estudo. Em relação a escolaridade, verificou-se elevada concentração de casos em indivíduos com baixa escolaridade (60,60%), 27,78% das pessoas apresentavam mais de oito anos de estudo e 11,62% dos casos não possuíam nenhuma escolaridade.

O modo de detecção por demanda espontânea apresentou a maior porcentagem (53,21%), seguido de encaminhamento (27,18%), e os menores índices foram registrados em exames de coletividade (5,68%), e exames de contato (11,66%). A forma clínica com maior frequência de notificação foi a dimorfa com 14.851, correspondendo

a 46,53% dos casos, seguida da indeterminada e tuberculóide com 20,48% e 16,98%, respectivamente. Com relação à classificação operacional, a predominância foi de casos multibacilar (62,85%) no período de estudo.

No que tange o grau de incapacidade no ato do diagnóstico, o Grau zero correspondeu a 63,33% das notificações, seguido de Grau I com 22,44% e 9,75% dos casos notificados não foram avaliados. Em relação ao número de lesões cutâneas, 11.586 notificações (36,30%) apresentaram de 2 a 5 lesões, seguidas das notificações com lesão única (30,06%). Em 61,71% dos casos notificados, os pacientes foram submetidos a poliquimioterapia com 12 doses da medicação (36,94%). O tipo de saída cura foi responsável por 23.969 (75,09%) dos casos diagnosticados no período do estudo.

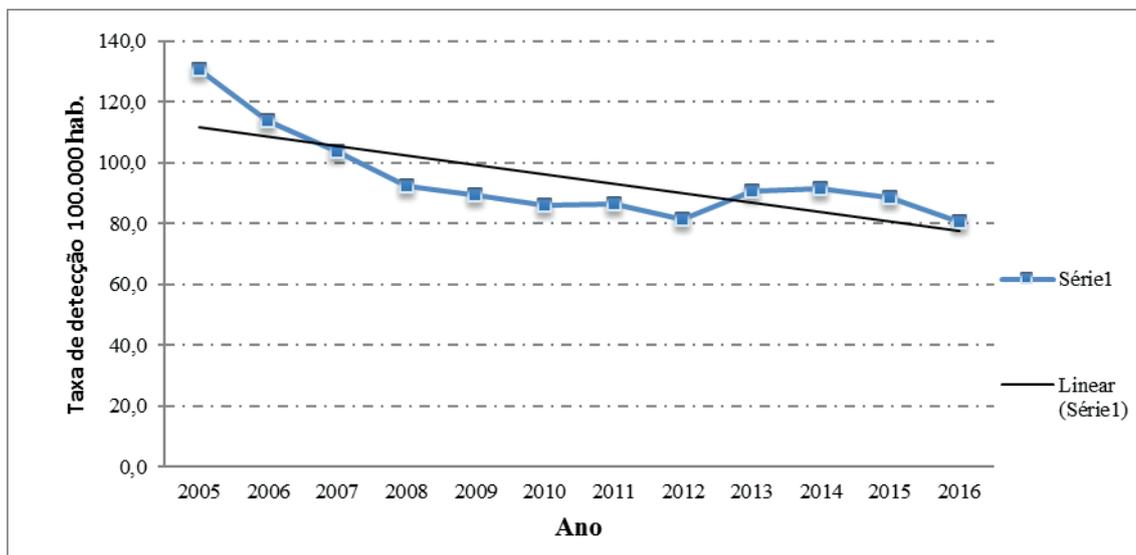
<b>Variáveis</b>		
<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Masculino	18086	56,66
Feminino	13833	43,34
<b>Raça/cor</b>		
Ignorado	529	1,66
Indígena	182	0,57
Não Indígena	31208	97,77
<b>Faixa etária</b>		
= <15 anos	1953	6,12
= >15 anos	29966	93,88
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto	3709	11,62
< 8 anos	19343	60,60
> 8 anos	8867	27,78
<b>Forma Clínica</b>		
Ignorado	713	2,23
Indeterminada	6538	20,48
Tuberculóide	5419	16,98
Dimorfa	14851	46,53
Virchowiana	3384	10,60
Não Classificada	1014	3,18
<b>Classificação Operacional</b>		
Ignorado	7	0,02
Paucibacilar	11851	37,13
Multibacilar	20061	62,85
<b>Grau de Incapacidade</b>		
Grau zero	20215	63,33
Grau I	7162	22,44
Grau II	1431	4,48
Não avaliado	3111	9,75
<b>Modo de detecção</b>		

Ign/Branco	152,0	0,48
Encaminhamento	8675,0	27,18
Demanda Espontânea	16985,0	53,21
Exame Coletividade	1812,0	5,68
Exame Contatos	3722,0	11,66
Outros Modos	573,0	1,80
<b>Número de lesões cutâneas</b>		
Nenhuma lesão	2995	9,38
Lesão única	9594	30,06
2 a 5 lesões	11586	36,30
> 5 lesões	4274	13,39
Branco ou Ignorado	3470	10,87
<b>Tempo de tratamento</b>		
Ignorado	45	0,14
PQT/PB/6 doses	11790	36,94
PQT/MB/12 doses	19696	61,71
Outros esquemas alternativos	388	1,22
<b>Tipo de saída</b>		
Não preenchido	3603	11,29
Cura	23969	75,09
Transf. para o mesmo município	729	2,28
Transf. para outro município	1071	3,36
Transf. para o outro estado	482	1,51
Transf. para outro País	15	0,05
Óbito	335	1,05
Abandono	1445	4,53
Trans. não especificada	270	0,85

**Tabela 2** – Perfil sociodemográfico dos casos de hanseníase em Mato Grosso, Amazônia Legal, Brasil, 2005-2015.

N: frequência absoluta; %: porcentagem. Fonte: SINAN, 2018.

A taxa de detecção de casos novos de hanseníase registrada em Mato Grosso no ano de 2005 foi de 130,5/100.000 habitantes, reduzindo para 103,9/100.000 no ano 2007, 85,9/100.000 em 2010, decrescendo para 81,6/100.000 em 2012 e saltando para 88,7/100.000 no ano 2015 e decréscimo em 2016, conforme Figura 1.



**Figura 1** – Taxa de detecção de casos novos de hanseníase registrada em Mato Grosso, Amazônia Legal, Brasil, 2005-2016.

#### 4 | DISCUSSÃO

O maior percentual de casos novos em indivíduos do sexo masculino observado neste estudo corrobora com os dados da pesquisa realizada no estado da Bahia (LIMA, NUNES e DIAS, 2016), e estudo realizado no estado do Piauí, no qual verificou-se a predominância de casos em indivíduos do sexo masculino (SOUSA et al., 2012). Pesquisa realizada em Rondônia apontou para maior número de casos de hanseníase em homens (VIERA et al., 2014).

A predominância de casos em homens, provavelmente está relacionado com o contexto histórico no qual o mesmo é inserido desde sua concepção, no qual ser homem significa ser indivíduo com força e resistência. Tal condição gera uma maior exposição social do ser homem, seja por meio da execução de atividades laborais em espaços confinados/insalubres, migração em busca de oportunidades de trabalho, recusa em buscar serviços de saúde ou busca tardia pelos serviços de saúde (AQUINO et al., 2003; SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012). Enquanto a menor frequência na população feminina pode ser resultante de uma menor exposição social ou de uma maior resistência natural devido à influência hormonal (VERONESI e FOCACCIA, 2005).

A raça/cor predominante observada neste estudo foi não indígena. Pesquisa realizada no estado de Rondônia evidenciou a maior proporção de casos em pardos e brancos (VIERA et al., 2014). Estudo realizado por SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO (2012), em um município matogrossense revelou a maior ocorrência de casos em pardos. O perfil de raça/cor dos casos de hanseníase é marcado pela forte miscigenação originada pelo cruzamento de negros, brancos e indígenas (SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012), e desta forma, concordante com a literatura pesquisada,

o *Mycobacterium Leprae* não apresenta suscetibilidade étnica ou racial (VERONESI e FOCACCIA, 2005).

Observou-se que a hanseníase ocorre em maior número entre a população com mais de 15 anos de idade. Estudo conduzido por SIMPSON, FONSÊCA e SANTOS (2010) verificou maiores percentuais de casos na população adulta do estado da Paraíba. O perfil de hanseníase no estado da Bahia, de 2001 a 2016, revela elevada ocorrência de casos em indivíduos com mais de 20 anos de idade (LIMA, NUNES e DIAS, 2016). Pesquisa realizada por SOUSA et al. (2012) apontou que 95,5% dos casos novos de hanseníase registrado no Piauí estavam concentrados na população adulta.

A maior ocorrência de hanseníase na população adulta de Mato Grosso, ou seja, a população economicamente ativa, pode acarretar prejuízos na dinâmica econômica do estado, visto que essa faixa etária pode vir a desenvolver incapacidades físicas permanentes e estados reacionais, e por tais motivos serem obrigados a afastar-se das atividades laborais, gerando custos sociais aos cofres públicos (LANA et al., 2004; SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012).

O presente estudo demonstrou maior frequência de hanseníase na população que apresenta menor nível de escolaridade (menos de oito anos de estudo) e entre os analfabetos. Estudo semelhante realizado no Distrito Federal observou-se que quanto maior o nível de escolaridade, menores são as taxas de detecção da hanseníase, podendo-se inferir que a educação proporciona ao indivíduo uma maior compreensão do processo saúde-doença, levando à busca precoce do serviço de saúde (LIMA, PRATA e MOREIRA, 2008). Resultados similares foram evidenciados em demais estudos, evidenciando que baixa escolaridade e analfabetismo influenciam na cadeia de manutenção desta doença, devido à pouca ou ausência de informações acerca da patologia, suas formas de transmissão, além de contribuir para menor adesão ao tratamento medicamentoso. Cabe destacar ainda, que o baixo nível de escolaridade está associado com pobreza, péssimas condições de vida e higiene (LIMA, NUNES e DIAS, 2016; SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012; SIMPSON, FONSÊCA e SANTOS, 2010).

A análise da classificação operacional aponta a forma multibacilar com maior frequência em Mato Grosso, de 2005 a 2016, concordando com estudos realizados em outros estados brasileiros (MONTEIRO et al., 2015; VIERA et al., 2014; SIMPSON, FONSÊCA e SANTOS, 2010; MELLO, POPOASKI e NUNES, 2006, AQUINO et al., 2003). Os casos multibacilares apresentam elevada concentração do *Mycobacterium Leprae* no organismo e são considerados fonte de infecção e manutenção da cadeia epidemiológica da doença (BRASIL, 2017). A predominância da forma mais grave da hanseníase (casos multibacilares) indica a necessidade dos serviços de saúde em desenvolver estratégias eficazes para o controle desta patologia e, conseqüentemente, reduzir o índice de casos novos diagnosticados tardiamente.

Considerando-se a forma clínica, observou-se que a maioria dos pacientes

pertencia à forma dimorfa, o que fora evidenciado em outros estudos (VIERA et al., 2014; SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012; AQUINO et al., 2003). A maior predominância de casos de hanseníase dimorfa observado corrobora com os resultados verificados da variável anterior, que demonstrou a maior incidência de casos multibacilares que são representados pelas formas dimorfa e virchowiana (SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012).

A forma dimorfa é caracterizada por instabilidade imunológica e caminha entre os polos tuberculóide e virchowiano, com características de ambos (BRASIL, 2017). A análise desta variável permite afirmar que os casos de hanseníase estão em sua grande maioria sendo diagnosticados tardiamente e, desta maneira, contribuindo para a manutenção da cadeia de transmissão da doença (SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012).

O grau de incapacidade física é determinado a partir da avaliação neurológica dos olhos, mãos e pés, por serem estas as áreas com maior frequência de lesão, o resultado final desta avaliação é expresso em valores que variam de 0 a 2. Para o grau 0 estão classificados os doentes sem qualquer tipo de incapacidade funcional; grau 1, aqueles que apresentam perda de sensibilidade protetora; e o grau 2 os que, além da perda de sensibilidade, apresentam complicações tais como: úlceras tróficas, garras, reabsorções ósseas em mãos e/ou pés ou, ainda, lesões oculares diversas (BRASIL, 2017). Estudo realizado em Rondonópolis-MT evidenciou a ocorrência de maior número de casos diagnosticados com grau 0, corroborando com os dados da pesquisa (SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012). Pesquisa realizada por SOUSA et al. (2012) apontou que 69,5% dos casos novos de hanseníase registrado no Piauí apresentaram grau de incapacidade 0 durante o diagnóstico.

Em Mato Grosso verificou-se elevado percentual de casos com incapacidades (26,92%), do total de casos observados. Situação semelhante foi observada no estado do Piauí no período de 2003-2008 (SOUSA et al., 2012) e entre os anos de 2011 a 2015 (MONTEIRO et al., 2017). Pesquisa conduzida por VIEIRA et al. (2014) observou elevados percentuais de casos com registro de incapacidades no estado de Rondônia.

As lesões nos nervos decorrentes da hanseníase influenciam diretamente na qualidade de vida do paciente, gerando dificuldades para execução das atividades de vida diária, deformidades, traumas e atrofia de musculatura (SOUZA, LISBOA e CRUZ NETO, 2012; AMARAL, 2006). As incapacidades físicas provenientes da hanseníase influenciam na dinâmica de vida das pessoas, acarretando em isolamento, segregação e exclusão de ambientes como o mercado de trabalho, escolas e até da própria família.

O maior percentual de modo de detecção de casos observados foi a demanda espontânea. Estudo realizado no Piauí no período de 2011 a 2015 revelou que no estado o maior percentual de casos foi diagnosticado por meio de encaminhamento dos serviços de saúde para o serviço de especialidades (MONTEIRO et al., 2017), contrariando os dados observados neste estudo. A situação verificada em Mato Grosso pode ser justificada pela maior sensibilização da coletividade em relação aos sinais/

sintomas da hanseníase e impacto das campanhas educativas.

Observou-se maiores percentuais de casos com 2 a 5 lesões cutâneas no momento do diagnóstico. No estado do Piauí, no período de 2011 a 2015, houve uma maior concentração de casos com lesão única (MONTEIRO et al., 2017). O tipo de saída cura correspondeu a 75,09% dos casos registrados em Mato Grosso, de 2005 a 2015, resultado semelhante ao observado em estudos nos estados do Piauí (MONTEIRO et al., 2017). A poliquimioterapia para hanseníase multibacilar predominou durante o período do estudo, fato justificado pelo maior número de notificação de casos multibacilar, demandando acompanhamento durante 12 meses ou mais. No estado do Piauí, entre 2011 e 2015, houve predomínio da utilização da poliquimioterapia paucibacilar (MONTEIRO et al., 2017).

A proporção de casos novos que evoluíram para cura após a poliquimioterapia (PQT) em Mato Grosso é considerada baixa. O ministério da saúde propõe que no mínimo 90% dos casos notificados num dado período de tempo evoluam para cura, haja vista, que a PQT está disponível na rede serviços do Sistema Único de Saúde (SUS). Situação semelhante foi observada no estado do Piauí (MONTEIRO et al., 2017).

A análise do perfil epidemiológico da hanseníase em Mato Grosso demonstra a existência de um cenário de elevada ocorrência de casos novos. Em 2005, a taxa de detecção geral de hanseníase registrada no Brasil foi de 26,86/100.000, 18,22/100.000 no ano 2010 e 12,23/100.000 em 2016. Na região Centro-Oeste a taxa registrada em 2005 era de 62,13/100.000, 41,29/100.000 em 2010 e 30,02 no ano 2016. Em Mato Grosso, no ano 2005, a taxa era de 136,45/100.000, 81,64/100.000 em 2010, e 80,62 em 2016 (BRASIL, 2018). A taxa de detecção de casos novos em MT esteve acima dos observados no Brasil e região Centro-Oeste ao longo dos anos do estudo, colocando Mato Grosso num cenário hiperendêmico de hanseníase. Cabe destacar, que se observou queda na taxa registrada em MT ao longo de 2005-2016, contudo, o valor observado no ano de 2016 revela que serão necessários esforços coletivos para superação deste cenário de hiperendemia.

A utilização de dados secundários do SINAN com significativo número de ignorados representou uma limitação para este estudo, impedindo uma análise mais acurada de algumas variáveis. Acredita-se que o número de casos da doença no estado de Mato Grosso seja maior ao observado neste estudo, e tal fato deve-se à subnotificação, a qual impossibilita conhecer a real magnitude da doença e a diferenças na ocorrência, sobretudo nos grupos raça/cor. Outra limitação foi à indisponibilidade dos dados sociodemográficos no período de 2016.

Apesar das limitações destacadas, foi possível observar redução na taxa de detecção média de casos novos de hanseníase em Mato Grosso, nos últimos anos, possivelmente relacionada com a melhoria da vigilância epidemiológica desta doença. O perfil de casos registrados em Mato Grosso é similar ao observado nos demais estados brasileiros.

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados encontrados, considera-se necessária a descentralização das ações de controle desta doença para o nível local (território) das unidades básicas de saúde, o desenvolvimento de programa permanente em serviço visando a atualização dos profissionais de saúde da Estratégia de Saúde da Família (ESF), busca ativa de novos casos e sensibilização da coletividade sobre a sintomatologia da doença. Também é importante que sejam desenvolvidas ações de acompanhamento dos casos durante e após o tratamento, com o objetivo de prevenir incapacidades físicas e o surgimento de reações hansênicas, manter o controle dos contatos intradomiciliares, e consolidar a vigilância epidemiológica sobre esta patologia.

Recomenda-se que o enfrentamento da hanseníase no estado de Mato Grosso seja um compromisso permanente do estado, sendo necessária a efetiva contribuição da coletividade e dos profissionais de saúde para juntos atuarem na prevenção, controle, diagnóstico precoce, tratamento oportuno e reabilitação das incapacidades físicas. Considera-se ainda, importante a sensibilização e treinamento dos profissionais de saúde para realização do preenchimento correto/completo da ficha de notificação, visando uma melhor e maior completude das informações sobre a hanseníase no estado de Mato Grosso.

## REFERÊNCIAS

AQUINO, D.M.C.; CALDAS, A.J.M.; SILVA, A.A.M.; COSTA, J.M.L. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 36, n. 1, 2003, p. 57-64.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância em Saúde**. 2. ed. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação Epidemiológica Hanseníase no Brasil 2001- 2016**, Brasília. 2018. Disponível em: <[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)>. Acesso em: 10 fev. 2018.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico 2013**. [Acesso em 20 fev 2017]. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97742.pdf>

LANA, F.C.F.; AMARAL, E.P.; FRANCO, M.S. Estimativa da Prevalência oculta da Hanseníase no Vale do Jequitinhonha- Minas Gerais. **Rev. Min. Enf**, v. 2, n. 8, p. 295- 300, 2004.

LIMA, J.R.B.; NUNES, D.O.; DIAS, A.G. Distribuição da Hanseníase no estado da Bahia: uma abordagem socioambiental da doença. **Revista Científica da FASETE**, v. 01, n. 02, 2016.

LIMA, M.A.R.; PRATA, M.O.; MOREIRA, D. Perfil da hanseníase no Distrito Federal no período de 2000 a 2005. **Com. Ciências Saúde**, v. 19, n. 2, p. 163-170, 2008.

MELLO, R.S.; POPOASKI, M.C.P.; NUNES, D.H. Perfil dos pacientes portadores de Hanseníase na região Sul do Estado de Santa Catarina no período de 01 de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2003. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 35, n. 1, p. 29-36, 2006.

MONTEIRO, L.D.; MARTINS-MELO, F.R.; BRITO, A.L.; LIMA, M.S; HEUKELBACH, J. Tendência da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico no Norte do Brasil, 2001-2012. **Cad. Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 971-980, 2015.

MONTEIRO, M.J.S.D.; SANTOS, G.M.; BARRETO, M.T.S.; SILVA, R.V.S.; JESUS, R.L.R.; SILVA, H.J.N. Perfil epidemiológico de casos de hanseníase em um estado do nordeste brasileiro. **Rev. Aten. Saúde, São Caetano do Sul**, v. 15, n. 54, p. 21-28, 2017.

OPAS – Pan American Health Organization. World Health Organization. **49th Directing Council: 61st Session of the Regional Committee**. Washington, DC, 2009.

SIMPSON, C.A.; FONSÊCA, L.C.T.; SANTOS, V.R.C. Perfil do doente de hanseníase no estado da Paraíba. **Hansen Int**, v. 35, n. 2, p. 33-40, 2010.

SOUSA, M.W.G.; SILVA, D.C.; CARNEIRO, L.R.; ALMINO, M.L.B.F.; COSTA, A.L.F. Perfil epidemiológico da hanseníase no estado do Piauí, período de 2003 a 2008. **An Bras Dermatol**, v. 87, n. 3, p. 401-407, 2012.

SOUZA, T.J.; LISBOA, H.C.F; CRUZ NETO, L.R. **Perfil epidemiológico da Hanseníase em Rondonópolis-MT: 2001 a 2010**. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Enfermagem. Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT, Campus Universitário de Rondonópolis. Instituto de Ciências Exatas e Naturais (ICEN), 2012.

TALHARI, S.; PENNA, G.O.; GONCALVES, H.S; OLIVEIRA, M.L.W. **Hanseníase**. Rio de Janeiro: Di Livros Editora, 2015.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

VIEIRA, G.D.; ARAGOSO, I.; CARVALHO, R.M.B.; SOUSA, C.M. Hanseníase em Rondônia: incidência e características dos casos notificados, 2001 a 2012. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 23, n. 2, p. 269-275, 2014.

WHO – World Health Organization. **Global Leprosy Strategy**: accelerating towards a leprosy-free world. Biblioteca da OMS, 2016.

## SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA HANSENÍASE EM SÃO MATEUS, ESPÍRITO SANTO ENTRE 2010 A 2015

### **Murilo S. Costa**

Faculdade Vale do Cricaré, Rua Humberto Almeida Franklin, 01, bairro Universitário, 29933-415 São Mateus, ES, Brasil.  
\*Email:murilosoasta@gmail.com.

### **Blenda de O. Gongô**

Faculdade Vale do Cricaré, Rua Humberto Almeida Franklin, 01, bairro Universitário, 29933-415 São Mateus, ES, Brasil.

### **Lorrane de O. Guerra**

Faculdade Vale do Cricaré, Rua Humberto Almeida Franklin, 01, bairro Universitário, 29933-415 São Mateus, ES, Brasil.

A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa e de evolução lenta causada pelo *Mycobacterium leprae*. O Brasil é considerado um país endêmico para Hanseníase, o que constitui um problema de saúde pública devido às consequências graves e incapacitantes desta doença. O Espírito Santo (ES) é um dos estados endêmicos do Brasil, sendo que a cidade de São Mateus pertence ao cluster 4. O objetivo do trabalho é descrever a situação epidemiológica da hanseníase em São Mateus/ES entre 2010 a 2015. Os dados foram coletados do Sistema de Informação de Agravos e Notificações (SINAN), tabulados e analisados. Dos 196 casos de hanseníase na faixa etária acima de 15 anos foram encontrados 84 casos classificados

operacionalmente como Paucibacilares (PB) e 112 são Multibacilares (MB). Desses 84 casos de PB; 77 pacientes evoluíram para a cura, 2 foram a óbito, 2 abandonaram o tratamento e 3 foram transferidos para outro município. E dos 112 casos MB, 91 pacientes evoluíram para cura, 6 foram a óbito, 1 abandonou o tratamento, 13 foram transferidos para outro município e 1 para outro estado. O ano que apresentou maior número de notificações foi em 2011 com 39 casos, caindo as taxas até chegar na menor incidência que foi em 2014 com 25 notificações, e em relação a idade mais encontrada foi entre 47 a 62 anos. Desta forma, nota-se um maior número de MB, de alta por cura, de declínio da epidemia e acometimento em adultos.

**PALAVRAS-CHAVE:** hanseníase, prevalência, infectologia.

## AÇÃO DE INTERVENÇÃO PARA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE CASOS E CONTATOS DE HANSENÍASE EM UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE OLINDA - PERNAMBUCO

### **Janaína Mariana de Araújo Miranda Brito Marques**

Médica formada pela Universidade de Pernambuco – UPE

Residência em Neurologia (em curso) pela Universidade de Pernambuco – UPE

Especialização em Saúde das Famílias e das Comunidades pelo Programa de Valorização do Profissional da Atenção Básica (PROVAB-2015) – UFPE.

Recife – Pernambuco

**RESUMO:** A Hanseníase é uma doença milenar que já provocou isolamento, preconceito e exclusão social na história da humanidade. Ainda hoje constitui um grande problema de saúde pública no Brasil. A finalidade do presente estudo foi realizar estratégias para diagnóstico precoce dos casos novos de Hanseníase, com baixa detecção há mais de dois anos no Município de Olinda. Foram utilizados os seguintes procedimentos metodológicos: estudo teórico e prático a respeito do tema, treinamento da Equipe de Saúde da Família para rastreio inicial e conduta adequada diante de caso suspeito, ações com grupos educativos na USF e realização de mutirão com exame clínico de manchas da população suspeita, assim como otimização do atendimento e início do tratamento na Unidade para os casos identificados. A USF Jardim Atlântico,

em Olinda - PE, encontrava-se há dois anos como Unidade silenciosa, com nenhuma detecção de casos novos para esta doença, o que se contradiz quando contextualizada em uma região de alta prevalência da mesma. As principais causas dessa alta prevalência são: diagnóstico tardio, ausência de educação continuada dos profissionais da saúde, falta de ações educativas comunitárias e familiares, déficit no conhecimento da população acerca da doença, falha na cobertura assistencial. Dessa maneira, o estudo aponta para a necessidade de estratégias nos serviços de saúde da Atenção Básica que considerem essas deficiências e ausências, proporcionando qualificação no acesso, promoção e proteção à saúde do hanseniano.

**PALAVRAS-CHAVE:** hanseníase, intervenção, saúde pública.

**ABSTRACT:** Leprosy is a millennial disease that has already provoked isolation, prejudice and social exclusion in the history of humanity. Even today, it is a major public health problem in Brazil. The purpose of the present study was to carry out strategies for the early diagnosis of new cases of leprosy, with a low detection for more than two years in the Municipality of Olinda. The following methodological procedures were used: a theoretical and practical study on the subject, training of the Family Health Team for

initial screening and appropriate conduct in the case of suspected cases, actions with educational groups, and joint efforts with clinical examination of suspicious population, as well as optimization of care and initiation of treatment in the Unit for the cases identified. The USF Jardim Atlântico, in Olinda - PE, was for two years as a silent unit, with no detection of new cases for this disease, which contradicts when contextualized in a region of high prevalence of it. The main causes of this high prevalence are: late diagnosis, lack of continuing education of health professionals, lack of community and family educational activities, lack of knowledge about the disease, and lack of health care coverage. Thus, the study points to the need for strategies in the health services of Primary Care that consider these deficiencies and absences, providing qualification in the access, promotion and protection of the health of Hansen.

**KEYWORDS:** leprosy, intervention, public health.

## 1 | INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica de caráter granulomatoso proveniente da infecção causada pelo *Mycobacterium leprae* (ou bacilo de Hansen), pertencente à família das mycobactérias. Sua fonte de infecção é o homem, e o seu contágio se dá através do contato entre indivíduos sadios com casos contagiantes da doença (multibacilares) sem tratamento.

Os principais sinais e sintomas da doença são:

- Manchas esbranquiçadas (hipocrômicas), acastanhadas ou avermelhadas, com alterações de sensibilidade (sensação de formigamentos, choques e câimbras que podem evoluir para dormência);
- Pápulas, infiltrações, tubérculos e nódulos, normalmente sem sintomas;
- Diminuição ou queda de pêlos, de forma localizada ou difusa, especialmente em sobrancelhas;
- Falta ou ausência de sudorese no local.

As lesões da hanseníase geralmente iniciam com hiperestesia - sensação de queimação, formigamento e/ou coceira no local, que evoluem para ausência de sensibilidade e, a partir daí, não coçam e o paciente refere dormência com diminuição ou perda de sensibilidade ao calor, a dor e/ou ao tato - em qualquer parte do corpo. (BRASIL, 2008a)

Conforme Araújo (2003), as manifestações clínicas da hanseníase são muito variáveis e estão relacionadas com o grau de imunidade do paciente frente ao *Mycobacterium*, as quais se classificam como: Paucibacilar: até cinco lesões cutâneas (Indeterminada e Tuberculoide); e Multibacilar: mais que cinco lesões cutâneas (Dimorfa e Virchowiana).

O diagnóstico de caso de hanseníase na Atenção Básica de Saúde é essencialmente

clínico por meio do exame dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos. Os casos com suspeita de comprometimento neural sem lesão cutânea (suspeita de hanseníase neural pura) e aqueles que apresentam área(s) com alteração sensitiva e/ou autonômica sem lesão cutânea evidente deverão ser encaminhados para serviços de maior complexidade para confirmação diagnóstica. Deve-se abordar, na anamnese, a presença dos sinais e sintomas citados anteriormente, bem como acolher as dúvidas, impressões e opiniões do paciente.

O objetivo da vigilância epidemiológica é a busca pelo diagnóstico e tratamento precoce dos casos, buscando interromper a cadeia de transmissão. É uma doença de notificação compulsória. A associação de drogas é altamente eficaz contra o *Mycobacterium leprae* e os pacientes devem ser tratados em regime ambulatorial, sendo recomendado internação hospitalar nos episódios reacionais graves. (BRASIL, 2008a).

Segundo as recomendações do SUS, é de competência dos municípios a organização dos serviços de atenção básica, e é atribuído ao Estado, os papéis de normatização, avaliação e assessoria técnica. Dessa forma, os municípios assumem a responsabilidade como gestores da saúde e à rede básica de saúde cabe a competência de prestar a assistência à população e assim, em específico, aos doentes com hanseníase. (BRASIL, 2006)

Segundo dados divulgados nos relatórios do Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, atualmente, 93,51% dos municípios fazem diagnóstico e realizam tratamento poliquimioterápico. Em Pernambuco, 14 municípios são considerados prioritários: Abreu de Lima, Araripina, Belo Jardim, Cabo de Santo Agostinho, Camaragibe, Igarassu, Jaboatão dos Guararapes, Lagoa Grande, Olinda, Paulista, Petrolina, Recife, São Lourenço da Mata e Vitória de Santo Antão. Ainda segundo os dados obtidos dos relatórios do Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, apesar da importante redução do coeficiente de prevalência de hanseníase em Pernambuco, que atualmente é de 2,7 casos/10 mil habitantes, o Estado demanda intensificação das ações para eliminação da doença, justificadas por um padrão de média endemicidade segundo os parâmetros de prevalência. Por meio da distribuição espacial verificam-se áreas mais endêmicas concentradas a leste e oeste de Pernambuco, próximo à área metropolitana e do semiárido. Entre os 187 municípios do Estado, 32 (17%) não notificaram casos novos em 2010 e 25 são considerados hiperendêmicos. A capital Recife apresentou 55,6 casos novos/100 mil habitantes em 2010, padrão muito alto de endemicidade. No entanto, observa-se queda significativa no coeficiente geral de detecção (CGD) de 1,1 casos/100 mil habitantes ao ano, nos últimos 10 anos. O coeficiente geral de detecção em 2010 foi de 31,8 casos/100 mil habitantes e para os menores de 15 anos de 12,1 casos/100 mil habitantes, padrão de elevada magnitude. As medidas de vigilância são voltadas ao aumento do percentual de exame de contatos que em 2010

foi regular, com 61,9%. O principal indicador de avaliação da qualidade da atenção é o percentual de cura dos casos diagnosticados, com resultado também regular de 81,9% em 2010. (OLIVEIRA, 2012)

A hanseníase apresenta tendência de estabilização dos coeficientes de detecção no Brasil, mas ainda em patamares muito altos na Região Nordeste. Essa informação fortalece o esforço pelo alcance da meta do Programa de Aceleração do Crescimento - PAC (Mais Saúde/Mistério da Saúde), que propõe reduzir a doença em menores de 15 anos, mas se contrapõe à existência de regiões com aglomeração de casos e indícios de transmissão ativa. Essas concentram 53,5% dos casos detectados em apenas 17,5% da população brasileira, residentes em extensas áreas geográficas, o que adiciona maior complexidade a intervenções efetivas (BRASIL, 2011).

Desta forma, diante destes indicadores apresentados, como profissionais da saúde, sentimos imbuídos pelo desejo de amenizar esse quadro, visto que, para a eliminação desta doença como problema de saúde pública, há necessidade de detectar em primeiro momento, o evento que acarreta a problemática, para posteriormente sermos capazes de planejar, aplicar e gerenciar ações específicas para resolução do problema, promovendo a erradicação da doença no município, e em seguida em todas as regiões do país, já que essa endemia ocorre em todas as regiões, apresentando uma taxa bastante variável.

Essa pesquisa é relevante quanto aos aspectos social e político, uma vez que a infecção tornou-se um agravante da saúde pública, além do preconceito existente perante aos doentes.

Considerando a necessidade de encontrar estratégias para melhorar o atendimento e a precocidade do diagnóstico da Hanseníase e colaborar para romper o ciclo de transmissão, o estudo objetivou a atualização da equipe de saúde, a conscientização da população sobre a importância da detecção precoce da doença e sobre os malefícios desencadeados por preconceitos e estigmas em relação aos pacientes.

## **2 | O PROBLEMA**

O tratamento do portador da doença é essencial para a sua cura e para a eliminação da fonte de infecção, quebrando a cadeia de transmissão da doença. O controle da hanseníase se baseia na descoberta dos casos de pacientes já doentes, no tratamento regular dos diagnosticados e no exame dos contatos domiciliares desses casos, assim como no acompanhamento sistemático dos casos através das Equipes de Saúde da Família, medida considerada fundamental para o controle efetivo.

Para a eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública, ou seja, o alcance do coeficiente de prevalência em níveis inferiores a 1 caso em cada 10.000 habitantes, há necessidade de oferecer oportunidade de diagnóstico e tratamento

adequado para todos os doentes conhecidos e aqueles ainda não descobertos.

Isto só será alcançado com a implantação das ações de controle em toda a rede de serviços, organização de sistemas de referência e contra-referência e com a divulgação dos sinais e sintomas e cura da Hanseníase junto à população em geral.

O atual projeto de intervenção buscou intervir na Unidade de Saúde da Família Jardim Atlântico II, município de Olinda e sua população adstrita. Suas ações envolveram desde a capacitação adequada da Equipe de saúde com estudo teórico e prático a respeito do tema para rastreio inicial e conduta adequada diante de caso suspeito; programa com grupos educativos na USF, escolas, áreas de risco maior como aglomerado ou casos de hanseníase já tratados, e realização de mutirão com exame clínico de manchas da população adstrita, assim como otimização do tempo de início do tratamento para os casos diagnosticados.

### 3 | JUSTIFICATIVA

É fato que quando diagnosticada e tratada tardiamente, a hanseníase pode trazer graves consequências para os portadores e seus familiares, não apenas pelas lesões que os incapacitam fisicamente, mas, sobretudo, pelas repercussões psicossociais, em decorrência de preconceitos, medos e rejeições por parte da sociedade.

O estado de Pernambuco detém 8,0% dos casos novos de hanseníase do Brasil na população geral e 12,0% dos casos em menores de 15 anos. Entre 2008 e 2012, o coeficiente de detecção geral apresenta-se com uma tendência de redução e a curva em menores de 15 anos sofreu pequenas variações, mantendo um parâmetro regular, mostrando uma provável endemia oculta. (PERNAMBUCO, 2013)

Este último indicador tem relação com doença recente e focos de transmissão ativos e seu acompanhamento epidemiológico é relevante para o controle da hanseníase. Os resultados de ambos os coeficientes citados acima demonstram problemas operacionais, já que os mesmos refletem a capacidade de execução dos serviços.

Historicamente, os municípios com maior número de casos encontram-se na Região Metropolitana do Recife (RMR), sobretudo Recife, Jaboatão dos Guararapes e Olinda, provavelmente devido à maior circulação do agente etiológico e também à concentração das referências secundárias situadas nessa regional de saúde, tanto no âmbito municipal quanto estadual, havendo assim uma maior intensificação de diagnóstico e maior busca ativa concentrados nessa área. (HINRICHSEN et al, 2004)

Segundo dados divulgados no site do Movimento de Reintegração das pessoas acometidas pela Hanseníase ([morhan.org.br](http://morhan.org.br)), com base nos boletins informativos da Secretaria de Saúde do município, Olinda está entre as cidades brasileiras com níveis hiperendêmicos da doença. A taxa de prevalência da cidade é de 7,2 casos por 10 mil habitantes, enquanto a meta estabelecida pela Organização Mundial da Saúde

(OMS) é que esses parâmetros sejam reduzidos para pelo menos um caso por 10 mil habitantes. A população de Olinda conta com dois postos de referência: a Policlínica Barros Barreto, no Carmo, e a São Benedito, em Peixinhos.

A Unidade de Saúde da Família Jardim Atlântico II, situada na Regional II do município de Olinda, acompanha 890 famílias e encontrava-se como área silenciosa para diagnóstico de Hanseníase há dois anos (2013 a jul/2015). Desta forma, este projeto de intervenção traz consigo a possibilidade de mudanças deste quadro atual que não é condizente com a realidade endêmica de casos de hanseníase deste município. A proposta foi trazer considerável impacto e relevância para esta comunidade e para a Equipe de Saúde, que se reorganizou e foi capacitada para o acolhimento e identificação dos casos silenciosos desta região.

#### 4 | REVISÃO DE LITERATURA

Conhecida desde antigas civilizações, esta doença que até então era chamada de lepra (do grego: manchas de pele), carregou consigo diversos preconceitos, discriminação, sofrimento, rejeição e isolamento. Teve a sua nomenclatura mudada por intervenção do governo brasileiro de acordo com a Lei nº 9.010, 1995, que legislou proibindo a utilização do termo “lepra” em documentos oficiais da Administração centralizada e descentralizada da União e dos Estados-membros. A partir de então, o termo designativo para a doença passou a ser “hanseníase” em homenagem a Gerhard Armauer Hansen (1841-1912), médico norueguês que descobriu, em 1873, o agente causador da infecção (LOPES, 2004).

A lepra foi durante muito tempo incurável e muito mutiladora, forçando o isolamento dos pacientes em leprosários, principalmente na Europa da Idade Média, onde eram obrigados a carregar sinos para anunciar a sua presença. No Brasil existiram leis para que os portadores de lepra fossem “capturados” e obrigados a viver em leprosários, a exemplo do Sanatório Aimorés (em Bauru, SP), o Hospital do Pirapitingui (Hospital Dr. Francisco Ribeiro Arantes), o Hospital Curupaiti em Jacarepaguá, no Rio de Janeiro e a Colônia Leprosáriada Mirueira, em Pernambuco. A lei “compulsória” foi revogada em 1962, porém o retorno dos pacientes ao seu convívio social era extremamente difícil, em razão da pobreza e isolamento social e familiar a que eles estavam submetidos. (SANTOS, 2014)

A lepra atinge atualmente mais de 12 milhões de pessoas em todo o planeta. Há em média 700.000 casos novos por ano no mundo, contra 640.000 em 1999. No entanto em países desenvolvidos é quase inexistente, como por exemplo, a França que conta com apenas 250 casos declarados. (BRASIL, 2012)

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010), referencia 91 países afetados: a Índia, a Birmânia e o Nepal totalizam 70% dos casos em 2000. Em 2002, 763.917 novos casos foram detectados: o Brasil, Madagáscar, Moçambique, a Tanzânia e o Nepal

representam 90% dos casos de lepra. Estima-se em 2 milhões o número de pessoas severamente mutiladas pela lepra em todo o mundo. Mesmo sendo a hanseníase conhecida há séculos, ainda existem lacunas no conhecimento dos mecanismos de transmissão. Portanto, as intervenções para reduzir a transmissão da doença são baseadas no diagnóstico precoce e no tratamento da doença. Adicionalmente, em razão da importante redução da incidência da hanseníase no final do século XIX na Noruega, sabe-se que as condições de vida interferem no padrão de ocorrência da doença. (SILVA et al., 2010) De acordo com Bandeira (2010), no Brasil a introdução da hanseníase foi através da vinda de escravos africanos e pelos colonizadores europeus, principalmente, portugueses que devido às condições socioeconômicas e o completo desconhecimento em relação às terapêuticas contribuíram para propagação da doença. Quando a situação se mostrou fora de controle os médicos brasileiros passaram a se interessar pela hanseníase se dedicando a realização de estudos, pesquisas e cursos no exterior o que proporcionou o desenvolvimento de medidas baseadas nas ações preventivas, promocionais e curativas, sendo estas, realizadas com sucesso pelas equipes do Programa Saúde Família (PSF) que em nível domiciliar, abordam a população informando sobre os sinais, sintomas, o diagnóstico e tratamento para que as imagens e ideias sobre a hanseníase que fazem parte da sociedade se transformem e deixem de ser algo estigmatizante, fazendo com que os seus portadores não ocultem o problema a fim de não serem discriminados. Este fato, associado às precárias condições socioeconômicas tem dificultado o trabalho de erradicação da doença.

É portanto, uma doença crônica, de grande importância para a saúde pública devido ao seu grau incapacitante e por atingir a população economicamente ativa. O bacilo tem a capacidade de infectar grande número de indivíduos (alta infectividade), no entanto poucos adoecem (baixa patogenicidade); essas propriedades dependem além das características intrínsecas do bacilo, de sua relação com o hospedeiro e o grau de endemicidade do meio. O *M. leprae* infecta nervos periféricos, especificamente células de Schwann e o trato respiratório seria a mais provável via de entrada do bacilo no corpo, a transmissão ocorre enquanto o tratamento específico não for iniciado. (BRASIL, 2010a)

A rede que determina as causas da doença, atualmente, leva em consideração a biologia molecular do bacilo de Hansen, aspectos genéticos e imunológicos do hospedeiro - mesmo ainda não sendo totalmente conhecidos - os determinantes sociais, a exemplo da qualidade de vida, saneamento, práticas culturais, pobreza e outros aspectos. (MAGALHÃES; ROJAS 2007)

O diagnóstico precoce, o tratamento e a prevenção são ações prioritárias para bloquear a transmissão da doença, reduzir incapacidades e deformidades, assim como para desconstruir o medo e o preconceito que causam discriminação e danos psíquicos, morais e sociais aos doentes, a seus familiares e à sociedade.

As ações de combate à Hanseníase dependem da qualificação de todos os

profissionais de saúde para identificar sinais e sintomas suspeitos, conversar com o paciente e encaminhá-lo para realização de exames, tratamento adequado e reabilitação, quando necessária. Elas dependem ainda da gestão em rede dos serviços necessários à assistência integral e igualitária à saúde das pessoas acometidas pela doença. (BRASIL, 2008b)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), toda pessoa que apresenta lesões ou, um ou mais dos critérios listados a seguir: lesão de pele com alterações de sensibilidade, espessamento de nervo(s) periférico(s), acompanhado de alteração de sensibilidade e baciloscopia positiva para bacilo de Hansen (com ou sem história epidemiológica) requer tratamento quimioterápico específico.

Segundo Opromolla (2002), o exame dos contatos intradomiciliares, definidos como toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente nos últimos 10 anos, é justificado pelo fato de que elas apresentam um maior risco de adoecimento do que a população em geral.

A classificação da Hanseníase, visando definir o esquema de tratamento com poliquimioterapia é baseada no número de lesões cutâneas: PAUCIBACILAR (PB) - casos com até cinco lesões de pele; e MULTIBACILAR (MB) - casos com mais de cinco lesões de pele. A baciloscopia de pele (esfregaço intradérmico), sempre que disponível, deve ser utilizada como exame complementar para a classificação dos casos como PB ou MB. Porém, o resultado negativo da baciloscopia não exclui o diagnóstico de hanseníase (BRASIL, 2010b).

De acordo com Araújo (2003), toda atenção deve ser dada ao diagnóstico precoce do comprometimento neural. A melhor forma de prevenir incapacidades é fazer o tratamento poliquimioterápico, de modo regular e completo. Essa medida é necessária para evitar a evolução da doença com seqüelas, tais como úlceras, perda da força física e deformidades (mãos em garra, pé caído e/ou cegueira). Nas últimas décadas as taxas de prevalência tiveram declínio como conseqüência da consolidação do tratamento poliquimioterápico.

A organização dos serviços de saúde é um dos fatores mais importantes no enfrentamento da hanseníase por proporcionar a detecção e o tratamento. Portanto, deve-se investir na estruturação e qualificação dos serviços locais para oferecer a adequada abordagem aos portadores da hanseníase e assim poder interromper a cadeia de transmissão da doença. A intersetorialidade deve ser considerada como estratégia primordial no processo político e social da promoção de saúde, sendo identificada com mais ênfase nas responsabilidades institucionais. (ANDRADE, 2011)

Existem obstáculos que devem ser superados para que o diagnóstico da hanseníase seja feito precocemente, eles referem-se às unidades de saúde, aos profissionais de saúde e a população:

a) as unidades de saúde devem ter seus serviços organizados para desenvolver as atividades de controle da hanseníase, garantindo o acesso da população a esses serviços;

b) os profissionais de saúde devem estar capacitados para reconhecer os sinais e sintomas da doença, isto é para diagnosticar e tratar os casos de hanseníase;

c) os profissionais de saúde devem estar capacitados para realizar ações de promoção de saúde; a população deve conhecer os sinais e sintomas da doença e deve estar informada que a hanseníase tem cura. Deve estar informada, também, sobre o tratamento e estar motivada a buscá-lo nas unidades de saúde de seu município. (BRASIL, 2008a)

O Programa Nacional de Controle da Hanseníase recomenda que as equipes de saúde da família somem esforços no sentido de levar a informação sobre a doença, importância do diagnóstico precoce e tratamento oportuno eficaz em todos os cantos do nosso país. A busca ativa em focos de transmissão recente da doença especialmente diante do diagnóstico em menores de 15 anos, deve ser estimulada. (BRASIL, 2007)

Nesse sentido, os profissionais de saúde precisam ter uma atuação consciente sobre a família e competência para realizar o diagnóstico de forma integral, fazendo da consulta inicial um momento oportuno para estabelecer vínculos e para conhecer as pessoas. Além disso, devem ter a capacidade para construir um processo de intervenção clínica com base nos fatores epidemiológicos e coletivos, respeitando a autonomia dos sujeitos envolvidos. Tem-se observado que grande parte dos diagnósticos é concluída com a realização do exame físico completo e a com a coleta do histórico do paciente.

Diante do exposto, buscou-se com o presente projeto, aumentar o nível de conhecimento sobre a doença, tanto da equipe quanto da população; diminuir o preconceito existente em relação à hanseníase; humanizar o atendimento e realizar o diagnóstico precoce de pacientes e contatos.

## 5 | METODOLOGIA

O estudo tratou-se de um Projeto de Intervenção realizado na Unidade de Atenção Básica de Jardim Atlântico, localizada no município de Olinda, Pernambuco. A UBS é composta por 890 famílias, um total de 3560 pessoas, sendo 1708 do sexo masculino e 1852 do feminino.

Na Unidade Básica de Saúde de Jardim Atlântico funciona a Estratégia de Saúde da Família, contando com os seguintes profissionais: um enfermeiro, seis Agentes Comunitários de Saúde, uma técnica de enfermagem e um clínico geral.

A proposta de intervenção foi realizada da seguinte forma:

1. Foi realizada atualização na literatura sobre o tema, conforme protocolos ministeriais e artigos atualizados em bibliotecas virtuais, com estudo e enfoque para capacitação prática da Equipe. Após isto, realizamos duas reuniões semanais para exposição, discussão de casos clínicos e elaboração de fluxograma da proposta de intervenção em conjunto com todos os integrantes da Equipe nas duas semanas

seguintes. Neste momento, realizamos a construção de um mapa inteligente para localizar as áreas de aglomeração e casos suspeitos, o que nos facilitou na busca ativa.

2. Foram desenvolvidas atividades educativas com o tema Hanseníase, tendo a participação da comunidade e usuários presentes no serviço. Outras ações educativas foram realizadas na praça central desta região, tendo como público alvo a população local;

3. Seguindo das ações educativas, agendamos com esta comunidade a realização de mutirão na própria Unidade, para avaliação dermatoneurológica de casos suspeitos e busca ativa para os casos identificados no mapa inteligente;

4. Na realização das atividades educativas também agendamos atendimento dos pacientes sintomáticos de acordo com o fluxograma organizado pela equipe;

5. Durante todas as quartas-feiras foram reservadas 04 vagas para consultas médicas aos pacientes suspeitos de hanseníase e contatos, a fim de que a dificuldade ao acesso não fosse mais um entrave para o diagnóstico e tratamento precoces.

## 6 | RESULTADOS

Com a realização do presente projeto, foi possível intensificar o rastreamento de Hanseníase na comunidade de Jardim Atlântico, preparando a equipe multiprofissional para o atendimento com qualidade, através de atualização promovida com base nas recomendações do Ministério da Saúde. No mutirão realizado para exame clínico-dermatológico dos casos suspeitos, das 68 pessoas avaliadas, foram confirmados 9 casos de hanseníase (13,2%) com avaliação dos contatos, notificação, início da poliquimioterapia (PQT) e avaliação de déficit neurológico. Desta amostra identificada, quatro casos (45%) foram do tipo Multibacilar (>5 lesões) e cinco casos (55%) do tipo Paucibacilar (< 5 lesões). Propiciou ainda, a integração entre a equipe, sendo elaborado um fluxograma específico para os atendimentos. Ações educativas com a finalidade de disseminar conhecimentos quanto aos sinais e sintomas da hanseníase à comunidade, tornando possível o agendamento de consultas para identificar esses pacientes, estabelecendo-as como rotina na programação da Unidade.

Além disso, foi promovida uma mobilização local do serviço de saúde e da sociedade, no sentido de desmistificar conceitos errôneos sobre a doença e conscientizar a população quanto às possibilidades de tratamento e convivência. Como resultados dessa articulação, foram identificados novos usuários sintomáticos, sendo descartadas ou não as suspeitas diagnósticas, após submissão ao exame clínico e baciloscopia, com início do tratamento quando indicado.

Dessa forma, muitos progressos foram observados, no que se refere à oferta dos serviços de saúde com maior qualidade, a um trabalho multiprofissional mais

integrado, a uma participação mais efetiva da comunidade. Vale destacar ainda, que as atividades direcionadas ao rastreamento da hanseníase fizeram parte da agenda de prioridades das ações de saúde da UBS Jardim Atlântico, intensificando não apenas o diagnóstico da doença, mas principalmente o rompimento da cadeia de transmissão.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, V. F. **Identificação precoce de casos e contatos de hanseníase no distrito de Nova América.** Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Caarapó – MS. 2011

ARAÚJO, M. G. **A hanseníase no Brasil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]. 2003, vol.36, n.3, pp. 373-382. ISSN 1678-9849. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S003786822003000300010> Acesso em 04.fev.2016

BANDEIRA, R. A. **Prevalência de hanseníase na macro-região de Palmas, Estado do Tocantins, em 2009.** 69 f., 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)- Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.125 de 07 de outubro de 2010. **Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da hanseníase.** Diário Oficial da União, Brasília, 2010a

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias:** guia de bolso. 8. ed. rev. Brasília, DF, 2010b

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Prevenção de Incapacidades** n. 1. 3ª Edição, 2008a.

BRASIL. Departamento de Atenção Básica. Vigilância em Saúde. **Cadernos de Atenção Básica - n. 21.** 2ª edição. Normas e Manuais Técnicos. Brasília - DF. 2008b.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase. **Plano nacional de eliminação da hanseníase em nível municipal 2006-2010.** Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

BRASIL. Secretaria de Atenção Básica. **Informe da Atenção Básica** Nº 42. Ano VIII, setembro/outubro de 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase (2011-2015).** Diretrizes Operacionais (Atualizadas) – 2011

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública:** plano de ação 2011-2015. Brasília; 2012

HINRICHSEN, L.; et al. **Aspectos epidemiológicos da hanseníase na cidade de Recife, PE em 2002.** An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(4):413-421, jul./ago. 2004.

LOPES, A. F. **Transformando a lepra em hanseníase.** A árdua tentativa para a eliminação de um estigma. Curso de Especialização em Gestão de Iniciativas Sociais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ- 2004.

MAGALHAES, M. C. C.; ROJAS, L. I. **Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, DF, v. 16, n. 2, p. 75-

84. jun. 2007. Disponível em: <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S167949742007000200002&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742007000200002&lng=pt&nrm=iso)> Acesso em: 20 jan. 2016

**Movimento de Reintegração das pessoas atingidas pela Hanseníase.** Disponível em < <http://www.morhan.org.br/noticias/46/olinda>> Acesso em 11/01/2016 as 20h05

OLIVEIRA, V. M. **Levantamento epidemiológico** da hanseníase **no Estado de Pernambuco**, Brasil, de 2001 a 2010. Scire Saluti, v.3 - n.1. Aquidã, 2012

OPROMOLLA, V. A. **Atlas de Hanseníase.** Bauru: Instituto Lauro Souza Lima, 2002.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Vigilância em Saúde. **Boletim Hanseníase.** ANO 2 | Nº 2 Junho, 2013 Disponível em <[portal.saude.pe.gov.br/.../boletim\\_hanseniase\\_primeiro\\_semestre\\_2013.p](portal.saude.pe.gov.br/.../boletim_hanseniase_primeiro_semestre_2013.p)> Acesso em 04 de fevereiro, 2016.

SANTOS, M. D. M. **A incidência da hanseníase no brasil.** Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires Bacharelado – FACESA Enfermagem. Valparaíso de Goiás, GO- 2014.

SILVA DRX; IGNOTTI E; SOUZA-SANTOS R; HACON S.S. **Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira.** Revista Panamericana de Saúde Pública. nº27, v.4, p268–75. 2010

World Health Organization. **Global Strategy for further reducing the disease burden due to leprosy:** plan period: 2011 – 2015. Geneva; 2010.

## GRUPO DE AUTOCUIDADO E PROMOÇÃO DA SAÚDE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA JUNTO A UM GRUPO DE PACIENTES COM HANSENÍASE DE CACOAL-RO

### **Jessica Reco Cruz**

Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal,  
FACIMED – Rondônia.

### **Cristiano Rodrigue de Souza**

Núcleo de Apoio a Saúde da Família (NASF),  
Cacoal – Rondônia.

### **Priscilla Cristina dos Santos**

Núcleo de Apoio a Saúde da Família (NASF),  
Cacoal – Rondônia.

### **Thayanne Pastro Loth**

Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal,  
FACIMED – Rondônia.

### **Thereza Christina Torres Pinheiro**

Núcleo de Apoio a Saúde da Família (NASF),  
Cacoal – Rondônia.

### **Teresinha Cícera Teodora Viana**

Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal,  
FACIMED – Rondônia.

**RESUMO:** A hanseníase é considerada uma doença carregada de estigma, limitante e incapacitante, pois a sua instalação leva a alterações diversas na vida do indivíduo. Objetiva-se relatar a experiência de um Grupo de Autocuidado a pacientes em tratamento de hanseníase. Metodologicamente, a criação do grupo inicialmente contou com uma oficina para a formação de grupos de autocuidado, capacitando 12 profissionais de saúde da equipe multiprofissional. Na segunda etapa estabeleceu-se um planejamento de ações.

Na sequência, seguiu-se a busca ativa dos pacientes, em tratamento e no pós-alta. A partir do primeiro encontro foi estabelecido pelos membros do grupo um contrato de convivência, os temas a serem abordado, com ênfase nas principais dúvidas sobre a hanseníase. Como resultados, no ano de 2015 a 2018 foram realizados 28 encontros, organizados com temas: o que é hanseníase; como “se pega”; direitos dos pacientes com hanseníase; formas de cuidados com o corpo; exercícios de alongamentos; importância de adesão ao tratamento; dinâmicas com abordagem sobre o estigma da doença e seu enfrentamento. À medida que foram ocorrendo os encontros, foi possível avaliar como estava sendo a condução do tratamento destes pacientes, com aumento de informações básicas sobre o que era a doença, sobre o tratamento realizado, uso da medicação, além do aumento de conhecimento sobre como prevenir as incapacidades físicas ocasionada pela hanseníase. Conclui-se que o Grupo de Autocuidado se constitui numa importante metodologia de apoio ao paciente com hanseníase, ao lhe proporcionar conhecimento da enfermidade e seu enfrentamento, a partir de sua maior adesão ao tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hanseníase; Autocuidado; Incapacidade Física

**ABSTRACT:** The Leprosy disease is

considered an illness full of stigma, limiting and disabling, since its installation causes various changes in life of each person. The aim is to relate the experience of a Self-care Group to patients under treatment of Hansen's disease. Methodologically, the creation of the group initially count with a workshop to form groups of self-care, training 12 health-care professionals of a multiprofessional team. At the second stage was set up action plans. After that, followed an active search for patients, under treatment and in the post-discharge care. From the first meeting was set up by the members of the group a convenience contract, the themes to be discussed, with emphasis on the first principal doubts about Hansen's disease. As results, in 2015 to 2018 were realized 28 meetings, organized with the following themes: what is Hansen's disease; How can become contaminate; rights of patients with hansen's disease; ways of cares with the body; stretching exercises; importance of adherence to treatment; dynamics of approach about the stigma of the illness and its confrontation. As long as it was occurring the meetings, it was possible to evaluate how it was being the conduction of treatment of this patients, with the increase of basic informations about what is the illness, about the realized treatment, the use in medication, besides the increase of knowledge about how to prevent physical disabilities caused by Hansen's disease. Concludes that the Self-care Group became an important methodology to support the patient with Hansen's disease, by providing him with knowledge of the disease and its confrontation, based on its greater adherence to treatment.

**KEYWORDS:** Leprosy; Self-Care; Physical Disability.

## 1 | INTRODUÇÃO

Uma doença infecciosa, silenciosa, crônica, a hanseníase é de grande relevância para a saúde pública. Atinge principalmente a faixa etária economicamente ativa, possui alta magnitude e poder incapacitante, causando limitações de atividades e diminuição da qualidade dos indivíduos (BARBOSA, 2009; BRASIL, 2012a).

A principal manifestação da doença se dá através de sinais e sintomas dermatoneurológicos, tais como, lesões de pele e lesões de nervos periféricos, principalmente nos olhos, nas mãos e nos pés. A principal característica é o comprometimento dos nervos periféricos, dando assim à hanseníase um grande potencial para provocar incapacidades físicas, que podem evoluir para deformidades. Por se tratar de uma doença crônica, que se não for diagnosticada precocemente, pode acarretar em sérios danos ao portador, deixando-o muitas vezes com incapacidades e deformidades físicas que podem trazer problemas para o doente como diminuição da capacidade de trabalho, de suas atividades físicas, limitação da vida social e problemas psicológicos, sendo responsáveis, também, pelo estigma e preconceito contra a doença (BARBOSA et al.,2008; SAVASSI, 2010; BRASIL, 2002).

Presente desde a antiguidade, a hanseníase é marcada por uma terrível imagem na história e na memória da humanidade, pois era considerada uma doença contagiosa,

mutilante e incurável, surtindo em uma atitude de rejeição e discriminação do doente e sua exclusão social. A partir da metade do século XX, iniciou-se uma revolução em seus conceitos, com a introdução de novos medicamentos como, por exemplo, a Dapsona (BRASIL, 2001; NUNES et al., 2011.) Seguindo posteriormente no período compreendido entre 1982 e 1990 com a introdução e a expansão da poliquimioterapia (PQT) para o mundo, sua comprovada eficácia permitiu um avanço na luta contra a doença. O surgimento de novas políticas de saúde e de intervenções na hanseníase originou os atuais programas, cujo principal objetivo é controlar a doença (NOORDEEN, 1995).

Dados publicados pela Organização Mundial de Saúde demonstram que o controle da hanseníase tem melhorado significativamente devido às campanhas nacionais e internacionais na maioria dos países endêmicos, além de que, a integração de serviços primários e colaborações eficazes levaram a uma redução considerável nos indicadores da doença. Entretanto, casos novos continuam a ocorrer em quase todos os países endêmicos. No mundo, foram detectados 214.783 novos casos com taxa de detecção geral de 2,9/100.00 habitantes (WHO, 2017).

No Brasil, mesmo ocorrendo declínio nos registros de casos novos nos últimos, ainda representa o segundo país com mais casos da doença no mundo e o primeiro das Américas. Em 2016 registrou 25.218 novos casos (12,2/100 mil habitantes), sendo considerada ainda um problema de saúde pública a ser solucionado no país (BRASIL, 2012; WHO, 2017; BRASIL, 2014; BRASIL, 2018).

A Região Norte é considerada a maior região do país com extensão territorial de 3,8 milhões km<sup>2</sup>, correspondendo a aproximadamente 45% da área total do Brasil. É formada pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, com 15.864.454 habitantes. O clima equatorial e temperatura elevada são predominantes na região. Há uma grande heterogeneidade na composição dos habitantes da Região Norte: cerca de 128.149 índios de diversas etnias, imigrantes nordestinos, paranaenses e gaúchos (IBGE, 2015).

A região Norte do país é a segunda com maior detecção de casos novos de hanseníase, sendo considerada um cluster no país (PENNA, 2009). O decréscimo nos números vem ocorrendo desde 2004, e em 2016, segundo o Ministério da Saúde, apresentou taxa de detecção geral de 34,26/100.000 habitantes, caracterizando a região como endêmica para hanseníase, e detecção de Grau de incapacidade 2 de 22,47/100.000 habitantes, demonstrando a instalação de incapacidade físicas visíveis e permanentes (BRASIL, 2018).

O Estado de Rondônia, na região Norte é composto por 52 municípios e possui uma área territorial de 237.590,547 km<sup>2</sup>. Trata-se do terceiro estado mais populoso da região, com estimativa de 1,8 milhões habitantes (IBGE, 2015). Em 2016, o estado ocupava a terceira colocação em coeficiente de detecção geral na região Norte e a quarta do país, evidenciando um valor de 38,16/100.000 habitantes, caracterizando-o em área com endemicidade muito alta para hanseníase, sugerindo detecção tardia de

novos casos (BRASIL, 2014; BRASIL, 2018)

A distribuição dos casos em Rondônia ocorre de modo desigual entre seus municípios, e através das taxas de coeficientes gerais determinadas pelo Ministério da Saúde (MS) as áreas são classificadas de baixa endemicidade a hiperendêmicas (WHO, 2014; BRASIL, 2014; AGEVISA, 2014; BRASIL, 2010; IBGE, 2015).

O município de Cacoal possui área territorial de 3.702.998 km<sup>2</sup>, população estimada de 87.226 mil habitantes. O coeficiente de detecção geral em 2015 foi de 53,88/100.000 habitantes e 9,21/100.000 habitantes em menores de 15 anos, caracterizando o município como área hiperendêmica. É necessário que medidas de controle da doença e capacitação de profissionais de saúde sejam intensificadas no município (BRASIL, 2014; AGEVISA, 2014; BRASIL, 2012; BRASIL, 2016).

Na hanseníase e em outras doenças crônicas, não deve-se avaliar apenas as questões físicas mas também os aspectos psicossociais e emocionais, para que seja possível tratar o indivíduo de forma integral, e assim, ser possível a elaboração de novas estratégias de assistência voltadas de forma mais específicas para o suporte psicossocial dessa população.

Conforme Martins (2009), um aspecto a ser ressaltado com relação à hanseníase é associação aos estigmas “do contágio”, do “incurável” e do “mutilante”. Tais estigmas provocam nas pessoas afetadas pela hanseníase atitudes de rejeição e discriminação, sentimentos de vergonha e exclusão, o que pode interferir diretamente em sua qualidade de vida, sendo esse aspecto importante de ser observado, não apenas no momento do diagnóstico, mas durante o tratamento e no seguimento pós-alta. Tal fato se deve a pacientes que no decorrer do tratamento e após a alta têm suas rotinas de vida modificadas em decorrência das sequelas da doença, visto que a qualidade de vida das pessoas depende de fatores intrínsecos e extrínsecos e isso reflete diretamente nesta.

Diretamente ligada às práticas assistenciais, cotidianas dos serviços de saúde, Seidl e Zannon (2004) e Martins (2009) afirmam que a qualidade de vida também pode ser um sinalizador nos julgamentos clínicos ao se tratar de doenças específicas, pois através da avaliação do impacto físico e psicossocial que as doenças, disfunções ou incapacidades podem causar nas pessoas acometidas, é possível conhecer melhor o paciente e sua adaptação à esta condição.

Minayo, Hartz e Buss (2000) apresentam o conceito de Qualidade de Vida (QV) como sendo uma capacidade cognitiva eminentemente humana, abrangendo muitos significados, que reflete nos conhecimentos, vivências e valores dos indivíduos e seus agrupamentos sociais. É ainda uma construção subjetiva (percepção do indivíduo em questão), multidimensional e composta por elementos positivos (por exemplo, mobilidade) e negativos (dor).

Ainda sobre este aspecto, para Laurenti (2003), nos últimos anos a variável QV tem sido constantemente abordada, principalmente no diz respeito à mensuração ou avaliação da mesma. Isso se deve principalmente ao fato de que, como grandes avanços

terapêuticos e tecnológicos a sobrevivência da população aumentou particularmente dos acometidos por doenças crônicas, porém é frequente a permanência de complicações ou sequelas com as quais os indivíduos convivem vários anos ou até mesmo o resto da vida.

Em decorrência desses aspectos, Martins, Torres e Oliveira (2008), relatam que devido a variedade de apresentação da doença, presença de reações, caráter incapacitante e história estigmatizante, é de suma importância que a qualidade de vida dos pacientes seja avaliada, atentando-se para a visão global e permitindo a avaliação mais profunda do que apenas a (avaliação) clínica. A relevância dessa abordagem está no fato da hanseníase ser geradora de prejuízo para as atividades da vida diária, interferindo nas relações interpessoais, provocando sofrimento que ultrapassa a dor e o mal-estar estritamente vinculados ao prejuízo físico.

O autocuidado é a prática de ações individualizadas, com intuito de promover benefício para a manutenção da vida, do bem-estar e da saúde. Interferindo de maneira positiva quando este é executado de maneira correta (OREM, 1985).

Um estudo realizado por Souza *et al.*, (2014), em relação à percepção do autocuidado, notou-se que os sujeitos têm dificuldade em desenvolver o autocuidado principalmente por, muitas vezes, não compreender a doença e a sua gravidade. Percebeu-se também que não aplicam as orientações recebidas na sua totalidade, portanto não se beneficiam do autocuidado. Para tanto, a pessoa acometida pela doença deve ser capacitada não apenas em relação ao tratamento, mas a se autoconhecer, ter possibilidades de eleger qual é a melhor forma de viver após o diagnóstico da doença e direcionar o autocuidado. A partir dessa leitura é possível observar que a formação de grupos é de extrema importância, pois é possível realizar a promoção à saúde e as práticas do autocuidado, sendo condições imprescindíveis para despertar comportamento ético pela vida, responsabilidade e a preocupação com o viver, no paciente.

Em concordância com BRASIL (2014) as atividades grupais de educação em saúde na Rede Básica são excelentes espaços e oportunidades de promoção do vínculo, acolhimento, escuta, e apoio, contribuindo dessa forma para a prevenção do adoecimento. O compartilhar das experiências, o aumento do conhecimento sobre a situação-problema e do autocuidado, o compromisso sujeito com suas ações, à construção de objetivo comum entre o grupo, à criação de estratégias de aumento da motivação e de enfrentamento da situação-problema norteiam as ações que são realizadas por tais grupos.

Galvão e Janeiro (2013) conceituam o autocuidado como chave dos cuidados de saúde, sendo a partir deste implementadas intervenções de promoção à saúde orientadas para a prática de cuidados de enfermagem. A prática de orientações em saúde voltada ao autocuidado permite o empoderamento do paciente, tornando-o protagonista do seu processo de adoecimento e cura, uma vez que o autocuidado é conceituado como uma função reguladora que permite às pessoas desempenharem,

por si sós, as atividades que visam à preservação da vida, da saúde, do desenvolvimento e do bem-estar.

A formação dos Grupos de Autocuidado (GAC) tem como objetivo estimular a formação da consciência de riscos, o desenvolvimento que leva a mudança de atitudes para a realização do autocuidado e o fortalecimento da autonomia biopsicossocial, a partir da identificação dos problemas visando a sua recuperação (BRASIL, 2010). O desenvolvimento do GAC contribui para a aprendizagem do autocuidado do paciente, construindo a capacidade e a consciência de identificar comportamentos que precisam ser mudados ou corrigidos, sempre reforçando a importância da troca de experiência e conhecimento entre os membros (PINHEIRO, 2014).

## 2 | O PROJETO

O grupo foi pensado a partir da necessidade de promover a melhoria do enfrentamento da doença, uma vez que o estado de Rondônia, especificamente o município de Cacoal está localizado em uma região hiperendêmica para hanseníase. Desta forma, torna-se interessante e primordial que as pessoas acometidas pela hanseníase sejam atendidas de forma completa, desde ações para a promoção da saúde como o acompanhamento dos doentes, em todos os momentos do tratamento e pós-alta. Diante da realidade vivenciada, entendemos que promover educação em saúde por meio de equipe multiprofissional, roda de conversa, e estímulo ao autocuidado é extremamente necessário, para que seja possível prevenir as incapacidades, quebrar o preconceito pessoal, familiar e da comunidade, reduzindo o sofrimento.

A formação do grupo de autocuidado em hanseníase se deu a partir da Oficina de Formação de Grupos de Autocuidado em Hanseníase, promovida pela coordenação estadual do programa de hanseníase, AGEVISA-RO e apoiado pela Netherlands Hanseniasis Relief - Brasil (NHR), no ano de 2015. Na ocasião foram capacitados 12 profissionais de saúde, dentre eles: enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família (ESF), e integrantes do Núcleo de Apoio a Saúde da Família (NASF) sendo, psicólogo, nutricionista, fisioterapeuta, farmacêutico, assistente social e profissional de educação física.

A capacitação foi realizada por facilitadoras do Ministério da Saúde (MS), e embasado teoricamente pelo Guia de Apoio para Grupos de Autocuidado em Hanseníase 2010. O Guia aborda estratégias de organização e formação de grupos de autocuidado visando fortemente humanização do cuidado e da integração entre a rede de saúde e os usuários na perspectiva de uma atenção integral, e sensibilizar o olhar profissional de maneira holística, observando o indivíduo como um todo, para além da doença.

Ao final da oficina foi realizado o primeiro encontro GAC onde participaram 6 pacientes, que se encontravam em tratamento ou no seguimento pós-alta. Neste

encontro foi realizado o contrato de convivência determinando um cronograma de gerenciamento sobre as datas, horários e locais onde o grupo se reuniria, e também foram abordados assuntos como sigilo dos relatos, termo de uso de imagem, temas e regras gerais para o bom andamento dos encontros.

Além dos encontros realizados mensalmente no município de Cacoal, foram realizados dois encontros Estaduais de Grupos de Autocuidado na capital do estado, na ocasião participaram do evento dois integrantes do grupo, e 2 membros da equipe multiprofissional. O intuito desse evento foi promover uma integração entre os 15 grupos de autocuidado existente no estado de Rondônia. Também aconteceu em 2018 uma Oficina Estadual de Geração de Renda, onde objetivou-se estimular o empreendedorismo e reintegrar os pacientes ao mercado de trabalho.

Trata-se de um relato de experiência com grupo de Autocuidado implantado em uma Unidade Básica de Saúde, em Cacoal, no interior de Rondônia. O encontro do GAC ocorre desde de maio de 2015, até o presente momento. Os encontros acontecem mensalmente, em geral no final do mês. Até o momento foram realizados 28 encontros.

### **3 | EQUIPE MULTIPROFISSIONAL**

Trabalhar com grupos de saúde contando com uma equipe multiprofissional (NASF E ESF) permite uma maior integração entre os profissionais favorecendo a troca de informações relacionadas aos pacientes para tomada de conduta adequada de acordo com cada necessidade do grupo, uma vez identificada pela equipe. Cada membro tem o seu papel no grupo, e desempenhá-lo com dedicação torna o trabalho gratificante e reconhecido pela comunidade e equipe.

Quando todos os membros da equipe conhecem as necessidades dos pacientes inseridos no grupo, a abordagem acontece em sua totalidade e é mais eficaz, pois toda a equipe participa do processo, intervindo quando há necessidade.

Assim no decorrer dos encontros do GAC, contamos com a maior parte dos membros da equipe multiprofissional. Segue abaixo o papel que cada profissional envolvido desempenha no andamento do grupo.

#### **3.1 Enfermagem**

O cuidado somente surge quando a existência de alguém tem importância para mim e passo a dedicar-me a ele (BOLF, 2003).

A enfermagem desempenha um papel de grande importância no processo de autocuidado, visto que se trata de uma profissão que aborda o conceito de cuidar de forma singular e eficaz, e desta forma contribui no olhar holístico e cuidado integral do indivíduo, atuando na educação em saúde continuada, estímulo ao autocuidado, e monitoramento do grau de incapacidade físico, promovendo o empoderamento sobre a doença e a melhoria da qualidade de vida.

## 3.2 Psicologia

É provável que não exista outra doença que produza tantas incapacidades físicas, emocionais e sociais como a hanseníase (GONÇALVES, SAMPAIO e ANTUNES, 2009).

Devido ao grande impacto físico e psíquico que a doença causa no indivíduo, o Ministério da Saúde destacou como estratégia fundamental a organização e formação de GAC, compreendendo-a como uma ação de humanização do cuidado e da integração entre a rede de saúde e os usuários na perspectiva prestar assistência integral e humanizadora aos pacientes acometidos por esta doença (BRASIL, 2010).

A doença, ainda nos dias atuais, carrega um estigma elevado, onde a baixa estima se faz presente em grande parte dos pacientes no grupo, e a Psicologia exerce um papel importante que aborda pontualmente o resgate da essência do paciente e a vontade de viver.

Ao longo desse trabalho foram desenvolvidas atividades de enfrentamento a doença, abordagens individuais e coletivas com os pacientes, rodas de conversa, dinâmicas, melhora da autoestima entre outras atividades com intuito de fortalecer o vínculo com a equipe, com o grupo e com o seu corpo através do autocuidado.

## 3.4 Profissional de Educação Física na Saúde

O Conselho Nacional de Educação, através da resolução nº 7, de 31 de março, 2004, no artigo 3º salienta que: “A Educação Física é uma área de conhecimento e de intervenção acadêmico profissional que tem como objeto de estudo e de aplicação o movimento humano, com foco nas diferentes formas e modalidades do exercício físico...”. “Na perspectiva da prevenção de problemas de agravo da saúde, promoção, proteção e reabilitação da saúde, da formação cultural, da educação e da reeducação motora (CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 2009).

Usando como conceito básico de entendimento aos pacientes do grupo de autocuidado com hanseníase sobre a diferença e relevância dos seguintes termos: atividade física, exercício físico e aptidão física. Atividade Física resulta no entendimento de qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que se expresse em dispêndio de energia; o exercício se distingue por ser previamente planejado, estruturado e repetitivo, com o objetivo normalmente, de se manter a performance física; e aptidão física, como uma série de atributos que as pessoas apresentam ou atingem, habilidade de sustentar diariamente tarefas com vigor e atenção.

Por tratar-se de uma profissão nova dentro da saúde pública percebe-se que no GAC existia uma resistência dos pacientes ao praticar qualquer atividade física, quem dirá um exercício físico planejado. Desse modo foram feitas intervenções pelo profissional de educação física do NASF através de palestras, rodas de conversa com

espaços para perguntas e respostas, mitos e verdades, afim de esclarecer sobre a individualidade biológica e patológica de cada paciente.

A Educação Física assumiu um compromisso ímpar com a promoção da saúde, que deve ser o de estimular as pessoas a aderirem à prática regular de exercícios físicos e com isso, torná-las pessoas com estilo de vida ativo e hábitos de vida saudáveis. Significa também estabelecer relações afetivas, solidárias e cidadãs, adotando uma postura de ser e estar no mundo com o objetivo de bem viver, sendo um investimento estratégico para a saúde pública com impactos positivos na qualidade de vida das pessoas contribuindo no enfrentamento ao preconceito e estigma da doença.

### 3.5 Nutrição

Atualmente, a Nutrição vem ganhando importância e reconhecimento nos cuidados com a saúde em todos os níveis de prevenção.

No que diz respeito à Hanseníase, o estado nutricional é um dos principais moduladores da resposta imune, sendo que a deficiência de nutrientes afeta a resposta imune inata e adaptativa, comprometendo as defesas do organismo a agentes infecciosos. As drogas utilizadas no tratamento da hanseníase podem levar a anemia, aumento da glicose sanguínea, elevação da pressão arterial e a diminuição da absorção de nutrientes como ferro, zinco e cálcio (SILVA, 2012).

Nas atividades realizadas no GAC, foi dada ênfase primeiramente ao conhecimento básico dos grupos alimentares e trabalhado as recomendações do Guia Alimentar para a População Brasileira, com objetivo de promover a saúde das pessoas, famílias e comunidade, agregando assim, pacientes, familiares, cuidadores, comunidade e profissionais de saúde.

O incentivo às práticas culinárias saudáveis, o resgate do uso de alimentos regionais na alimentação diária, as combinações alimentares, o incentivo ao maior consumo de alimentos in natura, divulgação de locais na comunidade de produtos orgânicos, início de pequenas hortas caseiras, troca de “mudas” a cada encontro do grupo, bem como a troca de experiências de cada um, contribuem amplamente para a melhora da saúde e do bem-estar dessa população.

Embora não exista terapia nutricional específica no tratamento da hanseníase, a avaliação do perfil nutricional ajuda a traçar estratégias para a melhora do estado nutricional, aumentando a qualidade de vida, entretanto, é necessário que outras estratégias sejam pensadas para que haja maior compreensão sobre a importância dos fatores nutricionais no decorrer da doença e no desenvolvimento de reações, por exemplo, para assim melhorar a adesão do paciente do GAC em relação a nutrição.

### 3.6 Assistente Social

No que diz respeito ao atendimento integral à pessoa acometida pela hanseníase, há que se considerar a importância do Serviço Social neste processo, de acordo com

a Lei 8080/93, que estabelece o Sistema Único de Saúde, bem como as respectivas Leis e Normas complementares.

São atribuições específicas do assistente social junto ao grupo de autocuidado: realizar a análise socioeconômica dos pacientes para orientações sobre benefícios sociais e previdenciários; interagir com as redes de apoio social como: conselho tutelar, conselho do idoso e promotoria pública; orientar o paciente sobre o Tratamento Fora de Domicílio a fim de que este não falte ao tratamento por falta de condições para deslocar-se até o local; acompanhar as reuniões do GAC com a intenção de promover exposição oral/dialogada sobre os Direitos dos Pacientes com Hanseníase, abordagens sobre os benefícios do paciente como o passe livre, esclarecer dúvidas sempre que solicitado e/ou necessário realizar atendimento multiprofissional na perspectiva de ampliar o atendimento prestado pela equipe contribuindo para a construção de princípios favoráveis ao acolhimento do usuário.

Foram realizadas abordagens pela assistente social do NASF através de palestras e rodas de conversa com o GAC para esclarecer dúvidas e empoderar os pacientes quanto aos seus direitos e deveres quanto pessoa acometida pela hanseníase.

### **3.7 Fisioterapia**

O modelo da Fisioterapia na Saúde da Família não visa extinguir as ações de cura e reabilitação característica da Fisioterapia Reabilitadora, mas sim acrescentar novas possibilidades e necessidades de atuação do fisioterapeuta frente ao atual quadro sanitário e da nova lógica de organização do SUS; o objeto de atuação da fisioterapia continuará sendo o movimento humano (BISPO JUNIOR, 2006).

Nos encontros do GAC foram realizadas palestras pelo fisioterapeuta do NASF explicando sobre a importância da realização das atividades de fisioterapia durante o tratamento para hanseníase, orientando-os sobre a forma de prevenir ou tratar alterações que porventura pudessem desenvolver, estimulando o autocuidado.

As atividades, todas passíveis de serem realizadas em casa, foram executadas ou simuladas com o paciente. É importante salientar que cada indivíduo apresenta problemas distintos, não sendo possível fixar uma conduta rígida, devendo o profissional adaptá-la segundo as necessidades de cada paciente. Ao final do encontro foram entregues kits de autocuidado com o corpo, que continham materiais como: elástico, bolinhas de leite pequenas e prendedor de roupas, esses objetos foram utilizados para realizarem exercícios que colaborassem com a melhora da força muscular, fortalecendo e prevenindo incapacidades.

### **3.8 Agente Comunitário de Saúde**

Para alcançar os pacientes e fortalecer o GAC é indispensável à atuação dos profissionais das Unidades Básicas de Saúde, em especial, dos Agentes Comunitários de Saúde (ACSs), uma vez que eles atuam em contato direto e constante com a

população adstrita, portanto são obrigados a residir na área de atuação e exercer a função de elo entre a equipe e a comunidade, o que faz com que viva o cotidiano da comunidade com mais intensidade do que os outros membros da equipe de saúde (NOGUEIRA, RAMOS, VALE, 2002).

Uma questão importante a se considerar é que a participação efetiva dos ACSs está diretamente ligada ao sucesso do grupo de autocuidado em hanseníase, porém a compreensão limitada que muitos ACSs apresentam em relação a diversos pontos inerentes à hanseníase podem refletir nas ações de controle da patologia. Logo, esses profissionais devem estar atentos para identificar os primeiros sinais da patologia, realizando as ações preventivas e curativas.

Uma das maneiras mais efetivas para alcançar tal objetivo é a inserção dos ACS nas atividades do GAC, e com a participação deles nos encontros é possível mostrar de forma real a necessidade de intervir diretamente na vida desses pacientes, pois nos encontros os pacientes falam sobre como se sentem e as suas reais necessidades, físicas ou psicológicas, e isso sensibiliza o profissional, fazendo com que as suas percepções acerca da hanseníase sejam mais aguçadas e conseqüentemente haja melhora do desempenho de cada ACS.

#### 4 | EXPERIÊNCIAS DO GAC

Acada encontro foram abordados das mais diversas maneiras a temática da prática do autocuidado. Ao estimular o paciente a olhar para si, ampliando a sua percepção em relação ao seu corpo, foi possível observar a mudança de comportamento nas atividades diárias. Quando se enfatiza a importância de cuidar dos olhos, nariz, mãos e pés, permite que ele comece a reconhecer o próprio corpo, e incorporar em sua prática diária o autocuidado.

Para isso faz-se necessário lançar mão de diversas modalidades de ensino, ao longo destes anos trabalhando com o grupo, percebe-se que uma das maneiras mais eficazes de ensinar a prática do autocuidado é ensinando o “Como se faz”. Em alguns encontros ensinamos aos pacientes como se previne rachaduras, manter os pés hidratados e a prevenir a incapacidade físicas, e para isso, trouxemos para o grupo vários instrumentos que viabilizaram essa prática, como por exemplo lixa de pé, espelho, bacia, toalha, óleo. Em outros momentos utilizamos elástico fino para ensinar alguns exercícios de fortalecimento das mãos. Ao final de cada encontro entregávamos kits com os materiais para prática do autocuidado em casa.

Foi possível observar que ao promover o empoderamento sobre a doença, o próprio corpo, as conseqüências que o corpo sente e mostrar a fragilidade que cada parte do corpo possui, estimula o autocuidado, visto que na maioria das vezes não é realizado justamente pela pouca/nenhuma compreensão da doença e suas implicações.

Ainda como resultado, temos o fortalecimento da autoestima, com a possibilidade

de o usuário verbalizar a sua própria concepção do que é a doença e de como se sente em relação ao adoecer. Assim o paciente deixa de ser um componente passivo, tornando-se agente do seu próprio processo de enfrentamento da doença e ressignificação do processo de adoecimento e cura.

Dentro do cronograma dos temas abordados durante os encontros, sempre é retomado o conceito que o paciente tem sobre como se deu seu processo de adoecimento e cura. Ao questionar sobre “O que é Hanseníase?” e “Hanseníase tem cura?”, o paciente realiza a verbalização, e ao responder tais questionamentos dentro da roda de conversa do grupo, uma série de conceitos são levantados pelos participantes, e assim é possível perceber as maiores dificuldades enfrentadas por eles, tanto pelo conhecimento da doença como a sua percepção sobre o processo de cura. Dessa forma, a equipe consegue estimular a verbalização do paciente fazendo com que ele explique sobre o que pensa e assim seja possível compreender seus maiores desafios.

Quando a equipe analisa as falas dos indivíduos, percebe-se que a autoestima fica comprometida quando eles, de uma forma geral, dizem que *“depois da hanseníase eu não consigo mais fazer o que eu fazia”, “eu me afastei da minha família”, “as pessoas me tratam diferente porque não entendem a dor que eu sinto”*, são falas gerais que nos remetem a diminuição da auto estima e refletem a incapacidade dos indivíduos de desenvolverem expectativas positivas em relação a si próprio. E assim, cabe a equipe perceber as necessidades dos usuários e desenvolver atividades que promovam a reformulação do pensamento e o melhor enfrentamento da doença.

Diante disso, algumas atividades são realizadas, como por exemplo a participação dos usuários em oficinas promovidas pelo Estado, sendo que a Oficina de geração de renda, que abordou temas como gastronomia e empreendedorismo, despertou resultados positivos em relação ao paciente e a sua reintegração social, visto que eles conseguiram desenvolver outras habilidades e visualizar uma nova perspectiva de futuro, contribuindo para a auto estima.

Além das oficinas, no dia a dia do grupo algumas dinâmicas executadas pela psicóloga que compõem a equipe, também proporcionam essa reflexão sobre o a importância da aceitação da doença, das limitações e a reformulação necessária para seguir em frente, mesmo com as sequelas da doença. A exemplo disso temos casos de pacientes que voltaram a estudar e desenvolveram novas habilidades, desta maneira a doença deixa de ser o tema central de suas vidas.

A baixa escolaridade é um fator que dificulta a realização das ações de educação em saúde. É necessário usar uma linguagem simples, clara e objetiva, que não inibe o paciente, e facilita a compreensão das orientações em saúde.

Trabalhar com grupos de saúde envolve diversos desafios, como fidelização dos participantes ao grupo de saúde, logística dos encontros, sensibilização da gestores, engajamento das equipes de saúde da família. Ao longo desse período nos deparamos com alguns desses desafios, e por muitas vezes comprometeram o bom

andamento das atividades do grupo. Por se tratar de uma equipe multiprofissional, é de suma importância realizar reuniões de planejamento dos encontros. Estabelecer um cronograma pré-definido, e desenvolver estratégias para driblar os nós críticos nas reuniões de planejamento. A frequência das reuniões de planejamento ocorre de acordo com as demandas, geralmente ao final de cada encontro. Além das reuniões a divisão de tarefas entre a equipe é muito importante, uma vez que se divide as responsabilidades e minimiza a sobrecarga em apenas um membro da equipe.

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Torna-se necessária a compreensão que a hanseníase vai além do comprometimento físico, atinge o paciente no seu contexto, familiar, biológico e psicossocial, justificando a necessidade de uma assistência com enfoque em ações educativas voltadas para o enfrentamento das situações que possam surgir ao longo do tratamento ou no segmento pós alta.

Acredita-se que as ações educativas voltadas para o autocuidado em hanseníase contribuem de maneira significativa à adesão do paciente com hanseníase no cuidado diário com o próprio corpo. O GAC favoreceu a corresponsabilização do cuidado frente a uma doença crônica que muitas vezes leva o paciente a uma condição de incapacidade. Diante do exposto, ao longo desses 4 anos, foram diversas as ações realizadas pelo GAC que contribuíram com a melhora do enfrentamento da doença, fortalecimento da autoestima, prevenção das incapacidades físicas, reinserção ao mercado de trabalho e empoderamento do paciente com hanseníase.

As ações educativas desenvolvidas no grupo tendem ao empoderamento dos pacientes favorecendo a prática do autocuidado no domicílio e no contexto de trabalho.

Desta forma, o GAC se constitui numa importante metodologia de apoio ao paciente com hanseníase, ao lhe proporcionar conhecimento da enfermidade e seu enfrentamento, a partir de uma abordagem educativa e sistemática, proporcionando um cuidado centrado na longitudinalidade. No entanto, salienta-se a necessidade de se realizar mais pesquisas sobre a temática, estabelecer novas parcerias para a promoção da alfabetização, e fortalecimento de parcerias antigas com empresas que visam a reabilitação baseada em comunidade, estabelecendo assim, novas metas a serem alcançadas pelo grupo.

A criação de novos GAC, formados a partir de outras Unidade Básicas de Saúde se faz fundamental, pois favorece a adesão dos pacientes, facilita a logística de deslocamento e fortalece o vínculo do paciente com a equipe, além da descentralização dos serviços de saúde, preconizado pelo Sistema Único de Saúde.

## REFERÊNCIAS

AGEVISA- **Agência de Vigilância em Saúde de Rondônia. Boletim Epidemiológico de Hanseníase.** Estado de Rondônia-Brasil, 2014.

ALENCAR, C. H. M; BARBOSA, J. C; RAMOS JR, A. N; ALENCAR, M. J. F; PONTES, R. J. S; CASTRO, C. G. J; HEUKELBACH, J. **Hanseníase no município de Fortaleza, CE, Brasil: aspectos epidemiológicos e operacionais em menores de 15 anos (1995-2006).** Revista Brasileira de Enfermagem. v.61, p. 694-700, Brasília 2008a.

BARBOSA, J. C. **Pós-alta em hanseníase no Ceará: olhares sobre políticas, rede de atenção à saúde, limitação funcional, de atividades e participação social das pessoas atingidas.** 196p. Tese (Doutorado em Saúde Pública)- Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

BARBOSA, J. C.; RAMOS J. R, A. N.; ALENCAR, M. J. F.; CASTRO, C. G. J. **Pós-alta em Hanseníase no Ceará: limitação da atividade funcional, consciência de risco e participação social.** Rev. Bras. Enferm., v. 61, n. esp., p. 727-733, 2008.

BOLF L. **Saber cuidar: ética do humano – compaixão pela terra.** 9ª ed. Petrópolis: Vozes; 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde.** Brasília, p.812, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hanseníase: Atividades de Controle e Manual de Procedimentos.** Brasília: 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geo-helminthiases: plano de ação 2011-2015.** Brasília; 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, **Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hanseníase e direitos humanos : direitos e deveres dos usuários do SUS /**Brasília : Ministério da Saúde, 2008. 72 p. : il. – (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o Controle da hanseníase.** Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde. Brasília, p.812, 2014. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública.** Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de apoio para grupos de autocuidado em hanseníase / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília :** Editora do Ministério da Saúde, 2010. 48 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase. Boletim Epidemiológico.** Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. ISSN 2358-9450. Vol 49, N°4 – 2018

CARVALHO, Y.M. **Atividade física e saúde: onde está e quem é o “sujeito” da relação?** Revista Brasileira de Ciências do Esporte. 22 (2):9-21, 2001. Dia 17/06/2018 as 20:22h

CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. **Resolução CNE/CES 7/2004.** Diário Oficial da União, Brasília, 5 de abril de 2004, Seção 1, p.18. Disponível em Acesso em: 01 de out. 2009.

DE SOUZA, Ioná Araújo et al. **Autocuidado na percepção de pessoas com hanseníase sob a ótica da complexidade**. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem, v. 18, n. 3, p. 510-514, 2014.

DIAS, R.J.O. DIAS, V.L. PEDROSO, E.R.P. **Estigma e Mal de Hansen: avaliação de 237 pacientes asilados e hospitalizados na Casa de Saúde São Francisco de Assis, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais**, Bambuí, Brasil, de 1943 até 1998. Revista médica de Minas Gerais, v.18(2):77-81, 2008.

GALVÃO, Maria Teresa dos Reis Lopes et al. **O autocuidado em enfermagem: autogestão, automonitorização e gestão sintomática como conceitos relacionados**. Revista Mineira de Enfermagem, v. 17, n. 1, p. 226-236, 2013.

GONÇALVES SD, SAMPAIO RF, ANTUNES CMF. **Fatores preditivos de incapacidade em pacientes com hanseníase**. Rev Saúde Pública. 2009; 43(2):267-74.

IBGE. **INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA**. Disponível em:<<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=293330&search=Ilinfogr% E1ficos:-informa%E7%F5es-completas>>. Acesso em: 10 jun 2018.

LAURENTI, R. A. **Mensuração da Qualidade de Vida**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 49, n. 4, p. 361-362, out.-dez., 2003.

MARTINS, B. D. L., TORRES, F. N., OLIVEIRA, M. L. W. **Impacto na Qualidade de Vida em pacientes com hanseníase: correlação do *Dermatology Life Quality Index* com diversas variáveis relacionadas à doença**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 83, n. 1, p. 39-43, 2008.

MARTINS, M. A. **Qualidade de Vida em Portadores de Hanseníase**. Dissertação (mestrado) – Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, Mestrado em Psicologia, 2009.

MINAYO, M. C. D. S., HARTZ, Z. M. D. A., & BUSS, P. M. (2000). **Qualidade de vida e saúde: um debate necessário**. *Ciência & Saúde Coletiva*, 5(1), 7-18.

NOGUEIRA PN, RAMOS SBF, VALE VO. **A Vinculação institucional de um trabalhador sui generis: o agente comunitário de saúde**. Rio de Janeiro: Cadernos do IPEA, 2002.

NOORDEEN, S.K. **BULL World Health Organ. Elimination of leprosy as a public health problem: Progress and prospects**, 1995.

NUNES, J. M., OLIVEIRA, E. N., & VIEIRA, N. F. C. (2011). **Hanseníase: conhecimentos e mudanças na vida das pessoas acometidas**. *Ciência & Saúde Coletiva [Internet]*, 16, 1311-1318.

OREM, DE. **Modelo de Orem: conceptos de enfermeira em la practica**. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.

PENNA, M. L. F. et al. **The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil**. *Leprosy Review*. v. 80, n.3, p.332 -344, [S.I.] 2009.

PINHEIRO, Mônica Gisele Costa et al. **Conhecimento sobre prevenção de incapacidades em um grupo de autocuidado em hanseníase**. Revista Mineira de Enfermagem, v. 18, n. 4, p. 895-906, 2014.

ROLIM, M.A., CALVERO, L. A. , MACHADO, A. L. **Significados associados a hanseníase pelos hansenianos**. *Hansen int*; v. 31 (2): 7-14, 2006.

RONDÔNIA. SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE. AGEVISA. **Agência de Vigilância em Saúde do Estado de Rondônia. Sistema Nacional de Agravos de Notificação**. Porto Velho, 2013.

SAVASSI, L. C. M. **Hanseníase: políticas públicas e qualidade de vida de pacientes e seus cuidadores.** Dissertação (Mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós -Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou. Belo Horizonte, 2010.

SEIDL, E. M. F., ZANNON, C. M. L. C. **Qualidade de vida: aspectos conceituais e metodológicos.** Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p: 580-588, mar.-abr., 2004.

SILVA, Carolina Penteadó Guerra Silva, MIYAZAKI, Maria Cristina Oliveira Santos. **Hanseníase e Nutrição: uma revisão da literatura.** Hansen Int 2012; 37 (2): 69-74.

TSUTSUMI, A., IZUTSU, T., MD Islam, A., MAKSUDA, A. N., KATO, H., & WAKAI, S. (2007). **The quality of life, mental health, and perceived stigma of leprosy patients in Bangladesh.** *Social Science & Medicine*, 64(12), 2443-2453.

WHO. **World Health Organization. Weekly epidemiological Record.** SEPTEMBER 2014, 89th year. Nº. 36, 2014, 89, 389-400. Genebra, 2014.

WHO. **World Health Organization. Global Leprosy Strategy: Accelerating towards a leprosy-free world.** ISBN 978-92-9022-509-6, 2016.

WHO. **World Health Organization. Weekly epidemiological record** [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017

## NEUROPATIA HANSÊNICA: ACOMETIMENTO DE NERVOS PERIFÉRICOS E O IMPACTO PSICOSSOCIAL

### Rodrigo Daudt Tenório

Universidade Federal de Alagoas (UFAL)  
Maceió – Alagoas

### Layanna Bezerra Nascimento

Centro Universitário CESMAC  
Maceió – Alagoas

### Lucas Roberto da Silva Barbosa

Centro Universitário CESMAC  
Maceió – Alagoas

### Marina Valdez dos Santos

Universidade Federal de Alagoas (UFAL)  
Maceió – Alagoas

**RESUMO:** A Hanseníase é uma infecção crônica granulomatosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido-resistente que possui uma predileção especial por pele e nervos periféricos, atingindo também mucosas das vias aéreas superiores e olhos. Além de deficiências físicas e restrições das atividades, esses pacientes em sua maioria sofrem com o estigma social e discriminação, sendo de fundamental importância o diagnóstico e o tratamento adequado em prol de minimizar tais mazelas. No presente estudo, avaliou-se a necessidade do manejo e detecção precoces bem como a conscientização sobre a realidade da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hanseníase; Nervos periféricos; Psicossocial.

**ABSTRACT:** Leprosy is a chronic granulomatous infection caused by *Mycobacterium leprae*, an alcohol-acid-resistant bacillus that has a special predilection for skin and peripheral nerves, also reaching mucosa of the upper airways and eyes. In addition to physical impairments and activity restrictions, these patients mostly suffer from social stigma and discrimination, being of fundamental importance the diagnosis and appropriate treatment in order to minimize such ills. The present study evaluated the need for early management and detection as well as awareness of the reality of the disease

**KEY-WORDS:** Leprosy; Peripheral nerves; Psychosocial.

### 1 | INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma infecção crônica granulomatosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido-resistente que possui uma predileção especial por pele e nervos periféricos, atingindo também mucosas das vias aéreas superiores e olhos. Em geral, as lesões e manifestações neurais antecedem os sinais cutâneos, as primeiras usualmente são sensitivas, depois atingindo os estímulos nociceptivos e táteis, respectivamente (PIMENTEL, 2003).

A hanseníase é uma importante causa de incapacidade evitável e o comprometimento físico associado é geralmente secundário a danos nos nervos resultantes da inflamação granulomatosa. O tratamento com múltiplos medicamentos pode curar a hanseníase e, se instituído precocemente, pode prevenir a incapacidade. No entanto, a lepra ainda é muitas vezes diagnosticada tarde demais, quando a deficiência permanente já ocorreu (SILVA, 2014).

Mesmo após a conclusão do tratamento, uma proporção significativa de pacientes sofre de incapacidades por danos nos nervos, exigindo cuidados contínuos para limitar danos secundários. Além de deficiências físicas e restrições das atividades, esses pacientes em sua maioria sofrem com o estigma social e discriminação e de acordo com Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) o estigma social e a discriminação são considerado um importante “fator ambiental” que contribui para a incapacidade (VAN BRAKEL, 2012).

## 2 | OBJETIVOS

Caracterizar a sintomatologia da doença focando no viés neurológico, bem como delimitar suas principais características e particularidades, vinculando tais fatores com os âmbitos psicológicos e sociais.

## 3 | MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura por meio da pesquisa nas bases de dados Scielo, LILACS e PubMed de artigos publicados entre os anos de 2003 e 2015, utilizando as palavras-chave: “hanseníase”, “nervos periféricos”, “complicações” e “ressocialização”. Foram recuperados 198, os quais foram filtrados por critérios de inclusão e exclusão como tipo de estudo, ano de publicação e o nível de evidência científica.

## 4 | DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A neuropatia hansênica progride na direção distal-proximal, ou seja, começa nos ramúsculos neurais mais superficiais e adentra até os troncos mais profundos. Essas lesões dos troncos neurais determinam paresias e/ou paralisias, que evoluem para amiotrofias, retrações tendíneas, fixações articulares (garras) e anidrose focal, a qual se constitui como a anormalidade autonômica mais documentada em pacientes hansênicos. O bacilo causa quatro tipos principais de lesões nos nervos: a primeira por provocar uma reação inflamatória associada à reação imunológica; a segunda pela

lesão direta do bacilo no nervo; a terceira por causar uma diminuição no suprimento sanguíneo que chega ao nervo (isquemia) e, por fim, por causar um edema no nervo, o que provoca a compressão do mesmo quando este passa por um túnel ao longo do seu trajeto, acarretando sintomatologia característica de compressão neural. Os principais nervos a serem atingidos e suas respectivas implicações são: o tibial posterior – pode ocorrer anestesia plantar e amiotrofia dos interósseos podais; o ulnar – garra ulnar, distúrbios da sudorese e da circulação da área afetada; o mediano – alterações da borda externa da mão e dos 1o, 2o e 3o dedos; o radial – mão caída e o fibular – pé caído. Dentre os nervos cranianos o mais comprometido é o trigêmeo, seguido pelo facial (PIMENTEL, 2003).

Todos esses fatores concomitantes levam a um baixo nível de qualidade de vida, além de criarem cicatrizes psicossociais duradouras nos pacientes que sofrem das complicações hansênicas, culminando em dificuldades para inserção em postos de trabalho ou mesmo limitação ao exercício das atividades laborais outrora executadas. No ambiente de trabalho, o diagnóstico de hanseníase ainda causa impacto devido, em parte, à ideia de rápida disseminação da doença e ainda à falta de informação no que diz respeito à etiopatogenia e à forma de disseminação do bacilo *Mycobacterium leprae* (BELCHIOR, 2004).

Para além das limitações físicas impostas pela doença e suas sequelas, há o estigma social de enfermidade contagiosa que perdura desde as civilizações antigas, as quais preconizavam necessidade de isolamento e profunda rejeição do indivíduo doente. A substituição da nomenclatura já havia sido uma tentativa de se reduzir o impacto psicossocial que a antiga designação (lepra) carregava, algo que se constituía como uma alcunha que denotava marginalização social nos tempos passados. A homenagem ao médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, o qual descobriu o bacilo causador da doença no século XIX, para nomear a tal enfermidade foi uma tentativa de retirar esse peso histórico que sobre ela repousava (LOPES, 2004).

## 5 | CONCLUSÃO

Mesmo sendo uma patologia curável, a hanseníase ainda é uma grave mazela que assola a sociedade brasileira. As lesões neurais já ocorridas dificilmente serão solucionadas devido à baixa capacidade de regeneração dos tecidos nervosos, ocasionando um impacto direto nas relações interpessoais e nas atividades diárias dos acometidos. Por isso, torna-se imprescindível o diagnóstico precoce em prol da rápida ressocialização dos indivíduos. Quanto mais cedo forem feitos o diagnóstico e o início do tratamento, mais rápida à sua cura e maior as chances de minimizar as incapacidades e deformidades oriundas da doença.

## REFERÊNCIAS

BELCHIOR, J. D. B. **O impacto do diagnóstico no paciente com hanseníase**. Monografia, Curso de Psicologia, Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares, MG. 2004.

DE FREITAS, M.R.G et al. **Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes: study of 17 cases**. Arq. Bras. Neuropsiquiatria, v. 61 , p. 542–546, 2003.

LOPES FILHO, A. Transformando a Lepra em Hanseníase-a árdua tentativa para a eliminação de um estigma. **Curso de Especialização**. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.

PIMENTEL, M. I. F. et al. **O exame neurológico inicial na hanseníase multibacilar: correlação entre a presença de nervos afetados com incapacidades presentes no diagnóstico e com a ocorrência de neurites francas**. An. Bras. Dermatol., v. 78, n. 5, p. 561-568, 2003.

SILVA, A. C. et al. **Association between the degree of physical impairment from leprosy and dependence in activities of daily living among the elderly in a health unit in the State of Minas Gerais**. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 47, n. 2, p. 212-217, 2014.

VAN BRAKEL, W. H. et al. **Disability in people affected by leprosy: the role of impairment, activity, social participation, stigma and discrimination**. Glob. Health Action, v. 5, 2012.

## LEVANTAMENTO SOBRE A COBERTURA VACINAL ANTIRRÁBICA DE CÃES E GATOS NO PERÍODO DE 2012 A 2014 E SUA ASSOCIAÇÃO COM OS CASOS DE AGRESSÕES A HUMANOS, NO ESTADO DO PIAUÍ

### **Raissa Paula Araújo Alves**

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal-Teresina-Piauí

### **Tibério Barbosa Nunes Neto**

Instituto Federal do Piauí (IFPI)

### **Dayane Francisca Higino Miranda**

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Pró-reitoria de Pesquisa e Inovação/ Biotério de Animais de Produção-Teresina-Piauí

### **Júlio Cezar da Silva Barros**

Secretária de Estado da Saúde do Piauí-Teresina-Piauí

### **Inácio Pereira Lima**

Secretária de Estado da Saúde do Piauí-Teresina-Piauí

### **Nádia Rossi de Almeida**

Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Medicina Veterinária, Preventiva e Produção Animal -Salvador-Brasil

### **Flaviane Alves de Pinho**

Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas-Salvador-Brasil

**RESUMO:** A raiva é uma antropozoonose de importância na saúde pública. No Brasil, os principais transmissores da raiva ao humano são os animais de companhia, sobretudo, o cão. Dessa forma, esse estudo investigou a

situação vacinal antirrábica de cães e gatos, no período de 2012 a 2014, no Estado do Piauí, e avaliou a ocorrência de agressões aos humanos. A coleta de dados referente ao quantitativo populacional canino e felino, e a cobertura vacinal foi realizada pela base de dados do SISRAIVA do estado do Piauí. Os dados sobre espécies agressoras foram obtidos por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN. A cobertura vacinal canina foi de 85%, 89% e 92%, e felina de 66%, 68% e 70%, em 2012, 2013 e 2014, respectivamente. A margem de melhoria no desempenho vacinal correspondeu a 5% para ambas as espécies. Caninos e felinos foram responsáveis por cerca de 95% dos casos de agressão em humanos, mas sem notificação de transmissão do vírus rábico para os humanos. No período estudado, os casos de raiva humana aconteceram devido a agressões apenas por primatas da espécie *Callithrix jachus*. Concluiu-se que a situação vacinal de caninos e felinos no estado do Piauí apresentou uma evolução no triênio estudado superior à meta nacional. Apesar das espécies caninas e felinas serem responsáveis pela maioria das agressões aos humanos, não houve associação com os casos de raiva humana notificados no referido período. **PALAVRAS-CHAVE:** *Lyssavirus*, cão, gato, profilaxia.

**ABSTRACT:** Rabies is an anthroponosis of public health importance. In Brazil, the main transmitters of rabies to humans are companion animals, especially the dog. Thus, this study investigated the anti-rabies vaccination situation of dogs and cats, from 2012 to 2014, in the State of Piauí, and evaluated the occurrence of aggressions in humans. Data collection for the canine and feline population, and vaccination coverage was performed by the SISRAIVA database of the state of Piauí. Data on aggressor species were obtained through the SINAN Reporting System. The canine vaccination coverage was 85%, 89% and 92%, and feline from 66%, 68% and 70%, in 2012, 2013 and 2014, respectively. The margin of improvement in vaccine performance corresponded to 5% for both species. Canines and felines were responsible for about 95% of cases of human aggression, but no reports of rabies virus transmission to humans. In the period studied, cases of human rabies occurred due to attacks only by primates of the *Callithrix jachus* species. It was concluded that the canine and feline vaccination situation in the state of Piauí presented an evolution in the studied triennium higher than the national target. Although canine and feline species were responsible for most of the human aggression, there was no association with human rabies cases reported in that period.

**KEYWORDS:** *Lyssavirus*, dog, cat, prophylaxis.

## 1 | INTRODUÇÃO

A raiva é uma doença infectocontagiosa de curso agudo e letal para a maioria de seus hospedeiros mamíferos, incluindo o homem (ACHA; SZYFRES, 2001; RUPPRECHT *et al.*, 2008). Dessa forma, sendo considerada uma doença de grande impacto na saúde pública e veterinária (LIMA; GAGLIANI, 2014). Tem como agente etiológico um vírus da família Rhabdoviridae, gênero *Lyssavirus*, cujo tropismo pelo sistema nervoso causa uma encefalomielite aguda fatal na maioria dos casos, nos animais e no homem (RIET – CORREA *et al.* 1998).

Na cadeia epidemiológica da raiva, todos os mamíferos domésticos são potenciais transmissores do *Lyssavirus* (RIET – CORREA *et al.* 1998). Entretanto, os cães e morcegos assumem maior importância na transmissão do vírus entre seus hospedeiros, por meio de mordeduras e/ou arranhaduras (FERREIRA, 2007). Em geral, são caracterizados quatro ciclos de transmissão da raiva: o ciclo urbano relacionado a circulação do vírus entre os animais de companhia, cães e gatos; o ciclo silvestre aéreo que envolve quirópteros; o ciclo silvestre que ocorre entre primatas, quirópteros, raposas, guaxinins e quatis; e o ciclo rural caracterizado pela ocorrência da doença entre animais de produção, a saber, ruminantes, equídeos e suínos (ACHA; SZYFRES, 2001; BARBOSA *et al.*, 2007; ARAÚJO, 2012)

No Brasil, no período de 2011 a 2016, foram registrados 16 casos de raiva humana, sendo 3 dos casos resultantes de epizootias ocorridas em cães, e os demais casos foram acidentais e por variantes do vírus da raiva de quirópteros ou animais

silvestres (BRASIL, 2017). Diferente da raiva humana, a raiva animal é enzoótica em diversas regiões brasileiras, sendo que o maior número de registros de ocorrência da doença está relacionado a animais de produção (LIMA; GAGLIANI, 2014). Mesmo assim, o maior risco de transmissão para humanos ainda é em centros urbanos a partir de cães infectados (FERREIRA, 2007) 21%. Em 2016, o levantamento epidemiológico do Ministério da Saúde sobre os casos de raiva animal no Brasil, confirmou 19 casos em animais de companhia, sendo 11 caninos e 8 felinos (BRASIL, 2016). A região Nordeste concentra a maioria dos casos e é considerada uma área de maior risco para transmissão do vírus rábico por cães (BRASIL, 2016).

Devido à grande importância da raiva na saúde pública e veterinária, desde 1973, autoridades públicas criaram o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva, onde estabeleceram medidas de controle e prevenção, destacando a vacinação como principal estratégia para interrupção do ciclo entre os seus hospedeiros, sobretudo, entre homem e os animais de companhia (MIRANDA; SILVA; MOREIRA, 2003). A partir de então, a vacina antirrábica tornou-se obrigatória para os cães e gatos. Outra medida adotada pelos órgãos públicos, foi incluir os casos de agressões por cães e gatos como notificações obrigatórias desde a década de 90, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (VIEIRA, 2014).

Sabe-se que para efeitos satisfatórios, a cobertura vacinal deve atingir no mínimo 80% da população canina e felina (DIAS et al., 2004). Ao longo dos últimos anos, com as medidas profiláticas, o número de casos em cães e gatos no Brasil vem diminuindo significativamente, o que reforça a importância e necessidade das ações de vigilância epidemiológica na profilaxia desta doença. A vacinação em massa, nas áreas focal e perifocal, com vacinas inativadas (REICHMANN; PINTO; NUNES, 1999) e de maneira sistemática, por meio de postos de vacinação, campanhas, sistemas de repasse e tratamento da área de foco é uma das principais ações de controle da raiva em áreas urbanas brasileiras (BATISTA; FRANCO; ROEHE, 2007). Entretanto, nestas áreas a cobertura vacinal ainda não atinge a meta desejada, por exemplo, no ano de 2016, a região Centro-Oeste e Norte, a vacinação antirrábica foi realizada em apenas 10% da população canina (BRASIL, 2016).

Diante do exposto, com base na gravidade da raiva aos seres humanos e animais domésticos, do risco à saúde pública humana e animal e da carência de estudos sobre a situação vacinal da população canina e felina no Estado do Piauí, bem como das notificações das agressões em humanos pelos animais domésticos e silvestres, o presente estudo propôs realizar um levantamento da cobertura vacinal de cães e gatos no estado do Piauí e estudar casos de agressões a humanos evidenciando as principais espécies agressoras no período compreendido entre 2012 a 2014.

## 2 | MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Área de Estudo

O estado do Piauí localiza-se na região Nordeste, tendo como capital o município de Teresina. A área total do estado é de 251.577,738 km<sup>2</sup>, com 224 municípios. Sua população é estimada em 3.194.718 habitantes (IBGE, 2014).



Figura 1 – Mapa do estado do Piauí (IBGE, 2014).

### 2.2. Coleta de Dados

A coleta de dados para análise deste trabalho deu-se em site de domínio público: <http://sisraiva.saude.pi.gov.br/>, de onde se extraiu os dados referentes ao quantitativo populacional canino e felino no estado do Piauí. Deste banco de dados também foi possível obter números absolutos e o percentual de cães e gatos vacinados no Estado do Piauí, nos anos de 2012, 2013 e 2014.

Os dados referentes ao quantitativo de espécies agressoras aos humanos, no período de 2012 a 2014, foram obtidos por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, onde foram tabulados no aplicativo TABWIN. As espécies agressoras disponíveis através deste sistema foram: canina, felina, quiróptera (morcego), primata, raposa, herbívoro doméstico e outras. Os referidos dados foram acessados na Coordenação de Vigilância Ambiental, da Secretaria de Saúde do Piauí.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média das populações canina e felina do estado do Piauí, no período de 2012

a 2014, foi de 446.823 e 214.618, respectivamente (Tabela 1), com um crescimento em números absolutos observado nos anos estudados, sendo um dado relevante dentro da epidemiologia da raiva, já que estes animais são os principais transmissores da doença para as populações humanas (FORTES et al., 2007; BUSO, 2010). Em relação aos cães, é possível perceber que a população canina é quase o dobro da população de gatos de maneira constante ao longo dos anos avaliados (Tabela 1). Sabbo e Pinheiro (2006) afirmam que os animais de companhia representam a mais significativa parcela de espécimes introduzida no âmbito das relações humanas, sendo grande o contingente de novos agregados aos grupos comunitários. Além disso, em estudo conduzido por Carvalho e Pessanha (2013), ao avaliarem o vínculo com o animal de companhia, observaram que os cães e gatos estão mais presentes no convívio familiar.

Ano base	População Canina	População Felina	Total
2012	441.556	213.169	654.725
2013	447.538	215.058	662.596
2014	451.376	215.627	667.003

Tabela 1 - População canina e felina no ano de 2012, 2013 e 2014 no estado do Piauí

Fonte: <http://sisraiva.saude.pi.gov.br/>

Nesse período de 2012 a 2014, o percentual da cobertura vacinal para cães e para gatos, aumentou gradualmente em ambas as populações canina e felina em relação à população estimada, sempre melhores para os cães do que para os gatos. Isso pode ser devido a uma maior facilidade de captura e contenção da espécie canina. O menor valor de vacinação obtido para os cães foi de 85% em 2012, já em 2014 o percentual atingiu 92% (Figura 2). Babboni e Modolo, (2011) afirmam que se 90% da população canina for vacinada, há impacto positivo no bloqueio da transmissão viral, e conseqüentemente, a proteção à saúde humana é garantida. Para os felinos, a cobertura vacinal foi de 66% em 2012, 68% em 2013 e 70% em 2014 (Figura 3). A margem de melhoria no desempenho da vacinação foi de aproximadamente 5% para cães e gatos.

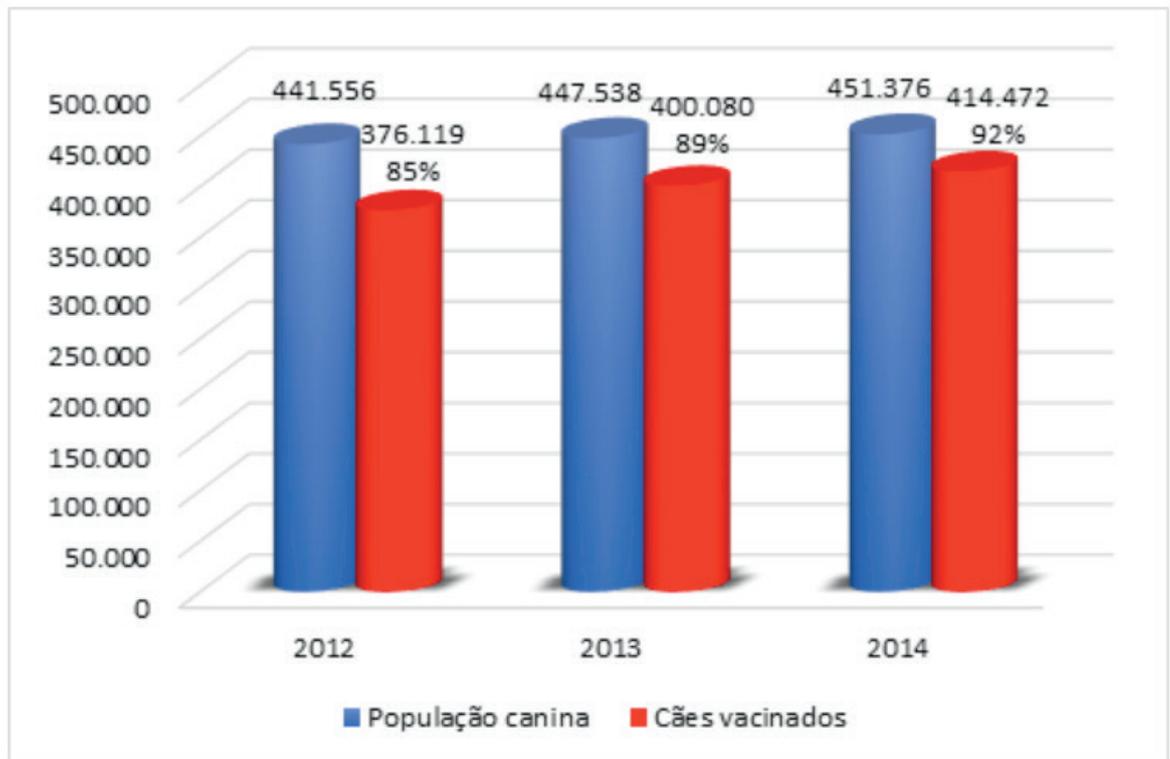


Figura 2: População canina total e quantidade de cães vacinados em 2012, 2013 e 2014 no estado do Piauí.

Fonte: <http://sisraiva.saude.pi.gov.br/>

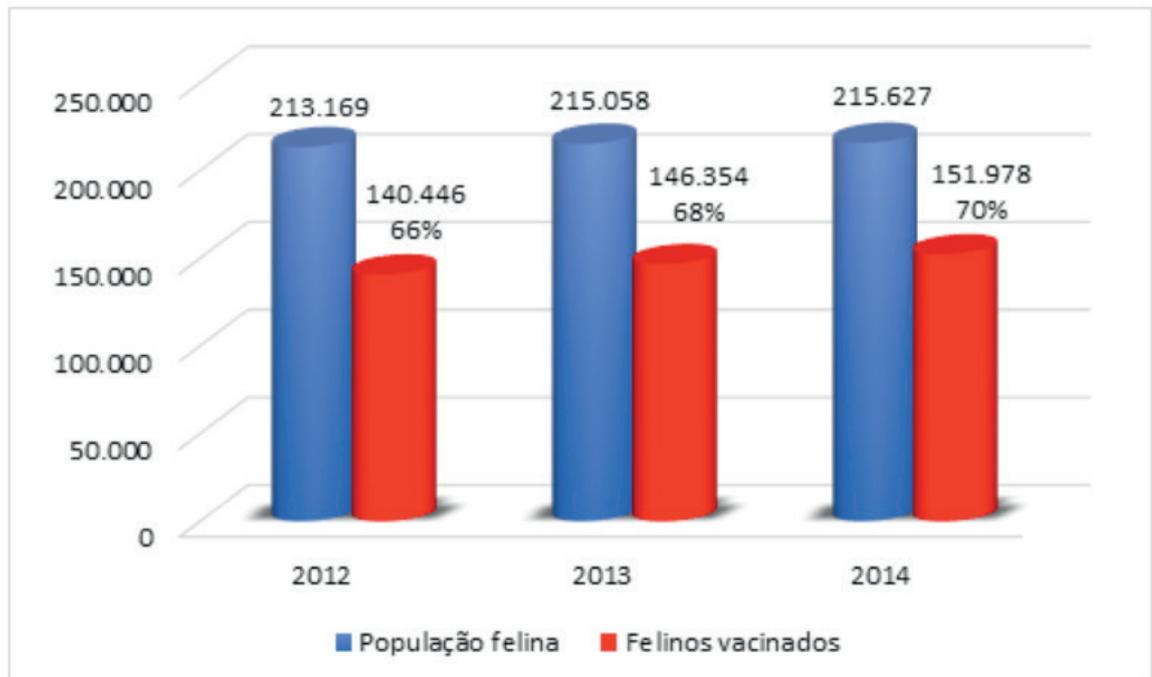


Figura 3: População felina total e quantidade de felinos vacinados em 2012, 2013 e 2014 no estado do Piauí.

Fonte: <http://sisraiva.saude.pi.gov.br/>

No período de tempo estudado houve uma clara evolução na política de saúde pública com relação à profilaxia contra a raiva urbana no estado do Piauí. Em 2012,

o total de cães e gatos vacinados através da campanha estadual foi de 516.565 representando 79% da população canina e felina total. Os números apresentaram-se crescentes, partindo de 79% em 2012 a 85% em 2014, no último ano correspondendo a 566.450 cães e gatos vacinados, de um total de 667.003 (Figura 4).

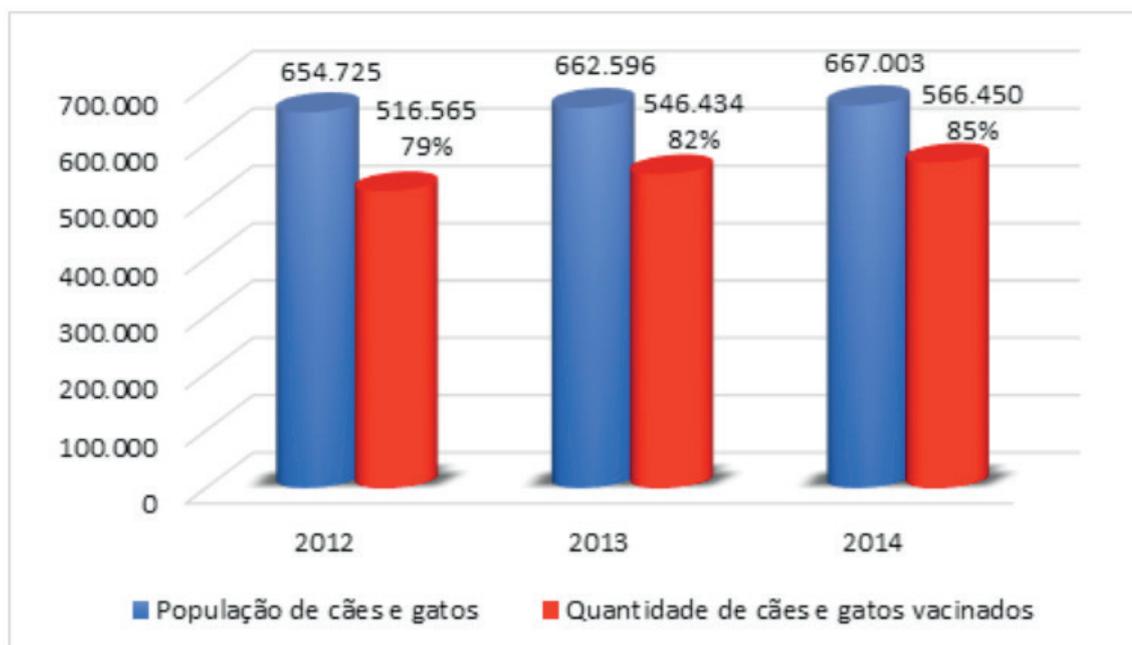


Figura 4: Evolução quantitativa das populações canina e felina vacinadas entre 2012 a 2014 no estado do Piauí.

Fonte: <http://sisraiva.saude.pi.gov.br/>

Na investigação sobre os casos notificados de agressões aos humanos, no ano de 2012, foram registrados 9.608 casos, sendo que 7.623 foram cometidos por cães, e 1.602 casos por gatos, ou seja, 96% dos casos de agressões foram realizados por animais de companhia. Em 2013, os cães foram responsáveis por 8.122 casos de agressão, enquanto os gatos estavam relacionados às agressões em 1.895 dos casos, totalizando 10.017 casos notificados no referido ano, sendo este valor correspondente a 95% dos casos totais de agressões cometidas por cães e gatos aos humanos nesse período. Em 2014, a coleta de dados sobre as agressões por animais aos humanos foi realizada até o dia 10 de novembro do referido ano, no qual totalizaram 4.725 notificações, cujos casos de agressões cometidas por cães e gatos corresponderam a 95% do total dos casos para o ano em curso, superando a média nacional que foi de 80%. Sabe-se que a maior parte das agressões aos humanos acontece a partir do contato com esses animais de companhia, assim, sendo necessária a vacinação para prevenção da raiva nas referidas espécies, para o bloqueio da transmissão viral ao homem (Figura 5). Apesar da maioria dos casos de agressões acontecerem com cães, a transmissão do vírus da raiva para humanos não ocorreram no período estudado por esses animais.

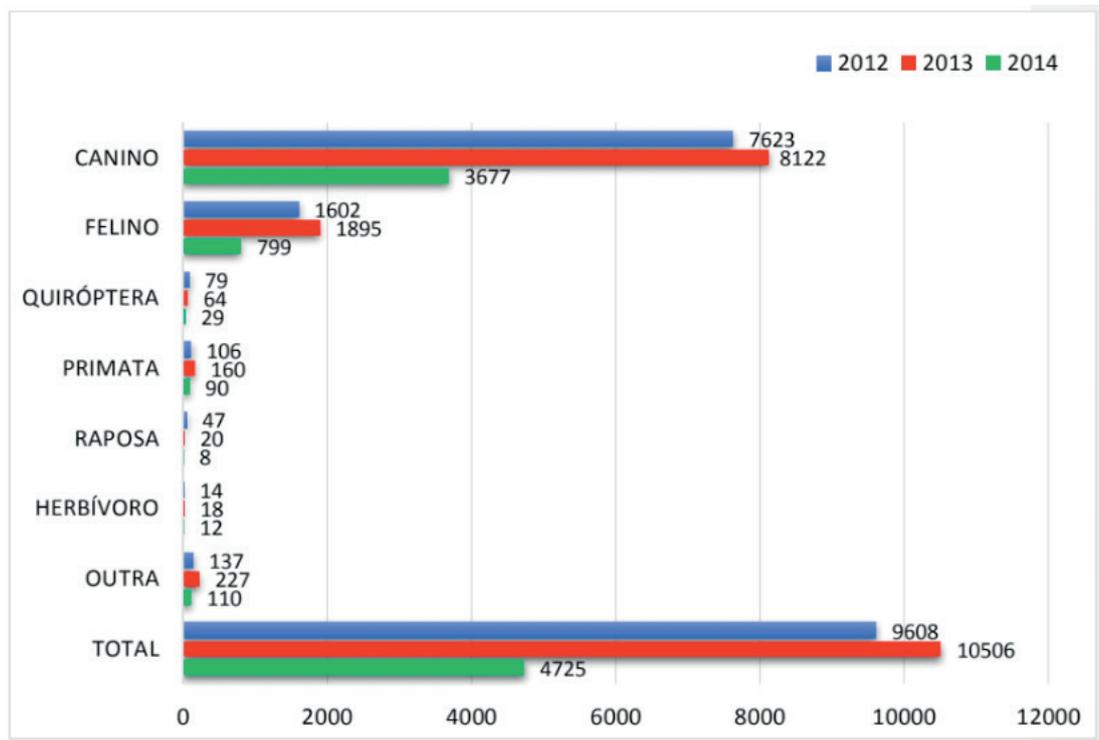


Figura 5: Número de agressões totais e por espécie animal a humanos entre os anos de 2012 a 2014 no estado do Piauí.

Fonte: <http://sisraiva.saude.pi.gov.br/>.

Nos períodos estudados, foi confirmada a raiva humana em dois pacientes, no ano de 2013, sendo o vírus rábico transmitido por primatas da espécie *Callithrix jachus*, “sagui de tufo-branco”, bastante encontrada no nordeste brasileiro. Ambos os pacientes humanos vieram ao óbito. Vale informar, que no referido ano, 160 casos de agressões foram cometidos por primatas.

O primeiro caso de raiva humana notificado em 2013, aconteceu na cidade de Parnaíba, localizada no litoral do Piauí, a uma distância de 339 Km da capital Teresina, a agressão ocorreu em área urbana. Já o segundo caso ocorreu no município de Pio IX, também em 2013, que fica a uma distância de 416 km da capital, localizada na região sudeste do estado, neste caso a agressão se deu em área rural (Figura 6). Esse cenário demonstra que no estado do Piauí ocorre o controle do ciclo urbano, mas não silvestre, conforme Costa *et al* (2000) ao relatar países que mantêm esse quadro de transmissão.

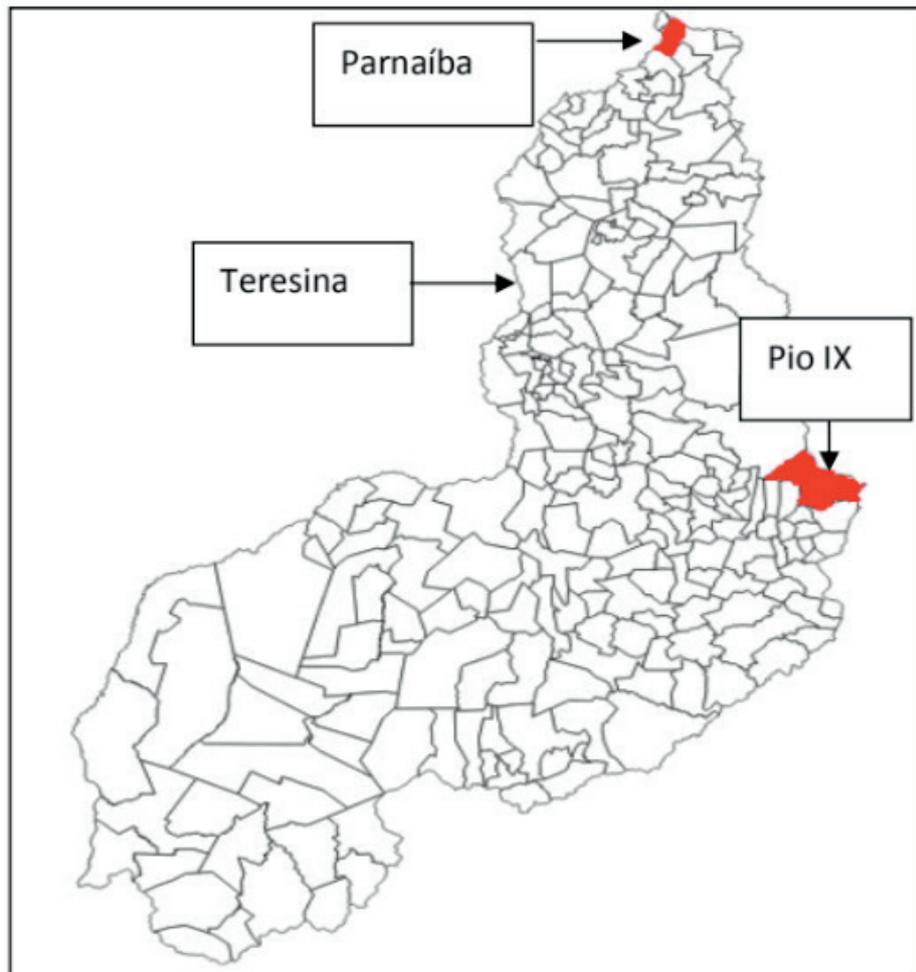


Figura 6 – Mapa do estado do Piauí. Destacados, em vermelho, os municípios de Parnaíba e Pio IX, onde ocorreram os casos de transmissão da raiva aos humanos agredidos por saguis (*Callitrix jachus*) (IBGE, 2014).

#### 4 | CONCLUSÕES

Concluiu-se que a cobertura vacinal de caninos e felinos no estado do Piauí apresentou uma evolução no triênio estudado e no ano de 2014 esteve acima da média nacional. Assim, como no restante do Brasil, no Piauí as espécies caninas e felinas são responsáveis pela maioria das agressões em humanos, mas sem associação com a raiva humana notificada nesse período. Nesse interim, foram notificados dois casos de raiva humana transmitida por primatas da espécie *Callithrix jachus*.

#### REFERÊNCIAS

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. vol. 1 - Bacteriosis y micosis.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 43, n. 6, p. 338–338, 2001.

ARAUJO, D. B. **Estudo epidemiológico do vírus da raiva em mamíferos silvestres provenientes de área de soltura no litoral Norte do Estado de São Paulo, Brasil.** São Paulo: Biblioteca Digital de

Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, 2012.

BABBONI, S. D.; MODOLO, J. R. **Raiva: Origem, Importância e Aspectos Históricos**. UNOPAR Ciência Biológica e Saúde, v. 13, 2011.

BARBOSA, T. et al. **Epidemiologia molecular do vírus da raiva no estado do Pará no período de 2000 a 2005: emergência e transmissão por morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*)**. Caderno de Saude Coletiva, v. 15, n. 3, p. 329–348, 2007.

BATISTA, H. B. DE C. R.; FRANCO, A. C.; ROEHE, P. M. **Raiva: Uma breve revisão**. Acta Scientiae Veterinariae, v. 35, n. 2, p. 125–144, 2007.

BRASIL. **Análise da situação epidemiológica da Raiva no Brasil, no período de 2011 a 2016**. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/27/Informeepidemiol--gico-raiva.pdf>. Acesso em 24 jun 2018.

BRASIL. **Dados da campanha Nacional de Vacinação Anti-rábica, 2016**. Ministério da Saúde. Disponível em: [http://pni.datasus.gov.br/consulta\\_antirabica\\_16\\_selecao.asp?naofechar=N&enviar=ok&grupo=todos&faixa=todos&sel=doses01](http://pni.datasus.gov.br/consulta_antirabica_16_selecao.asp?naofechar=N&enviar=ok&grupo=todos&faixa=todos&sel=doses01). Acesso em 24 jun 2018.

BUSO, D. S. **Fatores de risco para agressões por cães a pessoas**. São Paulo: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2012.

CARVALHO RLS, PESSANHA LDR. **Relação entre famílias, animais de estimação, afetividade e consumo: estudo realizado em bairros do Rio de Janeiro**. Revista Sociais e Humanas, Santa Maria, v. 26, n. 03, p. 622 – 637, 2013.

COSTA WA, Ávila CA, Valentine EJJ, Reichmann MLAB, Cunha RS, Guidolin R et al. **Manual técnico do Instituto Pasteur: profilaxia da raiva humana**. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000.

DIAS, R. A. et al. **Estimativa de populações canina e felina domiciliadas em zona urbana do Estado de São Paulo**. Revista de Saúde Pública, v. 38, n. 4, p. 565–570, 2004.

FERREIRA, R. DE S. **Levantamento Epidemiológico da Raiva no Estado de Minas Gerais no Período de 2002 a 2006**. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UNIFENAS, 2007.

FORTES, F. S. et al. **Acidentes por mordeduras de cães e gatos no município de Pinhais, Brasil de 2002 a 2005**. Archives of Veterinary Science, v. 12, n. 2, 2007.

IBGE, **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. 2014. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/>. Acesso em 25 out 2014.

LIMA, FG., GAGLIANI, LH. **Raiva: aspectos epidemiológicos, controle e diagnóstico laboratorial**. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 11, n. 22, p. 45–62, 2014.

MIRANDA, C. F. J. DE; SILVA, J. A. DA; MOREIRA, É. C. **Raiva humana transmitida por cães: áreas de risco em Minas Gerais, Brasil, 1991-1999**. Cadernos de Saúde Pública, v. 19, n. 1, p. 91–99, 2003.

PIAUÍ, Secretaria de Saúde do Estado do Piauí. **Sistema de Informação de Agravos de Notificações – SINAN**. Coordenação de Vigilância Ambiental, 2014.

PIAUÍ. Secretaria de Saúde do Estado do Piauí. **Sistema de Informação em Saúde para Registro da Campanha Anti-Rábica Animal - SISRAIVA**. Disponível em: <http://sisraiva.saude.pi.gov.br/>. Acesso em 15 out 2014.

REICHMANN, M. L. A. B.; PINTO, H. B. F.; NUNES, V. F. P. **Vacinação contra a raiva de cães e gatos.** Manual técnico do Instituto Pasteur. v. 3, p. 1 – 32, 1999.

RIET – CORREA; SCHIELD, A.L. Mendez, del Carmen [ et al ]. **Doenças de ruminantes e equinos.** Pelotas : Ed. Universitária/ UFPelotas, 1998.651p.

RUPPRECHT, C. E. et al. **Can rabies be eradicated?** Developments in biologicals, v. 131, p. 95–121, 2008.

SABBO C, PINHEIRO SR. **Educação para promoção da saúde. Programa de Controle de Populações de Cães e Gatos do Estado de São Paulo.** São Paulo: SESSP; 2006.

SCHNEIDER, M. C. et al. **Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990.** Revista de Saúde Pública, v. 30, n. 2, p. 196–203, 1996.

VIEIRA, A. M. L. **Vigilância epidemiológica de agravos causados por cães, área de abrangência da Supervisão de Vigilância em Saúde de Vila Maria/Vila Guilherme, município de São Paulo, período 2009 a 2012.** São Paulo: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, 2014.

## **SOBRE A ORGANIZADORA**

**Yvanna Carla de Souza Salgado** Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-85107-86-4



9

788585 107864