

E-BOOK



I CURSO ON LINE DE DOENÇAS TROPICAIS



LIGA DE PARASITOLOGIA MÉDICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI

2020





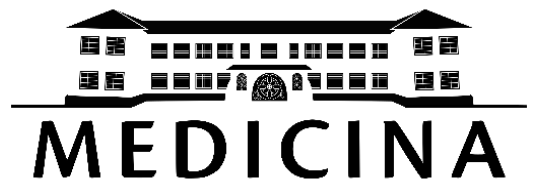
I CURSO ON LINE DE
DOENÇAS TROPICAIS

MATERIAL DE APOIO



LIGA DE PARASITOLOGIA MÉDICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI



I CURSO ON LINE DE DOENÇAS TROPICAIS

Liga de Parasitologia Médica da Universidade Federal do Cariri

EDIÇÃO E REVISÃO

Maria do Socorro Vieira Gadelha

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

LOGO E DIAGRAMAÇÃO

Isabelle Rodrigues de Lima Cruz

CAPA

Fabian Danilo Unigarro Ramírez

REVISÃO FINAL

Natália Brito Bessa

NORMALIZAÇÃO

Ana Lúcia Lucio Pinheiro

AUTORES

Alice Sampaio de Oliveira Dias

Arian Santos Figueiredo

Bruna Silveira Barroso

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

Débora de Andrade Amorim

Elisberto Nogueira de Souza

Isabelle Rodrigues de Lima Cruz

Jeully Pereira Pires

Karla Sayonnara Cruz Gonçalves

Lucas dos Santos Luna

Maria Eduarda de Souza Silva

Maria Ruth Gonçalves da Penha

Maria do Socorro Vieira Gadelha

Milena Maria Felipe Girão

Myrna Marcionila Xenofonte Rodrigues

Naara de Paiva Coelho

Williana Bezerra Oliveira Pessôa

Yuri Mota do Nascimento

Dados internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Cariri
Sistema de Bibliotecas

C986 I Curso on-line de Doenças Tropicais / edição e revisão, Maria do Socorro Vieira Gadelha, Cláudio Gleidiston Lima da Silva ; autores, Alice Sampaio de Oliveira Dias ... [et al.] ; logo e diagramação, Isabelle Rodrigues de Lima Cruz ; capa, Fabian Danilo Unigarro Ramírez ; revisão final, Natália Brito Bessa ; normalização, Ana Lúcia Lucio Pinheiro. – Juazeiro do Norte : UFCA, 2020.
127 p. ; il. color. E-pub.

ISBN 978-65-88329-10-8

Universidade Federal do Cariri – Liga de Parasitologia Médica, Juazeiro do Norte, 2020.

1. Parasitologia médica. 2. Doenças tropicais. 3. Parasitose. I. Gadelha, Maria do Socorro Vieira. II. Silva, Cláudio Gleidiston Lima da. III. Dias, Alice Sampaio de Oliveira. IV. Cruz, Isabelle Rodrigues de Lima. V. Ramírez, Fabian Danilo Unigarro. VI. Bessa, Natália Brito. VI. Pinheiro, Ana Lúcia Lucio.

CDD 616.96

Bibliotecária: Glacínésia Leal Mendonça –CRB 3/925

Nota: O presente material é de uso exclusivo dos participantes do 1º Curso on-line de Doenças Tropicais, tendo sido elaborado pelos membros da Liga Acadêmica de Parasitologia Médica – LIPAM e não tem qualquer finalidade lucrativa ou publicitária.



APRESENTAÇÃO

A Liga de Parasitologia Médica – LIPAM, criada em 2019 por acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, apresenta uma visão dialógica entre extensão, o ensino, a pesquisa e a cultura. Nesse contexto, a Liga se propõe a estudar e compreender os problemas de saúde prevalentes na região, com enfoque às parasitoses que espoliam e ocasionam complicações clínicas de interesse à saúde pública, assim como a prevenção e manejo adequado aos acidentes com animais peçonhentos. Com

o intuito de interagir com a comunidade acadêmica e profissionais locais, a LIPAM lança o I Curso on line de Doenças Tropicais, buscando discorrer sobre os principais aspectos que envolvem algumas enfermidades prevalentes no Brasil. Como resultado de um esforço conjunto, a equipe da Liga oferece aos participantes do curso esse material de apoio.

Profa. Dra. Maria do Socorro Vieira Gadelha
Coordenadora da Liga de
Parasitologia Médica - LIPAM



SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 BRUCELOSE

Página 06

CAPÍTULO 2 PARASITOSSES INTESTINAIS NA INFÂNCIA

Página 24

CAPÍTULO 3 LEISHMANIOSE

Página 53

CAPÍTULO 4 DOENÇA DE CHAGAS

Página 77

CAPÍTULO 5 MALÁRIA

Página 98

CAPÍTULO 6 TOXOPLASMOSE

Página 115

01

BRUCELOSE

INTRODUÇÃO

A brucelose é uma doença bacteriana zoonótica grave, classificada entre as sete “zoonoses negligenciadas” que ameaçam a saúde humana, afetando diversas espécies animais de produção ruminantes, gado, ovelhas, cabras e outros animais produtivos, como porcos (BUNDLE e MCGIVEN, 2017). Existem aproximadamente 500.000 novos casos de infecção humana a cada ano, considerando todas as espécies de *Brucella* (MUFINDA, BOINAS e NUNES, 2017).

A brucelose é uma doença silenciosa que pode ser facilmente confundida com outras das mais comuns doenças infecciosas até que se estabeleçam suas complicações e o paciente precise de hospitalização (CAMA et al., 2018). Por suas características, o cultivo da *Brucella spp.* requer laboratório de biossegurança nível três, onde os isolados são classificados na categoria A como um agente potencial para o uso de armas biológicas pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos (TUON et al., 2017).

Nesse sentido, a presente revisão bibliográfica teve por objetivo estabelecer um estudo abordando os aspectos etiológicos, epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e profiláticos da doença, visando a melhor absorção do conhecimento patológico da brucelose atualmente.

1 ETIOLOGIA

O agente etiológico da brucelose são as bactérias, cocobacilos Gram-negativos de $0,6 \times 1 \mu\text{m}$, que podem crescer facultativamente por via intracelular, não móveis e não esporulantes, com metabolismo oxidativo (KADEN et al., 2018; GAROFOLO et al., 2017).

As brucelas se multiplicam em um compartimento multimembranoso intracelular que apresenta semelhanças com o retículo endoplasmático rugoso, apresentando colônias lisas (translúcidas e homogêneas) ou ásperas (opacas, granulares e pegajosas) (LALSAMTHARA e LEE, 2017). São aeróbios obrigatórios e não fermentam carboidratos, sendo que algumas cepas requerem dióxido de carbono para crescer (TUON et al., 2017) (Figura 1).

Figura 1 - Bactérias gram-negativas pleomórficas que causam Brucelose em bovinos e humanos



Fonte: News Medical Life Sciences - Brucelose: Fundo, tipos, diagnóstico, tratamento. By Dr. Catherine Shaffer, Ph.D. Reviewed by Susha Cheriyaedath, M.Sc. Copyright da imagem: Kateryna Kon / Shutterstock (2019)

Como outras bactérias intracelulares patogênicas, a infecção por *Brucella* requer as quatro seguintes etapas: adesão, invasão, estabelecimento e disseminação dentro do hospedeiro. A característica mais marcante da contaminação é a operação em “modo furtivo”, ou seja, pode escapar da detecção imunológica, ocasionando, eventualmente, a cronicidade e infecção prolongadas (LALSIAMTHARA e LEE, 2017).

Existem 12 espécies descritas do gênero *Brucella* spp., a maioria altamente específica para hospedeiros (KADEN et al., 2018). A *Brucella abortus* ocorre principalmente em bovinos, enquanto *Brucella melitensis* ocorre em cabras e a *Brucella canis* em cães, constantemente havendo uma predileção por determinada espécie animal. Algumas espécies de *Brucella*, como a *Brucella abortus*, têm um alto potencial zoonótico e são uma fonte comum de infecção humana. A facilidade com que pode ser transmitida entre espécies é fator de importância do controle desta enfermidade em humanos (AIRES et al., 2018).

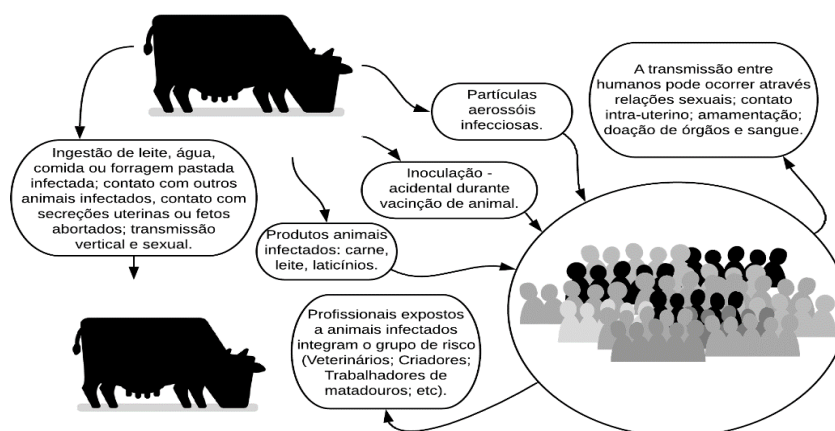
Durante a fase inicial da infecção, aproximadamente 90% das bactérias são mortas por células fagocíticas. As células dendríticas e os macrófagos têm papéis importantes na eliminação da infecção, entretanto, a falha em lisar o organismo dentro dos fagossomas leva à formação de

vacúolos contendo *Brucella* e, portanto, a replicação neste nicho. Já os neutrófilos têm um papel importante em diminuir a infecção via fagocitose, uma vez que a *Brucella* não se replica dentro destes ainda que resista à morte bacteriana mediada por eles. Além disso, no que diz respeito à cronicidade da brucelose – tendo em vista a multifatorialidade desse estado –, as principais causas permeiam a capacidade da bactéria de evitar a detecção imunológica e a aptidão de se adaptar à sobrevivência intracelular dentro das células fagocíticas e não fagocíticas (LALSIAMTHARA e LEE, 2017).

2 EPIDEMIOLOGIA

A brucelose é transmitida aos seres humanos pelo contato com animais infectados, mas não é disseminada pelo contato humano-humano – a transmissão entre humanos é rara, sendo possível apenas por transmissão sexual e intra-uterina, amamentação e transfusões de órgãos e sangue. A enfermidade provém do contato direto ou indireto com a infecção animal, em que as causas mais comuns de infecção estão ligadas aos profissionais expostos à pecuária (veterinários, matadouros e criadores de animais) e ao consumo de produtos infectados (carne, leite e laticínios) (BUNDLE e MCGIVEN, 2017; MUFINDA, BOINAS e NUNES, 2017) (Figura 2).

Figura 2 - Vias de transmissão da brucelose



Fontes: MUFINDA, BOINAS e NUNES (2017); BUNDLE e MCGIVEN (2017); CÁRDENAS et al. (2019); LUO et al. (2019).

A ideia de transmissão da brucelose por meio do consumo oral de laticínios foi reforçada em um estudo (Tabela 1) como pequenos produtores agrícolas, no qual constatou-se que 23% dos agricultores reconhecessem que poderiam pegar qualquer doença de animais, apenas 3% dos deles estavam cientes dos modos (leite cru, contato com feto abortado ou membrana placentária) de transmissão da brucelose de animal para humano (ARIF et al., 2017).

A via usual de transmissão da brucelose ao ser humano é a ingestão de alimentos contaminados, por exemplo, laticínios não pasteurizados ou carne mal cozida de animais infectados (ZANGE et al., 2019). Sendo assim, seguindo a linha de transmissão da doença, uma ênfase dada ao gado destaca que este animal é infectado após a ingestão de leite, comida, água ou forragem pastada, contato próximo com animais infectados ou com secreções uterinas ou fetos abortados e através da transmissão vertical e sexual (CÁRDENAS et al., 2017; GAROFOLO et al., 2017).

Tabela 1- Respostas afirmativas a respeito do conhecimento e compreensão sobre a brucelose entre pequenos produtores de leite

PERGUNTAS	RESPOSTAS POSITIVAS (%)
Ouviram falar da brucelose como uma doença animal	70
Sabiam que os fazendeiros podem pegar qualquer doença dos animais	23
Ouviram falar da brucelose como doença humana	26
Conhecimento sobre modos (leite cru, contato com feto abortado ou membrana placentária) de transmissão da brucelose de animais para humanos	3
Conhecimento sobre o leite cru como fonte de transmissão da brucelose	16

Fonte: ARIF et al. (2017).

Os animais infectados permanecem portadores por toda a vida, caracterizando a fase crônica da doença, sendo assintomáticos ou apresentam poucos sinais, e a bactéria persiste em linfonodos e glândulas

mamárias. Durante a gestação, a brucella migra para o útero, local que possui grande tropismo, sendo eliminada pelo leite, urina, descargas vaginais, produtos do abortamento e lóquios placentários (PAULA et al., 2015).

Estudos evidenciaram que as fezes dos animais infectados atuam como fator de risco para a brucelose nos casos suspeitos, isso ocorre porque os excrementos eliminados pelo gado poluem o ambiente e não são tratados a tempo, permitindo que as Brucelas nas fezes entrem em contato com o ar para formar partículas infecciosas de aerossóis que infectam humanos através do sistema respiratório. A poeira na areia e no ar pode transportar Brucella e pode ser transmitida por inalação de partículas de aerossóis infecciosas ou através de feridas na pele e membranas mucosas. Ao contrário do contato com produtos de aborto, o contato com fezes é um método indireto para os casos confirmados e suspeitos, e a infecção do trato respiratório por Brucella é a principal via de transmissão fecal (LUO et al., 2019; KADEN et al., 2018). Alguns estudos reportaram que os modelos de regressão logística univariados mostraram que todas as práticas de manejo de rebanho existem diferenças significativas na ocorrência da enfermidade (ARIF et al., 2017) (Tabela 2).

Tabela 2 - Práticas de manejo de rebanho que representam um risco de transmissão de brucelose dentro do rebanho relatadas por pequenos produtores de leite.

PRÁTICAS DE MANEJO DE REBANHO	PORCENTAGEM
Limpeza de esterco	64
Limpeza de bebedouros	76
Acesso de animais a pilhas de esterco	70
Envio de animais a pastagem comum	56
Espaço desinfetante após o parto	2,3
Descarte as membranas da placenta e o feto abortado por broca	24
Abate animais na fazenda	48

Fonte: ARIF et al. (2017).

A patologia da brucelose apresenta caráter profissional, estando mais sujeita aos que trabalham diretamente com os animais, como produtores rurais, tratadores e veterinários, ou ainda, com os produtos de origem animal, como funcionários de matadouros e técnicos de laboratórios (AIRES et al., 2018).

Em um trabalho realizado com 191 casos notificados de pacientes com brucelose, um risco ocupacional foi encontrado em 84,7%, onde a maioria dos casos ocorreu em agricultores (60,0%), veterinários (17,6%) e trabalhadores de matadouros (14,7%)(LEMOS et al., 2018). Não obstante, a brucelose é uma das infecções mais comuns transmitidas em laboratório (ALSAYED et al., 2019).

A contaminação bacteriana pôde sobreviver nas roupas e foi recuperável por um breve contato durante períodos substanciais de tempo. Quando superfícies ou roupas contaminadas entraram em contato com as mãos ou mesmo com utensílios de aço inoxidável, os organismos foram capazes de serem transferidos em número suficiente para representar um risco potencial caso estivessem em contato com alimentos (HUERTAS, LEÓN e TARABLA, 2019). A *Brucella abortus* poderia sobreviver até 132 dias no leite, sangue, espinafre e carne moída e até 28 dias em água da torneira tratada com hipoclorito de sódio (KADEN et al., 2018).

3 SINAIS E SINTOMAS

A brucelose humana provocada pela *Brucella abortus* é denominada de doença de Bang e pode causar uma série de sinais e sintomas. Esses sintomas podem ocorrer dentro de um período de incubação de 10 a 21 dias ou, em alguns, casos por vários meses (KADEN et al., 2018).

O quadro clínico não é específico e em geral é acompanhado de sintomas similares aos da gripe, como febre ondulante, astenia, artralgia, sudorese, mialgia e dor de cabeça (ZANGE et al., 2019; BARON-EPEL, 2018). A doença é considerada benigna, na maioria dos casos, quando adquirida na infância, mas na fase adulta há maior risco de complicações e danos aos órgãos (CAMA et al., 2019)

Apresenta uma forma aguda, com altos riscos de se tornar crônica e de recaídas em muitos casos, apresentando febre recorrente, intermitente ou irregular, fraqueza, dores musculares e generalizadas. Na forma crônica, podem ocorrer sintomas neuropsíquicos como melancolia, prostração e irritabilidade, e até mesmo a diminuição da fertilidade (AIRES et al., 2018; ZANGE et al., 2019).

A brucelose humana pode assemelhar-se a várias doenças multissistêmicas e causar diversas complicações, como as dos sistemas músculo-esquelético, hematológico, digestivo, nervoso e urinogenital. As complicações mais comuns incluem artrite, meningite, espondilite, orquite epididimal e pneumonia, e a mais constante delas refere-se ao comprometimento do sistema muscular esquelético (JIANG et al., 2019).

Estudos evidenciaram que a coluna vertebral é regularmente acometida nas formas crônica e subaguda, de maneira mais comum do que nas formas agudas (CAMA et al., 2019). Com isso, destacou-se que a espondilodiscite foi a complicação mais recorrente, possuindo prevalência de 7,14%, e incidência variável de brucelose espinhal de 2% a 54%. Desse modo, é notório o amplo espectro clínico que essa enfermidade possui e é possível perceber que suas características clínicas dependem do estágio em que a doença se encontra (JIANG et al., 2019). Diante disso, nota-se que o tempo para o diagnóstico é determinante no tratamento dos pacientes, pois quanto mais tardio o diagnóstico, maior a chance de o paciente desenvolver complicações a longo prazo (CAMA et al., 2019)(Tabela 3).

4 DIAGNÓSTICO

Os exames diagnósticos para brucelose podem ser diretos ou indiretos. As técnicas diretas compreendem a identificação e o isolamento da *Brucella*, detecção de ácidos nucléicos usando a técnica de reação da cadeia em polimerase (PCR), e a imuno-histoquímica. Os testes indiretos identificam anticorpos anti-*Brucella* que, em pacientes que já tiveram brucelose, podem ser positivos (TUON et al., 2017).

Tabela 3 - Sintomas e sinais de casos de brucelose de acordo com o estágio clínico

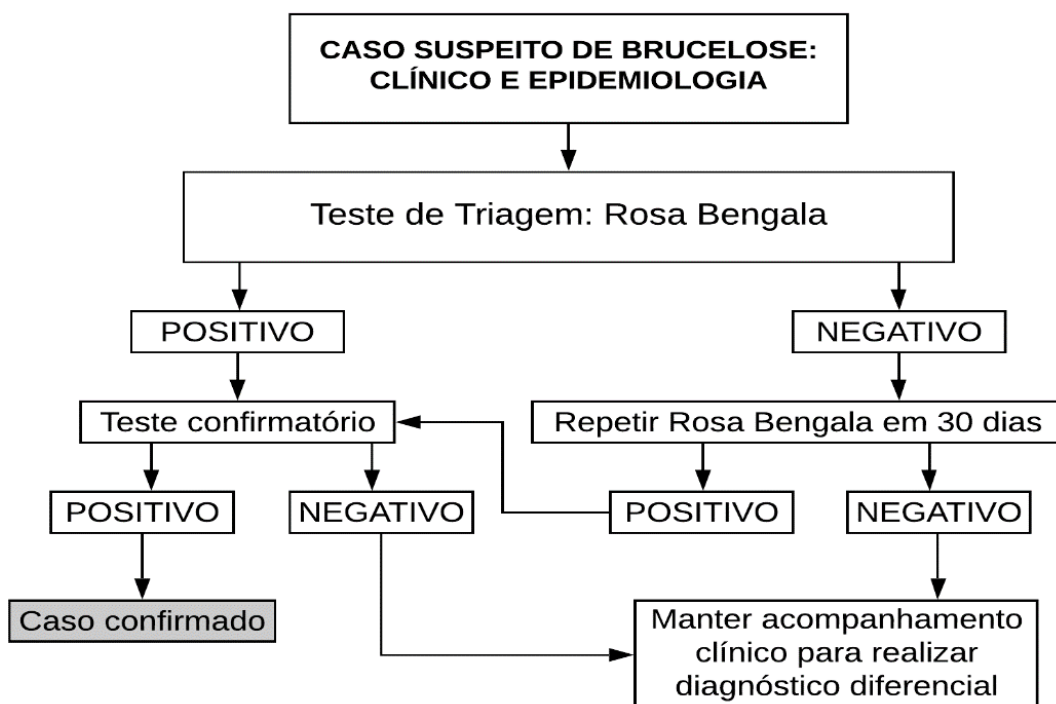
SINTOMAS	AGUDO	SUBAGUDO	CRÔNICO	TOTAL
Fadiga	66%	72%	56%	67%
Artralgia	60%	70%	79%	63%
Sudorese	54%	54%	52%	54%
Dor nas costas	32%	49%	53%	37%
Falta de apetite	27%	19%	15%	25%
Dor de cabeça	25%	23%	20%	24%
Movimento limitado	18%	26%	39%	20%
Arrepios	16%	14%	16%	15%
Mialgia	12%	11%	11%	12%
Distúrbios de sono	11%	12%	5%	11%
Tosse	12%	5%	3%	10%
Náusea	5%	5%	9%	5%
Orquialgia	5%	2%	1%	4%
Vomitando	2%	2%	1%	2%
Dor abdominal	1,1%	1,6%	5,3%	1,4%
SINAIS				
Febre	68%	56%	43%	64%
Esplenomegalia	45%	36%	21%	42%
Hepatomegalia	24%	24%	17%	24%
Perda de peso	21%	17%	9%	19%
Sensibilidade nas articulações	8%	10%	16%	9%
Inchaço do testículo	3%	2%	1%	3%
Inchaço das articulações	2%	3%	7%	2%
Linfadenopatia	2%	2%	4%	2%
Outros*	1%	0,4%	1%	1%

Fonte: SHI et al. (2018)

*Erupção cutânea (12), deformidade nas articulações (4), irritação meníngea (2) e icterícia (1) na brucelose aguda, erupção cutânea (2) na brucelose subaguda e sopro cardíaco (1) na brucelose crônica.

A reação sorológica à infecção por *Brucella* depende de fatores como o período de incubação da brucelose, que possui extrema variação e probabilidade de se obter uma sorologia negativa, entretanto, os testes sorológicos possuem 95% de exatidão. Os pacientes que possuem sintomas sugestivos de brucelose, com PCR positivo ou ELISA IgM reagente, têm de receber de tratamento após a supressão de causas potenciais dos sintomas. Por outro lado, os indivíduos com PCR e ELISA IgM negativos e ELISA IgG reagente, não precisam receber tratamento, mas os seus sinais e sintomas devem ser analisados ou o paciente deve ser orientado por um especialista. A incidência de Rose Bengala isolada positiva também isenta o indivíduo de tratamento e os testes séricos ELISA IgG e IgM precisam ser refeitos, havendo a necessidade de o paciente ser orientado por um especialista se estiverem sintomáticos (TUON et al., 2017) (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma de Diagnóstico de Brucelose Humana



Fonte: Protocolo Clínico de Brucelose Humana (2012)

Estudos reportaram que o PAT (Teste de Aglutinação em Placas) e o SAT compreendem os exames laboratoriais habituais para o diagnóstico da

doença, identificando casos suspeitos e despertando a atenção dos médicos para os sintomas persistentes nesses casos (LUO et al., 2019). Como meio para diagnóstico de brucelose, são utilizados os testes laboratoriais ELISA, IgG e IgM, PCR em tempo real e o teste de Rose Bengal, que possui sensibilidade e especificidade alta, mas pode obter resultados positivos em pacientes sem sintomas após vacinação ou contato com a *Brucella* (LEMOS et al., 2018).

A ressonância magnética (RM) tem sido indicada como o método mais eficaz para diagnóstico da brucelose articular ou espinhal. Com isso, constatou-se a importância de pacientes com dores articulares e de longa duração serem examinados por ressonância magnética ou articular, visando detectar complicações nas articulações de maneira prévia. É importante citar que um diagnóstico tardio aumenta a probabilidade de complicações que demandam terapias prolongadas (JIANG et al., 2019). Apesar dos testes sorológicos SAT e ELISA possuírem um papel importante e bastarem para o diagnóstico de endemias, a conclusão deste diagnóstico deve ser feita com a realização da hemocultura e do teste de sensibilidade antimicrobiana (CAMA et al., 2019).

A *Brucella* spp possui dificuldade e lentidão no crescimento, e para a realização da cultura é necessária a suspeita da doença antes da coleta sanguínea. A técnica de enriquecer bactérias é regularmente utilizada como o passo primordial no diagnóstico para promover o aumento da quantidade de bactérias além do limite que a PCR detecta em tempo real. O enriquecimento de *Brucella* spp. tem a duração de pelo menos 3 dias, podendo ser evitado se puderem ser utilizados métodos de reação da cadeia em polimerase sensíveis (KADEN et al., 2018). Diante disso, vale salientar que a falta de histórico epidemiológico, a demorada taxa de crescimento em hemoculturas, infecções com ausência de sintomas e crônicas com sintomas incomuns são fatores comuns de atraso ou erro no diagnóstico (JIANG et al., 2019).

5 TERAPÊUTICA

A terapia realizada pode ser dupla (doxiciclina e rifampicina) ou tripla (doxiciclina - rifampicina - gentamicina), com uma taxa de falha de 11 a 17%. A terapia padrão utilizada por 6 semanas é a doxiciclina (200 mg por dia) mais rifampicina recomendados pela OMS (600 a 900 mg por dia) (ALSAYED et al., 2019).

Devido às altas taxas de recidiva é usada uma terapia combinada de dois ou mais medicamentos recomendados pela Organização Mundial da Saúde - OMS, sendo estes, considerados suscetíveis à terapia da brucella. O uso da combinação dessas drogas baseia-se na redução recorrente da brucelose, visto que pacientes não reincidiram com tais regimes terapêuticos (CAMA et al., 2019).

A tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina e minociclina), aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina e estreptomicina), quinolonas (ciprofloxacina), rifampicina, ceftriaxona, e sulfametoxazol / trimetoprim são as principais drogas ativas contra *Brucella* (TUON et al., 2017). O trimetoprim e o sulfametoxazol são os medicamentos de escolha para o tratamento da brucelose em crianças com menos de 8 anos (CAMA et al., 2019) (Quadro 1).

Todos os aminoglicosídeos apresentam eficácia semelhante no tratamento da brucelose, no entanto, a gentamicina tem menos efeitos colaterais do que a estreptomicina. Ademais, a doxiciclina não é inferior à tetraciclina, entretanto, a doxiciclina tem menos efeitos colaterais e pode ser usada duas vezes ao dia (TUON et al., 2017). Além disso, o tratamento da brucelose usando quinolonas foi inferior a outros medicamentos e, portanto, não deve ser usado como terapia de primeira linha. A rifampicina é outro medicamento que pode ser considerado como uma substituição da doxiciclina ou dos aminoglicosídeos. No entanto, o uso de rifampicina deve ser restrito, pois a brucelose humana apresenta sintomas semelhantes à tuberculose, e a monoterapia com rifampicina pode levar à seleção de cepas resistentes de *M. tuberculosis* (CAMA et al., 2019).

Quadro 1 - Esquemas terapêuticos para a Brucelose Humana

	DROGA	DOSE	INTERVALO	DURAÇÃO
Esquema de tratamento preferencial para o adulto	Doxiciclina	100mg	12/12 H	42 d
	+ Rifampicina	300 mg	12/12 H	42 d
Esquema de tratamento preferencial para crianças de 8 a 14 anos	Doxiciclina	1-2 mg/Kg/dose	12/12 H	42 d
	+ Rifampicina	7,5-10 mg/Kg/dose	12/12 H	42 d
Esquema de tratamento preferencial de crianças menores de 8 anos ¹	Sulfamethoxazol e-trimethoprim	4 mg/Kg/dose	12/12 H	42 d
	+ Rifampicina	7,5-10 mg/Kg/dose	12/12 H	42 d
	+ Estreptomicina ²	30/mg/Kg/dose	24 H	21 d
	+ Gentamicina ²	5 mg/Kg/dose	24 H	10 d
Esquema de tratamento preferencial de gestante e nutrizes	Rifampicina	300 mg	12/12 H	42 d
	+ Sulfamethoxazol e-trimethoprim ³	800 + 160 mg	12/12 H	42 d
	ou Estearato de Eritromicina	500 mg	6/6 H	42 d
Esquema alternativo para adultos com intolerância a rifampicina e para tratamento de profissional infectado pela vacina RB51	Doxiciclina	100 g	12/12 H	42 d
	+ Estreptomicina ²	1 g	24 H	14 d
	ou Gentamicina ²	160 g	24 H	14 d
Esquema alternativo para adultos com intolerância a doxiciclina	Ciprofloxacina	500 g	12/12 H	42 d
	+ Rifampicina	300 g	12/12 H	42 d

Fonte: Protocolo Clínico de Brucelose Humana (2012).

1. O uso de tetraciclina deve ser evitado em menores de 8 anos. Em caso de alergia à sulfá, pesar risco benefício e utilizar eritromicina 7,5-12,5 mg/Kg/dose de 6/6 H.

2. Aplicação intravenosa ou intramuscular.

3. Deve-se evitar o Sulfamethoxazole-trimethoprim no terceiro trimestre puerpério, pelo risco de icterícia neonatal.

6 PROFILAXIA

Na prevenção da brucelose em bovinos, a vacina B. abortus S19 continua sendo a vacina de referência administrada em bezerras com idade entre 3 e 6 meses, tendo em vista que a vacinação de adultos resulta em orquite em machos, infecção prolongada e possíveis complicações de aborto em fêmeas gestantes. Ressalta-se que nenhuma vacina licenciada está disponível anti-brucelose humana, sendo assim, faz-se necessário o controle da brucelose em produções animais para uma redução da transmissão zoonótica e dos seus hospedeiros (LALSIAMTHARA e LEE, 2017).

A erradicação da doença em humanos pode ser alcançada pelo controle do trânsito animal, identificando as fontes de rebanhos infectados que circulam dentro de uma região ou continuamente são reintroduzidas em outras áreas ou países (BUNDLE e MCGIVEN, 2017). No entanto, para a eliminação dessas fontes, destaca-se a necessidade de cuidados clínicos e contínua vigilância veterinária para as boas práticas de manejo sanitário, realização e monitoramento da vacinação em massa de animais, visto que ainda é questionável o descarte final de resíduos relacionados ao trabalho, como agulhas, combinada com teste e abate dos infectados (AIRES et al., 2018; HUERTAS, LEÓN e TARABLA, 2019).

Medidas de biossegurança com equipamentos de proteção individual e coletiva no local de trabalho de profissionais em risco de infecção, visam estabelecer barreiras contra os modos de contaminação (MUFINDA, BOINAS e NUNES, 2017). Partindo dessa base, uma chave crucial para o sucesso na prevenção eficaz é a educação sobre cuidados com a saúde aos agricultores, para que estes evitem o contato desprotegido com produtos e fezes de aborto animal (LUO et al., 2019). Ademais, é fundamental que pessoas expostas tenham conhecimento básico da doença como a forma de disseminação, as práticas preventivas higiênicas e as estratégias de prevenção eficazes (ARBO et al., 2018).

Existem outras medidas que visam estabelecer barreiras contra os modos de contaminação, como o controle do movimento de leite não pasteurizado e seus derivados. A pasteurização do leite visa excluir

patógenos em latência para garantir a saúde dos consumidores e a qualidade dos produtos eliminando a brucella do leite, e apesar da obrigatoriedade da pasteurização, ainda se observa a venda de leite *in natura* de forma clandestina (PAULA et al., 2015).

REFERÊNCIAS

- AIRES, D. M. P.; COELHO, K. O.; SILVEIRA NETO, O. J. de. Brucelose bovina: aspectos gerais e contexto nos programas oficiais de controle. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, 2018. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/oNZhrk8JQ0hsGE5_2018-7-12-17-17-34.pdf. Acesso em: 17 ago. 2020.
- ALSAYED H.; AHMAD F.; EL-MASRY, M. A.; ZAYED, A. A. H.; NAFEE, A. M. A.; ATTIA, R. A. H.; ABDEL-AAL, X. M. Predictors of therapeutic failure among patients with acute brucellosis treated by dual therapy with doxycycline-rifampin. **Tropical Medicine & International Health**, v. 24, n. 2, p. 185-191, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.13179>. Acesso em: 17 ago. 2020.
- ARBO, L. M.; CÉSPEDES, L. G.; MARTÍNEZ, P. E.; BENÍTEZ, H. I.; BRITOS, M. M.; CABALLERO, E. G.; CANDIA, F. F.; DESVARS, A. B.; SILVEIRA, A. M.; PIZARRO, F. Conocimiento, prácticas de prevención y bioseguridad sobre Brucelosis en trabajadores de hatos lecheros de Caaguazú-Paraguay. **Revista de salud publica del Paraguay**, v. 8, n. 2, p. 21-27, 2019. Disponível em: <http://revistas.ins.gov.py/index.php/rspp/article/view/514/410>. Acesso em: 17 ago. 2020.
- ARIF S.; THOMSON, P. C.; HERNANDEZ-JOVER, M.; MCGILL, D. M.; WARRIACH, H. M.; HELLER, J. Conhecimento, atitudes e práticas (KAP) relacionados à brucelose em pequenos produtores de leite em duas províncias do Paquistão. **PLoS One**. 2017; 12 (3): e0173365, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354373/>. Acesso em: 10 ago. 2020.
- BARON-EPEL, O.; BORD, S.; COHEN-DAR, M.; OBEID, S. A cross sectional survey assessing knowledge, attitudes and behaviors regarding brucellosis among Arab Israelis. **BMC public health**, v. 18, n. 1, p. 516, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12889-018-5430-9> Acesso em: 17 ago. 2020.
- BUNDLE, D. R.; MCGIVEN, J. Brucellosis: Improved Diagnostics and Vaccine Insights from Synthetic Glycans. **Relatos de pesquisa química**. v. 50, n. 12, p.

2958-2967, 2017. Disponível em:
<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.accounts.7b00445>. Acesso em: 03 ago. 2020.

CAMA, B. A. V.; CECCARELLI, M.; RULLO, E. V.; FERRAILOLO, F.; PAOLUCCI, I. A.; MARANTO, D.; MONDELLO, P.; COSTANTINO, M. R. L. P.; MARANO, Fernanda et al. Outbreak of *Brucella melitensis* infection in Eastern Sicily: risk factors, clinical characteristics and complication rate. **The new microbiologica**, v. 42, n. 1, p. 43-48, 2019. Disponível em:
http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2019/1/43.pdf Acesso em: 03 ago. 2020.

CÁRDENAS, L.; PEÑA, M.; MELO, O.; CASAL, J.. Risk factors for new bovine brucellosis infections in Colombian herds. **BMC veterinary research**, v.15, n. 1, p. 81, 2019. Disponível em:
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-019-1825-9?optIn=false>. Acesso em: 17 ago. 2020.

DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA; LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA. DIVE/ LACEN. **Protocolo Estadual de Vigilância e manejo clínico de Brucelose Humana**. Santa Catarina, janeiro, 2012. Disponível em:
http://dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/Protocolo_Clinico_de_Brucelose_Humana.pdf. Acesso em: 11 ago. 2020.

GAROFALO, G.; GIANNATALE, E. D.; PLATONE, I.; ZILLI, K.; SACCHINI, L.; ABASS, A.; ANCORA, M.; CAMMÀ, C.; DONATO, G. D.; MASSIS, F.; CALISTRI, P.; DREES, K. P.; FOSTER, J. T. Origins and global context of *Brucella abortus* in Italy. **BMC microbiology**, v. 17, n. 1, p. 28, 2017. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12866-017-0939-0> Acesso em: 17 ago. 2020.

HUERTAS, P. S.; LEÓN, E. A.; TARABLA, H. D. Zoonosis and veterinary waste disposal in rural practice. **Revista Argentina de microbiologia**, v. 51, n. 3, p. 251-254, 2019. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754118300919>. Acesso em: 17 ago. 2020.

JIANG, W.; CHEN, J.; LI, Q.; JIANG, L.; HUANG, Y.; LAN, Y.; LI Y. Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 439, 2019. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-019-4081-5>. Acesso em 17 ago. 2020.

KADEN, R.; FERRARI, S.; JINNEROT, T.; LINDBERG, M.; WAHAB, T.; LAVANDER, M. *Brucella abortus*: determinação dos tempos de sobrevivência e avaliação de métodos para detecção em várias matrizes. **BMC Infect Dis** 18, 259, 2018.

Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3134-5>. Acesso em: 03 ago. 2020.

LALSIAMTHARA, J.; LEE, J. H. Desenvolvimento e teste de vacinas contra *Brucella*. **Journal of Veterinary Science**. 18(S1):281-290. 2017. doi: 10.4142/jvs.2017.18.S1.28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583415/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

LEMOS, T. S.; CEQUINEL, J. C.; COSTA, T. P.; NAVARRO, A. B.; SPRADA, A.; SHIBATA, F. K.; GONDOLFO, R.; TUON, F. F. Surto de brucelose humana no Sul do Brasil e revisão histórica de dados de 2009 a 2018. **Plos Neglected Tropical Diseases**. 12 (9), e0006770, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6161910/> Acesso em: 03 ago. 2020.

LUO, Jingjing; YANG, Huixin; HU, Fangfang; ZHANG, Siwen; WANG, Taijun; ZHAO, Qian; WANG, Ruize; ZHEN, Qing. Associated factors in distinguishing patients with brucellosis from suspected cases. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 1038, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12879-019-4662-3.pdf> Acesso em: 17 ago. 2020.

MUFINDA, F. C.; BOINAS, F.; NUNES, C. Prevalência e factores associados à brucelose humana em profissionais da pecuária. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 57, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493365/> Acesso em: 17 ago. 2020.

PAULA, C. L. D.; MIONI, M. D. S. R.; APPOLINÁRIO, C. M.; KATAYAMA, E. R.; ALLENDORF, S. D.; MEGID, J. Detecção de *Brucella* spp. em leite bovino não pasteurizado através da Reação de Cadeia pela Polimerase (PCR). **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 82, 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-16572015000100304 Acesso em: 10 ago. 2020.

SHI, Y.; GAO, H.; PAPPAS, G.; CHEN, Q.; LI, M.; XU, J.; LAI, S.; LIAO, Q.; YANG, W.; YI, Z.; ROUZI, Z.; YU, H. Características clínicas de 2.041 casos de brucelose humana na China. **PLoS One**; 13 (11): e0205500. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258468/pdf/pone.0205500.pdf> Acesso em: 11 ago. 2020.

TUON, F. F.; CERCHIARI, N.; CEQUINEL, J. C. et al. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2017;50(4):458-464. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000400458&lng=en&nrm=iso&tlng=en Acesso em: 06 ago. 2020.

ZANGE, S.; SCHNEIDER, K.; GEORGI, E.; SCHOLZ, H. C.; ANTWERPEN, M. H.; WALTER, M. C.; ZOELLER, L.; VON BUTTLAR, H.; BORDE, J. P. A headache with surprising outcome: first case of brucellosis caused by brucella suis biovar 1 in germany. *Infection*, [S.L.], v. 47, n. 5, p. 863-868, 2019. **Springer Science and Business Media** LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01312-7>. Acesso em: 03 ago 2020.

02

PARASITÓSES INTESTINAIS NA INFÂNCIA

INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas são definidas como um grupo de doenças infecciosas crônicas promotoras da pobreza, influenciadas pelo perfil socioeconômico. Entre essas doenças estão as parasitoses ocasionadas por protozoários, como amebíase e giardíase, e as ocasionadas por helmintos, como a teníase-cisticercose, ascaridíase e ancilostomíase (BRASIL, 2019).

Os enteroparasitas afetam aproximadamente 3,5 bilhões de pessoas no mundo, impactando principalmente os países em desenvolvimento. No Brasil, a prevalência dessas parasitoses pode chegar a mais de 60%, com diferentes números entre as regiões, podendo causar desnutrição, anemia, diarreia e outras alterações orgânicas que comprometem, especialmente, o desenvolvimento físico e mental de crianças e adolescentes (COSTA et al., 2018). Essas afecções são ocasionadas por parasitas, protozoários e helmintos, que se encontram na água e nos alimentos, como *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Taenia solium*, *Ascaris lumbricoides*, ou ainda em solo contaminado, como *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, sendo o *Ascaris lumbricoides* o parasito mais comum do mundo e a amebíase a segunda doença parasitária mais frequente (COSTA et al., 2018; NUNES e ROCHA, 2019).

Em vista disso, a propagação dessas doenças tem grande influência da higiene pessoal, da fonte da água consumida, do cuidado na preparação e limpeza dos alimentos, como também de hábitos pessoais, tais quais onicofagia, andar descalço, presença de animais domésticos, além de fatores externos, como saneamento básico, sistema de coleta de lixo e condição socioeconômica (NUNES e ROCHA, 2019). Por conta desses fatores, crianças e adolescentes estão mais susceptíveis à enteroparasitoses e às suas consequências, sendo importante o conhecimento sobre tais doenças para o melhor cuidado com essa faixa etária.

Esse trabalho objetiva explicar sobre os aspectos etiológicos, biológicos e a transmissão, bem como os principais sinais e sintomas, diagnóstico, terapêutica e profilaxia da amebíase, da giardíase, da teníase,

da ascaridíase e da ancilostomíase, doenças prevalentes em crianças e adolescentes.

1 ETIOLOGIA

1.1 Amebíase

A amebíase é uma parasitose do intestino grosso humano ocasionada pelo agente extracelular *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*), parasito causador de lise tecidual e disenteria amebiana. Atualmente, três espécies de *Entamoeba* com cistos com quatro núcleos idênticos à *E. histolytica* sob microscópio de luz são estudadas e conhecidas por causar amebíase assintomática: *E. dispar*, *E. moshkovskii* e *E. bangladeshi* (CARRERO et al., 2020). Essas espécies habitam no intestino grosso de humanos ou de animais, com exceção da *E. moshkovskii*, que é uma ameba de vida livre (NEVES et al., 2016) (Figura 1).

Figura 1 - Cisto de *E. histolytica*/*E. díspar*



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([2019]).

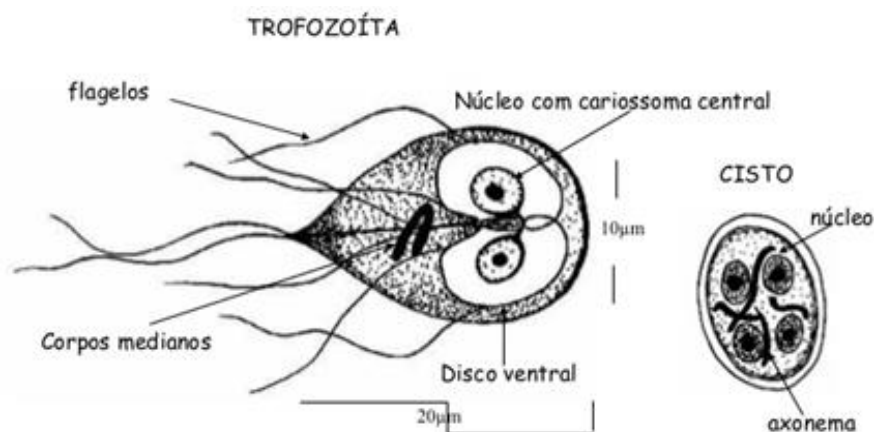
A *E. histolytica*, espécie patogênica, se encontra em quatro fases. A forma trofozoíto normalmente tem um só núcleo, geralmente esférico e com aspecto de anel, apresentando citoplasma dividido em ectoplasma, claro e hialino, e endoplasma, granuloso. A forma pré-cisto é uma fase intermediária entre o trofozoíto e o cisto, na qual a ameba é oval ou arredondada, menor

que o trofozoíto, mas com núcleo semelhante a este. Os cistos, forma eliminada nas fezes, são esféricos ou ovais com um a quatro núcleos, além de possuírem em seu citoplasma reservas de glicogênio, chamadas de “vacúolos de glicogênio”. Por fim, a forma metacisto é multinucleada e emerge do cisto no intestino delgado, onde sofre divisões, originando os trofozoítos (KANTOR et al., 2018; NEVES et al., 2016).

1.2 Giardíase

A giardíase constitui uma parasitose intestinal causada pelo protozoário flagelado extracelular, *Giardia duodenalis*, conhecido também como *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*, que existe sob as formas de cisto e trofozoíto (Figura 2) (BRAZ et al., 2015).

Figura 2 - *Giardia lamblia* sob as formas de cisto e trofozoíto



Fonte: Fandom ([20--])

O cisto é a condição infectante encontrada no ambiente (BRASIL,2010). Ele tem um formato oval ou elipsoide, mede aproximadamente 12 µm de comprimento por 8 µm de largura e apresenta uma parede cística glicoproteica que torna os cistos resistentes a certas variações de temperatura e umidade, assim como à ação de produtos químicos. No citoplasma, internamente, podem ser observados dois ou quatro núcleos, um número variável de fibrilas longitudinais e, no polo oposto aos núcleos, os corpos escuros com forma de meia-lua.

O trofozoíto é o estado responsável pelas manifestações clínicas da patologia e é encontrado no intestino delgado. Quanto às suas características morfológicas, ele possui formato de pera (piriforme), simetria bilateral, mede 20 µm de comprimento por 10 µm de largura e apresenta quatro pares de flagelos. Na sua face ventral, há uma estrutura denominada disco ventral que permite a adesão do parasita à mucosa intestinal, logo abaixo desse disco é observada a existência de uma ou duas formações paralelas, em forma de vírgula, conhecidas como corpos medianos. E internamente são encontrados dois núcleos idênticos do ponto de vista morfológico e genético (NEVES et al., 2016).

1.3 Teníase

A família *Taenidae* são importantes parasitas que infectam humanos, destacando-se as espécies *Taenia solium* e *Taenia saginata*. São popularmente conhecidas como solitárias por parasitarem de forma isolada e são responsáveis pela teníase que é uma alteração provocada pela presença da forma adulta da *Taenia solium* ou da *Taenia saginata* no intestino delgado do hospedeiro definitivo, os humanos (NEVES et al., 2016).

Referente à morfologia, apresentam cabeça ou escólex a qual contém seus órgãos de fixação, 4 ventosas acetabulares proeminentes que aderem a algum ponto da parede duodenojejunal, deixando o corpo ou estróbilo livre na luz intestinal (SCORZA et al., 2015). Ademais, cada segmento formado do estróbilo denomina-se proglote ou anel, as proglotes são subdivididas em jovens, maduras e grávidas e apresentam individualidade reprodutiva e alimentar. As proglotes grávidas sofrem apólise, ou seja, desprendem-se espontaneamente do estróbilo e são eliminadas nas fezes (NEVES et al., 2016)(Figura 3).

Figura 3 - (a) Ovo de Taenia em alta ampliação de 400x. (b) Corte transversal através de um cisto de *T. solium* de uma amostra de tecido cerebral humano, corado com hematoxilina e eosina (H&E)



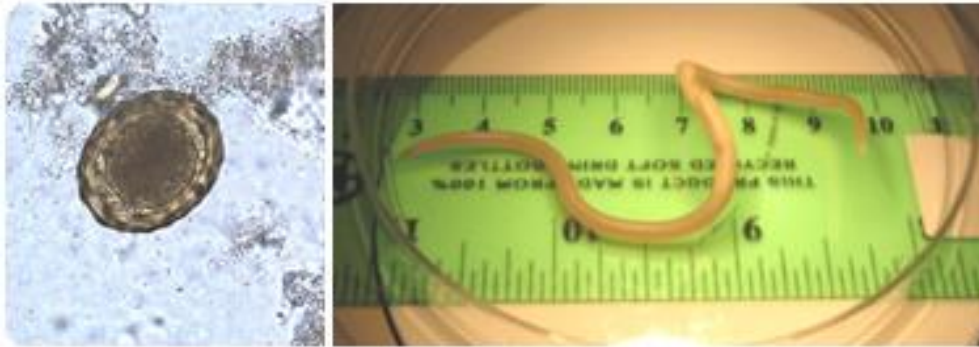
Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([20--?])

1.4 Ascaridíase

A ascaridíase é uma parasitose que acomete o homem ocasionada por um helminto nematóide, denominado *Ascaris lumbricoides* e conhecido popularmente como lombrigas ou bichas (BRASIL, 2010).

Quanto à morfologia do parasita, são vermes longos, cilíndricos e com extremos afilados, de aspecto liso e brilhante. Sua boca possui três grandes lábios com papilas sensoriais. Os machos são menores do que as fêmeas e apresentam a extremidade posterior enrolada em espiral, enquanto a da fêmea é retilínea. As fêmeas devem ser fecundadas várias vezes e acumulam os espermatozoides no útero ou no começo do oviduto, onde os óvulos são fertilizados, produzindo aproximadamente 200.000 ovos por dia. Os ovos são ovais ou quase esféricos e têm uma delgada casca interna, impermeável; outra média, quitinosa (Figura 4) e a mais extensa é albuminosa, espessa e com rugosidades grosseiras (NEVES et al., 2016).

Figura 4 -(a) Ovo fertilizado de *A. lumbricoides* em porções úmidas não coradas de fezes; (b) *A. lumbricoides* fêmea adulta



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([2019?])

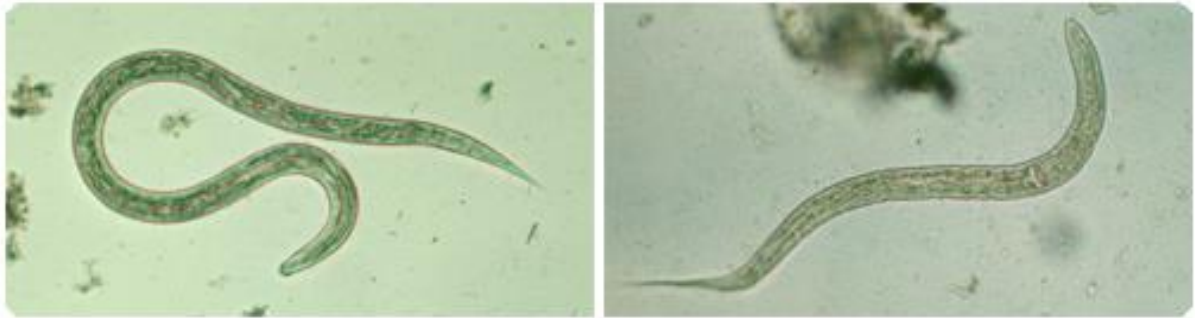
1.5 Ancilostomíase

Das centenas de espécies pertencentes à família Ancylostomida, apenas três são agentes etiológicos da ancilostomose humana, também conhecida como amarelão: *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanos*, *Ancylostoma ceylanicum* (RONQUILLO et al., 2019).

A ancilostomíase é vulgarmente conhecida como doença do amarelão devido à presença de pronunciada anemia (ANDRADE et al., 2010). Sua principal característica morfológica é a presença de cápsula bucal, uma projeção de cutícula na região anterior do verme adulto. Além disso, o parasita apresenta dimorfismo sexual que é evidente pelo comprimento da fêmea (que é maior que o macho) e pela presença da bolsa copuladora (projeção da cutícula na região posterior) bem desenvolvida nos machos (NEVES et al., 2016).

Os vermes adultos apresentam diferenças entre as espécies, sendo o *Ancylostoma* maior e a estrutura de sua abertura bucal apresentando dois pares de dentes ou ganchos de tamanho igual, enquanto o *Necator* apresenta um par de placas de corte (RONQUILLO et al., 2019) (Figura 5).

Figura 5 - (a) larva de ancilóstomo filariforme (L3); (b) Larva rabditiforme de ancilóstomo



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([20--?])

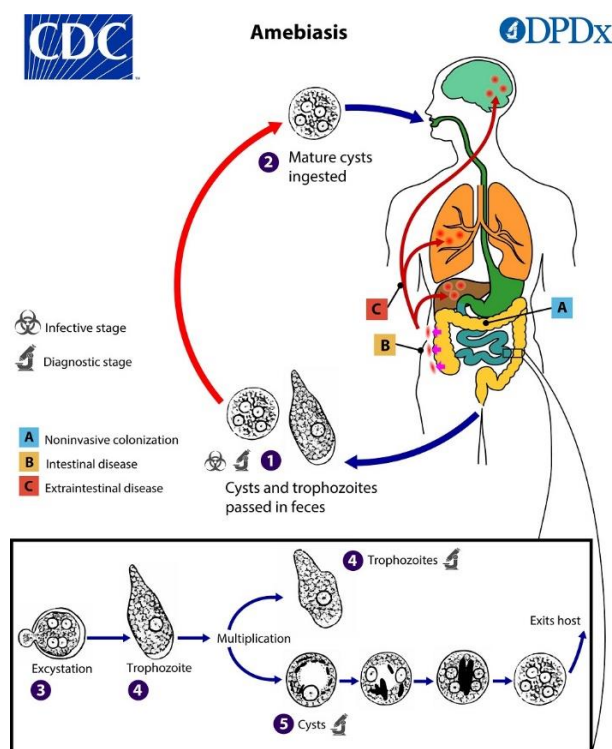
2 EPIDEMIOLOGIA

2.1 Amebíase

A transmissão da amebíase não necessita de vetor e ocorre pela ingestão de cistos maduros em alimentos ou água contaminada pelo agente, pelo transporte mecânico veiculados por artrópodes, por animais domésticos assintomáticos, ou ainda na transmissão direta por portadores assintomáticos (NEVES et al., 2016). Há também relatos de transmissão sexual, mas são casos raros (BILLET et al., 2019).

O ciclo biológico é monoxênico e se inicia pela ingestão dos cistos maduros em alimentos e água contaminados. Esses cistos, resistentes ao suco gástrico, passam pelo desencistamento no final do intestino delgado, com a saída do metacisto. Logo após, o metacisto passa por sucessivas divisões originando oito trofozoítos possivelmente móveis. Estes agentes migram e colonizam o intestino grosso, se aderindo à mucosa intestinal, alimentando-se de bactérias, células mortas do hospedeiro e restos de comida, e podendo causar diarreia e colite, de forma autolimitada (Figura 6). Os trofozoítos podem desprender-se da parede do intestino grosso, arredondar-se, transformando-se em pré-cisto no cólon, secretar uma membrana cística e, por fim, transformar-se em cistos que se dividem até a forma tetranucleada e são eliminados nas fezes, normalmente liquefeitas ou disentéricas (CARRERO et al., 2020; NEVES et al., 2016).

Figura 6 - Ciclo de vida da *Entamoeba*



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([2019]).

Em alguns casos, os trofozoítos, em sua forma invasiva, lisam o epitélio colônico e penetram a submucosa intestinal e se multiplicam nas ulcerações, alimentando-se de eritrócitos fagocitados e células apoptóticas e necróticas, podendo se disseminar por via hematológica e atingir o fígado através da circulação porta, e, posteriormente, o pulmão, o rim, o cérebro ou a pele, causando amebíase extra-intestinal, no ciclo patogênico (CARRERO et al., 2020; KANTOR et al., 2018; NEVES et al., 2016).

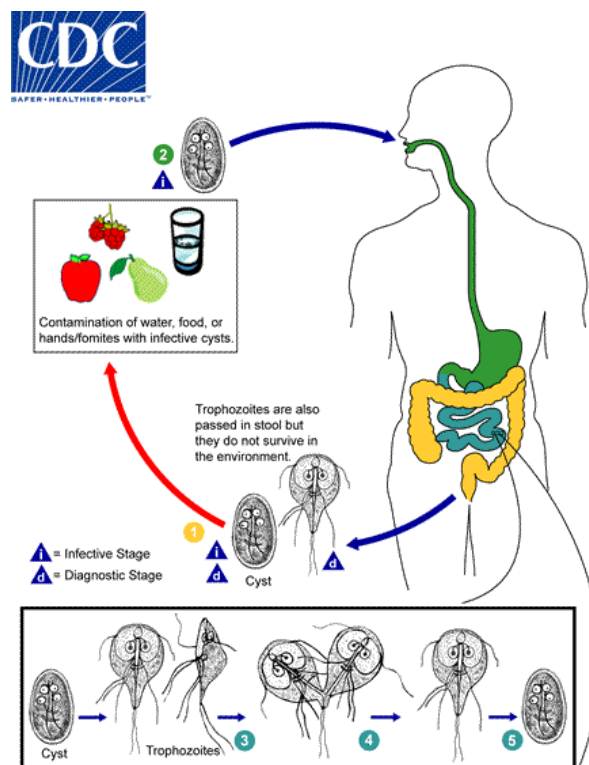
2.2 Giardíase

A transmissão da *Giardia lamblia* ocorre por via fecal-oral. Ela pode ocorrer pelo contato direto inter-humano, ou seja, pela contaminação das mãos e consequente ingestão de cistos existentes em dejetos de pessoas infectadas ou de maneira indireta por meio do consumo de água e de alimentos contaminados pelos cistos (BRASIL, 2010).

Os cistos podem continuar viáveis em ambientes úmidos por três meses e resistem à cloração habitual da água, o que facilita a sua disseminação. Esse parasita é muito mais comum em crianças, idosos e pacientes psiquiátricos, devido a maior propensão dessa parcela da população a entrar em contato com fezes contaminadas ((BRAZ et al., 2015). A giardia, além do homem, pode infectar alguns animais domésticos ou selvagens, como cães, gatos e castores (BRASIL, 2010).

A giardia é um parasita monoxeno de ciclo biológico direto. Poucos cistos são necessários para infectar o hospedeiro, em torno de 10 a 100 formas já inicia a infecção. Após a ingestão da forma infectante, o cisto sofre o processo de desencistamento que começa no estômago e termina no duodeno e no jejuno, liberando a forma flagelada do parasita no intestino delgado. Os trofozoítas são capazes de se reproduzir por meio da divisão binária e começam a aderir ao epitélio do jejuno e do íleo através da sua ventosa (Figura 7).

Figura 7 - Ciclo de vida da Giardia



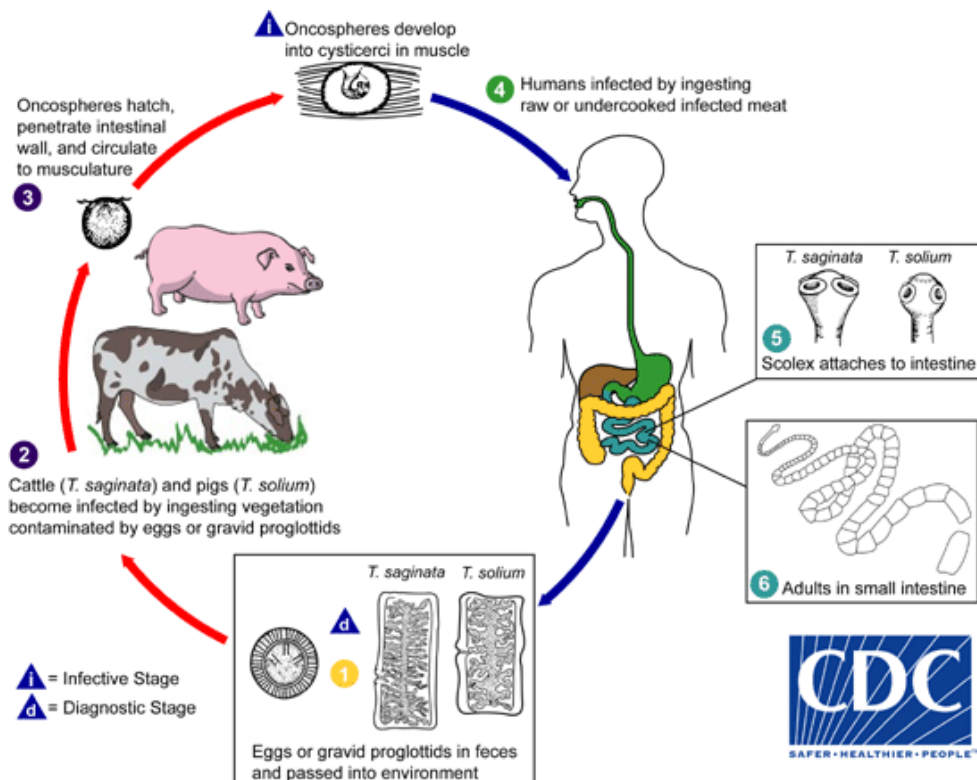
Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([2017]).

O ciclo se completa quando o parasita volta à condição de cisto no intestino grosso e este é excretado juntamente com as fezes do indivíduo acometido, podendo permanecer no meio ambiente por muitos meses em condições favoráveis de temperatura e umidade (NEVES et al., 2016).

2.3 Teníase

A transmissão ocorre quando o hospedeiro definitivo, o ser humano, adquire a teníase ao ingerir carne suína ou bovina crua ou malcozida, infectada, respectivamente pelo cisticerco de cada espécie da *Taenia*, podendo ainda portar-se como hospedeiro intermediário e desenvolver a cisticercose por meio do consumo de ovos da *Taenia solium*, presentes em frutas e hortaliças ingeridas sem higienização (ROSSI et al., 2014) (Figura 8).

Figura 8 - Ciclo de vida da *Taenia*



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([2013]).

Os seres humanos parasitados eliminam as proglotes grávidas cheia de ovos para o exterior. No meio externo, as proglotes se rompem por efeito da contração muscular ou da decomposição de suas estruturas, liberando milhares de ovos no solo. Em ambientes úmidos e protegidos da luz solar intensa, os ovos apresentam infectividade por mais tempo (NEVES et al., 2016).

Um hospedeiro intermediário (suíno para *Taenia solium* e bovino para *Taenia saginata*) ingere os ovos e ocorre a formação de cisticerco nos músculos dos porcos ou dos bovinos e o homem ingere a carne crua com os cisticercos (ROSSI et al., 2014). Estes, ao chegar no intestino delgado humano, darão origem ao verme adulto, que em cerca de três meses após a infecção começará a eliminar as proglotes (NEVES et al., 2016).

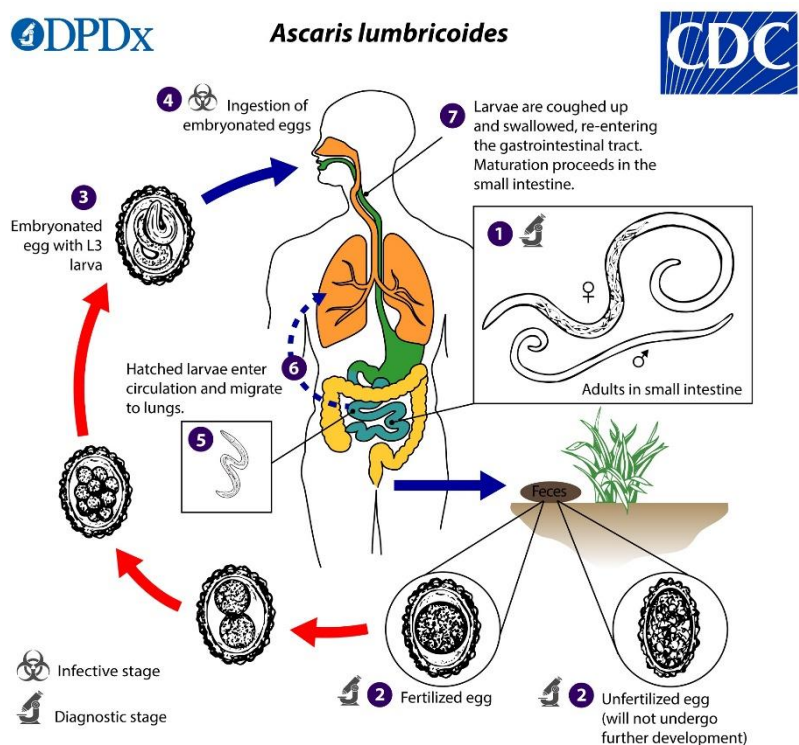
2.4 Ascaridíase

A transmissão dessa doença parasitária ocorre por meio da ingestão dos ovos de áscaris que são abundantes no solo, água e alimentos contaminados com os dejetos de indivíduos infectados, visto que esses ovos possuem grande capacidade de aderência a superfícies, não sendo facilmente removidos por lavagens. O tempo de contágio desse parasita vai ser no decorrer de todo o período que o indivíduo carregar o parasita e este estiver expelindo ovos pela matéria fecal. A sobrevivência média dos parasitas adultos é de 12 meses (BRASIL, 2010).

O ciclo biológico desse parasita é do tipo monoxênico (Figura 9). Os ovos eliminados nas fezes embrionam em torno de 15 dias em condições de temperatura, umidade e oxigênio adequadas. A primeira larva (L1) formada no interior do ovo é do tipo rabditoide. Após 1 semana, ainda dentro do ovo, essa larva sofre variação transformando-se em L2 e logo em seguida em larva filarióide (L3), forma infectante que é ingerida pelo hospedeiro. Após a ingestão, os ovos contendo a L3 atravessam o sistema digestivo e as larvas eclodem no intestino delgado, onde atravessam a parede intestinal na altura do ceco e atingem os vasos linfáticos e a veia mesentérica superior, chegando ao fígado entre 18 e 24 horas após a infecção. Em 2 a 3 dias

chegam ao átrio direito pela veia cava inferior e 4 a 5 dias chegam aos pulmões. Após 8 dias da infecção, as larvas transformam-se em L4, rompem os capilares e caem nos alvéolos, onde mudam para L5 e sobem pela árvore brônquica e traqueia, chegando à faringe, onde podem ser expelidas ou deglutidas, se deglutidas atravessam o estômago e se aderem ao intestino delgado, chegando a forma adulta entre 20 a 30 dias após a infecção (Figura 9). Em torno de 60 dias essas larvas alcançam a maturidade sexual, fazem a cópula e ovipostura, expulsando ovos pelos dejetos do hospedeiro (NEVES et al., 2016).

Figura 9 - Ciclo de vida do *Ascaris lumbricoides*



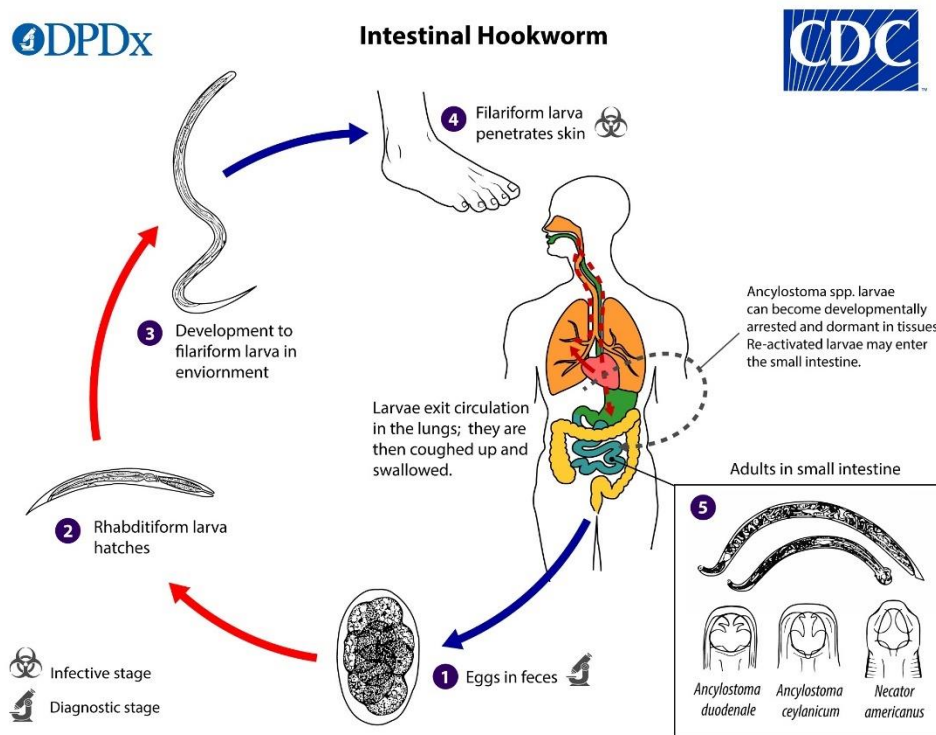
Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([2019]).

2.5 Ancilostomíase

O homem adquire a infecção pela penetração na pele ou pela ingestão da larva do terceiro estágio da espécie *A. duodenale*. A possibilidade de parasitismo após a ingestão por L3 de *N. americanus* é relatada pela invasão do epitélio bucal (BRYANT e HALLEM, 2018).

Os ancilostomatídeos apresentam ciclo biológico direto, sem a necessidade de hospedeiros intermediários (Figura 10). Os ovos liberados nas fezes do hospedeiro darão origem aos dois estágios larvais rhabditoide (L1 e L2) e, posteriormente, ocorrerá a muda para a forma infectante filarioide, que é a larva do terceiro estágio (L3). As L3, apesar de livre movimentação, já não se alimentam. As condições de oxigenação, temperatura e umidade do ambiente favorecem o desenvolvimento dos ovos até a formação das larvas do terceiro estágio (NEVES et al., 2016).

Figura 10 - Ciclo de vida do *Ancylostoma*



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([2019]).

Ao entrar em contato com o ser humano, as larvas são estimuladas e atraídas por sinais térmicos e químicos, como o soro do hospedeiro e os componentes do soro contendo cloreto de sódio, e continuam o seu desenvolvimento a partir da expressão gênica diferenciada que culmina na produção de produtos de secreção e excreção que junto com a

movimentação auxiliam na penetração de tecidos do hospedeiro (BRYANT e HALLEM, 2018).

Após o processo de penetração, as larvas migram pela corrente sanguínea ou linfática até alcançar os pulmões. Em seguida, atravessam os capilares do pulmão para a luz dos alvéolos pulmonares, onde ascendem para os bronquíolos, brônquios e traqueia, auxiliadas pela movimentação de cílios da árvore brônquica e pelo carreamento em muco e produtos de secreção do hospedeiro (RONQUILLO et al., 2019). Nos pulmões, estimuladas pela alta oxigenação, ocorre a mudança para o estágio de L4 que migram para a laringe onde serão expectoradas ou deglutidas. Neste caso, as larvas entram no trato gastrointestinal e migram até chegar no intestino delgado. No intestino delgado as larvas L4 mudam para as formas adultas jovens, que darão origem a vermes adultos sexualmente maduros. Após a reprodução sexuada entre casais, as fêmeas depositam ovos na luz intestinal que são liberados ao meio exterior juntos com as fezes (NEVES et al., 2016).

3 SINAIS E SINTOMAS

3.1 Amebíase

A maioria dos portadores de amebíase, cerca de 90%, são assintomáticos e não têm manifestações clínicas, apresentando, no entanto, cistos nas fezes. As formas sintomáticas incluem amebíase intestinal e extra-intestinal, podendo se apresentar isoladamente ou simultaneamente (KANTOR et al., 2018).

A amebíase intestinal manifesta-se pela forma diarreica, com duas a quatro evacuações por dia, com fezes moles ou pastosas, às vezes contendo muco, além de possível desconforto abdominal ou cólicas. Essa manifestação ocorre e volta a ocorrer após períodos de funcionamento normal do intestino. Há ainda a forma disentérica, que ocorre de modo agudo acompanhada de muco ou de sangue, cólicas intensas, tenesmo, náuseas, vômitos, podendo haver calafrio e febre, com oito a dez evacuações por dia, em média. Esse quadro pode se tornar severo, com inúmeras evacuações mucossanguinolentas, febre elevada e persistente,

prostração, dor abdominal e grave desidratação. Pode-se achar ainda hepatomegalia, abdome agudo, que pode ser devido à perfuração intestinal, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (sepse), hemorragias, colites pós-disentéricas, estenose, apendicite e ameboma (NEVES et al., 2016).

A amebíase extra-intestinal pode se manifestar em qualquer parte do corpo, sendo o fígado o local mais frequente. A principal manifestação extra-intestinal é o abscesso amebiano do fígado, geralmente no lobo hepático direito, tendo sintomas associados com piora progressiva, normalmente com disenteria, dor constante no quadrante superior direito do abdome, febre e hepatomegalia, além de anorexia e perda de peso. Em casos graves, o abscesso pode romper. Quando a superfície diafragmática do fígado é afetada, pode haver tosse, dor pleural do lado direito e derrame pleural subsequente. Vale ressaltar ainda que comumente o abscesso amebiano é único, mas múltiplos abscessos podem ocorrer (KANTOR et al., 2018; NEVES et al., 2016).

Os pulmões são o segundo órgão mais afetado na apresentação extra-intestinal, normalmente o lobo inferior ou médio direito do pulmão. Os pacientes apresentam febre, hemoptise, dor no quadrante superior direito, dor referida no ombro direito ou região intra-escapular, pus ou escarro característico "semelhante ao molho de anchova", com presença de bile nessas secreções em caso de origem hepática. Ainda podem se somar às manifestações abscessos pulmonares, fístula broncohepática e empiema (KANTOR et al., 2018).

3.2 Giardíase

O espectro clínico da giardíase é extenso, podendo variar desde quadros assintomáticos até infecções com diarreia autolimitante ou diarreia persistente (ANDRADE et al., 2010). Conforme observações clínicas, em 50% das pessoas a infecção é resolvida de forma espontânea, em 5 a 15% a infecção é assintomática e o indivíduo pode eliminar cistos nas fezes por até

6 meses e em uma parcela menor os indivíduos podem apresentar sintomas decorrentes de uma infecção aguda ou crônica (NEVES et al., 2016).

A forma aguda, principalmente em indivíduos não imunes, se caracteriza por diarreia do tipo aquosa, explosiva, odor fétido, acompanhada de distensão e dor abdominal que dura poucos dias (ANDRADE et al., 2010). Nas infecções crônicas, os sintomas podem persistir por muitos anos, com episódios de diarreia contínuos, intermitentes ou esporádicos. Em alguns casos, essa diarreia crônica pode ser acompanhada de esteatorreia, perda ponderal e má absorção intestinal. O protozoário pode causar má absorção de gorduras, açúcares e vitaminas A, D, E, K, B12, ferro, xilose e lactose. Manifestações cutâneas, alergias e urticárias podem também estar presentes em pacientes com giardíase (BRAZ et al., 2015).

3.3 Teníase

Os principais mecanismos de dano da *T. solium* ou da *T. saginata*, principalmente devido ao longo período que parasitam o homem, são toxi-alérgicos por substâncias excretadas, espoliativos pela fixação na mucosa podendo resultar em hemorragias e em destruição do epitélio, e irritativos produzindo inflamação celular com hipo ou hipersecreção de muco (SCORZA et al., 2015).

O acelerado crescimento do parasito requer um considerável suplemento nutricional, que leva a uma competição com o hospedeiro, desencadeando consequências maléficas para o ser humano. Tontura, astenia, apetite excessivo, náuseas, vômitos, alargamento do abdome, dores de vários graus de intensidade em diferentes regiões do abdome e perda de peso são alguns sintomas observados em decorrência da infecção (NEVES et al., 2016).

Obstrução intestinal provocada pelo estróbilo, ou ainda penetração da proglote no apêndice, apesar de raras, já foram relatadas em pacientes parasitados por *T. saginata* (NEVES et al., 2016). Ademais, a perfuração intestinal é uma complicação excepcional no curso de uma infestação por

T. saginata (SCORZA et al., 2015). Recentemente, já foi relatado colecistite acalculosa causada por *T. solium* (YU et al., 2019).

3.4 Ascaríase

A sintomatologia dessa doença relaciona-se diretamente à carga parasitária no hospedeiro. As infecções por *Ascaris Lumbricoides* podem ser assintomáticas (três a quatro vermes), de média intensidade (30 a 40 vermes), causando ação espoliadora, tóxica ou mecânica, e podem ser maciças (100 ou mais vermes) que potencialmente são causadoras de lesões hepáticas com pequenos focos hemorrágicos e de necrose que evoluem para fibrose.

Outro aspecto relevante é o grande consumo de proteínas, vitaminas, lipídios e carboidratos que podem acarretar, principalmente na infância, quadros de desnutrição (BRAZ et al., 2015). Ademais, outras manifestações podem ser observadas, como reação alérgica aos antígenos parasitários que podem acarretar edema ou urticária e lesões pulmonares que são provocadas pelas larvas do verme quando estes passam para os alvéolos, ocasionando pontos hemorrágicos. Conforme a quantidade de larvas presentes, pode ser determinado quadro pneumônico com febre, tosse, dispneia e eosinofilia. Na síndrome de Loeffler, quadro pulmonar mais grave, ocorre edema dos alvéolos com infiltrado parenquimatoso eosinofílico, manifestações alérgicas e quadro clínico-radiológico semelhante à pneumonia.

A complicação mais comum é o quadro de obstrução intestinal devido ao emaranhado de parasitas na luz do intestino. As principais características dessa obstrução são diarreia seguida de constipação, dor abdominal, vômitos e possível eliminação do parasita nas fezes ou pelo vômito. Esse quadro obstrutivo ou semi-obstrutivo pode levar ao óbito do indivíduo, principalmente em crianças desnutridas, sendo indicado o tratamento cirúrgico (ANDRADE et al., 2010). No caso desses pacientes com alta carga parasitária, os vermes podem deslocar-se do seu hábitat natural e atingir locais incomuns, como o apêndice cecal, causando apendicite

aguda; ducto colédoco, causando obstrução; ducto pancreático, causando pancreatite aguda; e migração para bocas e narinas. Além desses locais, já foram encontrados vermes adultos e formas lavares no ouvido médio e na tuba auditiva.

Nas crianças, é muito comum também o surgimento de uma alteração cutânea, que consiste em manchas circulares presentes no rosto, tronco e braços. Essas manchas são conhecidas popularmente como “pano” e são frequentemente relacionadas ao parasitismo pelo *Ascaris lumbricoides*, apesar de ainda não haver comprovação científica, visto que o parasita consome alta parcela de vitaminas A e C que podem resultar em despigmentações circunscritas (NEVES et al., 2016).

3.5 Ancilostomíase

A maioria dos pacientes infectados permanecem assintomáticos. Após a penetração da larva filarioide na pele, o primeiro sinal é o aparecimento imediato de erupções papulovesiculares pruriginosas eritematosas. A gravidade das erupções pode variar de acordo com a infecção primária ou reinfecção, desde o aparecimento de simples pápulas eritematosas até o surgimento de pápulas vesiculadas, com edema generalizado e inchaço de linfonodos locais.

Os sinais e sintomas sequenciais são decorrentes da migração larval inicial, geralmente a tosse, inflamação na garganta e febre, ou pela presença do parasita no pulmão. Durante a migração no trato respiratório, sinais e sintomas incluindo coriza, faringite, laringite, sensação de obstrução da garganta e dor ao falar e deglutir (NEVES et al., 2016).

Na migração do trato gastrointestinal, é relatada dor epigástrica relacionada com a presença das L3 e, em razão da presença e do desenvolvimento do verme adulto podem ocorrer diminuição do apetite, indigestão, cólicas, náuseas, vômitos, flatulência e diarreia e, em casos mais graves, ulceração intestinal. As espécies, ao se estabelecerem no intestino delgado, aderem à mucosa do intestino, promovendo laceração pelos aparatos bucais cortantes dos vermes adultos. Dessa forma, absorvem

sangue, causam erosões, úlceras e favorecem a perda crônica de sangue por secreção de enzimas hidrolíticas e agentes anticoagulantes, podendo resultar em anemia ferropriva e hipoalbuminemia. A anemia resultante pode ser leve, moderada ou grave, dependendo da carga parasitária (número de ovos eliminados por grama de fezes). No entanto, sangramento gastrointestinal manifesto é raro (RONQUILLO et al., 2019).

4 DIAGNÓSTICO

Os parasitas intestinais da infância, incluindo as doenças supracitadas como amebíase, ancilostomíase, ascariíase, giardíase e teníase, apresentam difícil diagnóstico clínico por apresentarem sintomatologia semelhante a diversas doenças intestinais, como também por normalmente serem assintomáticas. Muitas dessas parasitoses necessitam de diagnósticos laboratoriais para confirmar a presença da patologia (BRASIL, 2019).

O diagnóstico da amebíase só deverá ser considerado definitivo pelo encontro de parasitas nas fezes. O diagnóstico laboratorial é feito com fezes, soro e exsudatos, e tendo como intuito observar trofozoítos ou cistos. Sendo o de fezes o mais utilizado. A verificação do aspecto e da consistência das fezes é muito importante, principalmente se ela é disentérica e contém muco e sangue. Em fezes liquefeitas, o exame direto das fezes sem conservante é muito importante na distinção entre a disenteria amebiana e a bacilar, tem objetivo o encontro dos trofozoítos. Em fezes formadas, o diagnóstico é feito pelo encontro de cistos utilizando-se técnicas de concentração, como as técnicas de Faust e cols. e métodos de MIF e formol-éter (NEVES et al., 2016).

Além disso, nos países em desenvolvimento, o diagnóstico da amebíase é tradicionalmente baseado na identificação de cistos quadrinucleados maduros com o exame de montagem úmida de amostra de fezes. Embora este seja considerado o teste padrão ouro, a observação microscópica tem desvantagens críticas, incluindo a baixa sensibilidade (aproximadamente 60%) e a incapacidade de distinguir *E. histolytica* patogênica da morfologicamente idêntica (CARRERO et al., 2020). Referente

ao diagnóstico diferencial entre *E. histolytica* e *E. dispar*, o teste molecular PCR é utilizado e apresenta alta sensibilidade e especificidade (CHIHU et al., 2019).

Na amebíase hepática, pode-se fazer o diagnóstico usando o raio X, cintilografia, ultrassonografia e tomografia computadorizada, que mostram a localização, o número e a evolução do abscesso hepático (NEVES et al., 2016). Ademais, a amebíase hepática pode ser confirmada com sorologia, mas sua positividade pode ser retardada e, na maioria das vezes, a aspiração do abscesso é necessária para descartar um abscesso piogênico (BILLET et al., 2019). Os métodos sorológicos são considerados padrão ouro para diagnóstico de abscesso hepático amebiano, sendo eles: ELISA, imunofluorescência indireta, bem como imunodifusão em gel de ágar e o radioimunoensaio (CARRERO et al., 2020).

A sintomatologia mais indicativa de giardíase é diarreia com esteatorreia, irritabilidade, insônia, náuseas e vômitos, perda de apetite (acompanhada ou não de emagrecimento) e dor abdominal (NEVES et al., 2016). Até o presente, o diagnóstico laboratorial das infecções por *Giardia* é feito tradicionalmente pelo exame microscópico de fezes e baseia-se na identificação das formas evolutivas do parasito (trofozoítos e/ou cistos). É necessário analisar o aspecto das fezes e a consistência, pois em fezes diarreicas há prevalência de trofozoítos, enquanto em fezes formadas os cistos e realizar a coleta de forma adequada. Identificação de cistos ou trofozoítos, no exame direto de fezes, pelo método de Faust ou a identificação de trofozoítos no fluido duodenal, obtido através de aspiração. São necessárias, pelo menos, três amostras de fezes para obter uma boa sensibilidade. A detecção de antígenos pode ser realizada pelo ELISA, com confirmação diagnóstica. Em raras ocasiões, poderá ser realizada biópsia duodenal, com identificação de trofozoítos (BRASIL, 2010).

O diagnóstico laboratorial da teníase é feito pela pesquisa de proglotes, e mais raramente, de ovos de tênia nas fezes pelos métodos rotineiros ou pelo método da fita adesiva (método de Graham). Para as duas espécies, o diagnóstico é genérico, pois os ovos microscopicamente são

iguais. Para diagnóstico específico, é necessária a utilização da tamisação de todo o bolo fecal, recolher as proglotes existentes e identificá-las pela morfologia da ramificação uterina. Além disso, atualmente se usam o teste imunológico ELISA e a reação em cadeia da polimerase (PCR), considerados testes sensíveis (NEVES et al., 2016).

O diagnóstico da ancilostomíase é baseado na anamnese associada aos sintomas cutâneos, pulmonares e intestinais, acompanhado ou não de anemia microcítica hipocrômica e eosinofilia, bem como na identificação de ovos nas fezes dos pacientes (RONQUILLO et al., 2019). Métodos imunológicos (ELISA, hemalutinação, reação de fixação de complemento) apresentam eficácia no diagnóstico de ancilostomíase, porém limitada ao não distinguir infecção passada do presente. Além disso, o diagnóstico diferencial para determinar a infecção por *N. americanus* ou *Ancylostoma* sp. pode ser realizado pela coprocultura (método de Harada e Mori) (NEVES et al., 2016).

Espécies de helmintos transmitidos pelo solo, incluindo a *Ascaris lumbricoides* e o ancilóstomo (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*), tradicionalmente, possuem o diagnóstico realizado pela identificação de ovos nas fezes através de exames coproparasitológicos. O método de Kato, modificado por Katz, recomendado pela Organização Mundial de Saúde para inquéritos epidemiológicos, consiste em uma técnica que permite a quantificação de ovos e conseqüentemente estima o grau de parasitismo dos portadores, demonstrando maior rigor no controle de cura.

Recentemente, a utilização da PCR em tempo real multiparalelo no diagnóstico possibilita a detecção de amostras positivas, sem a presença obrigatória de ovos de helmintos transmitidos pelo solo intactos nas amostras de fezes. Além de ser um método diagnóstico de base molecular altamente sensível e específico, permite a determinação precisa da prevalência desses parasitas mesmo em áreas com intensidade de transmissão potencialmente muito baixa (HASEGAWA et al., 2020).

5 TERAPÊUTICA

O tratamento ideal das parasitoses intestinais seria um fármaco de amplo espectro, devido à comodidade de uso de uma única droga. Contudo, não há medicamento único que seja eficaz para todas as enteroparasitoses mais prevalentes na infância, assim como não há significativa facilidade no diagnóstico específico dessas parasitoses, sendo necessário, muitas vezes, o emprego de mais de uma droga antiparasitária (ANDRADE et al., 2010).

Atualmente, as principais drogas empregadas no tratamento de portadores da giardíase são os compostos derivados dos 5-nitroimidazóis (metronidazol, tinidazol, omidazol, secnidazol), dos nitrofuranos (furazolidona), dos corantes de acridina, dos benzimidazóis (albendazol) e, mais recentemente, dos 5-nitrotiazóis (nitazoxanida) (BRAZ et al., 2015). Dentre essas drogas, o metronidazol tem sido o medicamento de escolha, eliminando a infecção em 80 a 95% dos casos. Para crianças, a dose recomendada é de 15 a 20 mg/kg de 7 a 10 dias consecutivos, via oral, e para adultos é de 250 mg, duas vezes ao dia durante 5 dias. Contudo, apesar da eficiência comprovada e da ampla utilização, o tratamento com o metronidazol apresenta muitos efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, vertigens, gosto metálico desagradável ao paladar, glossite, dores de cabeça, urticária e pancreatites ocasionais e, em alguns pacientes, complicações como toxicidade para o sistema nervoso central (NEVES et al., 2016). Ademais, uma taxa de resistência clínica em torno de 20% foi observada com o uso de metronidazol e taxas de recorrência de cerca de 90%. Como alternativa a essa droga, o albendazol pode ser utilizado para a terapêutica da giardíase (ANDRADE et al., 2010).

Os fármacos utilizados no tratamento da amebíase se dividem basicamente em duas classes: os amebicidas que atuam diretamente na luz intestinal e os amebicidas tissulares (BRAZ et al., 2015). Os medicamentos de ação direta e por contato sobre o protozoário são os derivados da quinoleína, e os antibióticos paramomicina e eritromicina; são também utilizados os medicamentos de síntese, como teclosan e etofamida. Já os

amebicidas tissulares, que atuam na submucosa do intestino e do fígado, são os compostos de cloridrato de emetina e cloridrato de diidroemetina, fármacos muito tóxicos, e a cloroquina, medicamento que só atua no fígado (NEVES et al., 2016). Existem medicamentos que atuam tanto na luz intestinal como nos tecidos, os quais são os derivados imidazólicos que são os mais efetivos e usados: metronidazol, omidazol, secnidazol e tinidazol. O metronidazol constitui o fármaco de escolha para o tratamento tanto da amebíase intestinal quanto da hepática (BRAZ et al., 2015).

Paralelo a isso, os principais fármacos utilizados no tratamento dos nematódeos intestinais, tais como *Ascaris lumbricoides* e ancilostomídeos são os benzimidazóis, drogas de amplo espectro, como o albendazol, o mebendazol e o tiabendazol. Essa classe de fármacos são agentes seletivos para β -tubulina dos helmintos e conferem uma ação seletiva do fármaco à proteína do parasito. O tiabendazol é pouco utilizado na clínica devido a sua alta toxicidade, provocando náuseas, vômitos e anorexia em doses terapêuticas (BRAZ et al., 2015).

O mebendazol e o albendazol são medicamentos mais tolerados, de amplo espectro, com pouca absorção e as suas ações ocorrem diretamente no trato gastrointestinal. O mebendazol tem atividade ovicida, porém não é larvicida, já o albendazol possui ação vermicida, larvicida e ovicida. Os efeitos colaterais são poucos frequentes nessas drogas, podendo apresentar tonturas, náuseas, vômitos e dores abdominais (ANDRADE et al., 2010). Portanto, o tratamento com anti-helmínticos é considerado um processo simples e pode ser realizado com uma dose única de fármacos à base de benzimidazóis, independente do peso e da idade do paciente (400 mg de albendazol ou 500 mg de mebendazol) (NEVES et al., 2016).

O flubendazol é uma droga com eficácia igual ou superior ao mebendazol e mais segura, pois tem menor absorção oral, podendo ser usado no mesmo esquema terapêutico. A Organização Mundial de Saúde (OMS), contudo, não recomenda a utilização desses fármacos antes dos 12 meses por ausência de estudos que comprovem a segurança desses fármacos antes dessa idade (FERNANDES et al., 2011).

Na teníase, os fármacos mais recomendados para o seu tratamento são o praziquantel, na dose cinco a 10 mg/kg em dose única e a niclosamida, fármaco que promove a imobilização do verme, facilitando a sua eliminação nas fezes, devendo ser administrada na dose única de 2 g (ANDRADE et al., 2010). Os efeitos colaterais provocados por essas substâncias são: cefaleia, dor de estômago, náuseas e tonturas, porém de pouca duração. Em relação à terapêutica da neurocisticercose, o praziquantel e o albendazol têm sido considerados eficazes, sendo observado na maioria dos estudos que o albendazol é mais eficiente na redução do número de cisticercos, com menor probabilidade de reações adversas e com melhor evolução clínica. O principal objetivo do tratamento farmacológico é a destruição simultânea de múltiplos cisticercos, evitando eventuais processos inflamatórios decorrentes da degeneração dos cisticercos (NEVES et al., 2016).

A maioria dos indivíduos com neurocisticercose, cerca de 62%, apresentam crises epiléticas secundárias ao parasitismo do Sistema Nervoso Central, sendo necessária a administração de anticonvulsivantes (BRASIL,2010). No tocante ao tratamento cirúrgico, atualmente, ele é restrito à interposição de derivação do liquor na hidrocefalia secundária à neurocisticercose e aos casos isolados de remoção de cistos em topografia intraventricular ou no espaço subaracnóideo. Nos casos de cistos gigantes e na cisticercose no canal medular devem ser também tratados preferencialmente mediante remoção cirúrgica (NEVES et al., 2016).

Dessa forma, as opções terapêuticas são variadas na maior parte das patologias, sendo os derivados benzimidazóis (mebendazol e albendazol) os fármacos mais adequados para utilizar como terapêutica empírica, visto que é ativo contra o maior número de parasitas intestinais frequentes na infância e pela comodidade na sua administração. Diante disso, podemos recomendar o uso desses medicamentos no tratamento das enteroparasitoses a partir dos 12 meses, sempre ponderando os riscos e benefícios antes do início da terapêutica (FERNANDES et al., 2011).

6 PROFILAXIA

Visto que a infecção por amebíase, giardíase, ascaridíase e cisticercose se dá por via fecal-oral, a principal forma de profilaxia é a higiene pessoal, a limpeza correta de frutas e verduras, o uso de água tratada, filtrada e potável para consumo, o cuidado com o contato de animais domésticos e ambientes externos, como parques, além de um saneamento básico e esgoto presente (BRASIL, 2010; NEVES et al., 2016). Além disso, vacinas contra a amebíase estão sendo estudadas, mas ainda não foi alcançada a indução de memória de longo prazo (KANTOR et al., 2018).

A teníase pode ser evitada basicamente pelo consumo de carne suína ou bovina bem cozidas, em temperaturas iguais ou maiores que 63 °C, e atentamente fiscalizadas, além de medidas de higiene pessoal para prevenir o desenvolvimento de cisticercose (MSD, 2018; ROSSI et al., 2014). Ressalta-se que na indicação de profilaxia da ascaridíase recomenda-se evitar o contato direto com o solo, principalmente em áreas endêmicas, além da necessária presença de esgotos para manejo adequado dos dejetos. Ademais, é indicado o exame periódico de animais domésticos para tratar os infectados (MSD, 2017).

REFERÊNCIAS

ANDRADE, E. C. et al. Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Revista de APS**, Juiz de Fora, v. 13, n. 2, p. 231-240, 2010.

BILLET, A. C. et al. An underestimated sexually transmitted infection: amoebiasis. **Bmj Case Reports**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 1-3, 2019. BMJ. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-228942>. Acesso em: 06 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 2010. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitari_a_guia_bolso.pdf. Acesso em: 06 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). **Doenças Tropicais Negligenciadas: uma agenda inacabada**. 2019. Disponível em:

http://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/PJSSaudeAmanha_Texto0035_V03.pdf. Acesso em: 17 ago. 2020.

BRAZ, A. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre diagnóstico e tratamento das parasitoses intestinais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.L.], v. 55, n. 4, p. 368-380, 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.010>.

BRYANT, A. S.; HALLEM, E. A. Terror in the dirt: sensory determinants of host seeking in soil-transmitted mammalian-parasitic nematodes. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 496-510, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpddr.2018.10.008>.

CARRERO, J. C. et al. Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries. **International Journal of Medical Microbiology**, [S.L.], v. 310, n. 1, p. 1-15, 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.151358>. Acesso em: 17 ago. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Amebíase**. [2019?]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/amebiasis/>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Biologia**. [2013?]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/taeniasis/biology.html>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Giardíase**. [2017?]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/giardiasis/>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Parasitas - Ancilóstomo**. [20--?]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/hookworm/>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Parasitas - Cisticercose**. [20--?]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/index.html>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Parasitas - Ascaríase** [2019?]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CHIHAI, A. et al. Development and evaluation of molecular tools for detecting and differentiating intestinal amoebae in healthy individuals. **Parasitology**,

[S.L.], v.146, n. 6, p.821-827, 2019. Cambridge University Press (CUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/s0031182018002196>. Acesso em: 17 ago. 2020.

COSTA, J. O. et al. Prevalence of Entamoeba histolytica and other enteral parasitic diseases in the metropolitan region of Belo Horizonte, Brazil. A cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, [S.L.], v. 136, n. 4, p. 319-323, 2018. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0036170418>. Acesso em: 17 ago. 2020.

FANDOM. **Giardíase - Giardia**. [20--]. Disponível em: https://aia1317.fandom.com/pt-br/wiki/Giard%C3%ADase_-_Giardia. Acesso em: 04 nov. 2020.

FERNANDES, S. et al. Protocolo de parasitoses intestinais. **Acta Pediátrica Portuguesa**, Lisboa, v. 43, n. 1, p. 35-41, 2011.

HASEGAWA, M. et al. What does soil-transmitted helminth elimination look like? Results from a targeted molecular detection survey in Japan. **Parasites & Vectors**, [S.L.], v. 13, n. 1, 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-019-3875-z>. Acesso em: 17 ago. 2020.

KANTOR, M. et al. Entamoeba Histolytica: updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [S.L.], v. 2018, p. 1-6, 2018. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/4601420>. Acesso em: 17 ago. 2020.

MSD. MANUAL MSD (Versão para Profissionais de Saúde): infecção por ancilostomídeos. **Infecção por ancilostomídeos**. 2017. Por Richard D. Pearson, MD, University of Virginia School of Medicine. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infeciosas/nemat%C3%B3deos-vermes-filiformes/infec%C3%A7%C3%A3o-por-ancilostom%C3%ADdeos?query=ancilostom%C3%ADase>. Acesso em: 20 ago. 2020

MSD. MANUAL MSD (Versão para Profissionais de Saúde): infecção por taenia solium (tênia da carne de porco) e cisticercose. **Infecção por Taenia solium (tênia da carne de porco) e cisticercose**. 2018. Por Richard D. Pearson, MD, University of Virginia School of Medicine. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infeciosas/cest%C3%B3deos-vermes-em-fita/infec%C3%A7%C3%A3o-por-taenia-solium-t%C3%AAnia-da-carne-de-porco-e-cisticercose?query=ten%C3%ADase>. Acesso em: 20 ago. 2020.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia humana**. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016. 616 p.

NUNES, M. O.; ROCHA, T. J. M. Fatores condicionantes para a ocorrência de parasitoses entéricas de adolescentes. **Journal of Health & Biological Sciences**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 265, 2019. Instituto para o Desenvolvimento da Educação. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v7i3.2244.p265-270.2019>. Acesso em: 20 ago. 2020.

RONQUILLO, A. C. et al. Ancylostoma duodenale as a cause of upper gastrointestinal bleeding: a case report. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 471-473, 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2019.09.002>. Acesso em: 20 ago. 2020.

ROSSI, G. A. M. et al. Zoonoses parasitárias veiculadas por alimentos de origem animal: revisão sobre a situação no Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, [S.L.], v. 81, n. 3, p. 290-298, 2014. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1808-1657000742012>. Acesso em: 20 ago. 2020.

SCORZA, M. V. et al. Perforación duodenal asociada a infestación por tenia saginata. **Cirugía Española**, [S.L.], v. 93, n. 7, 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.07.007>. Acesso em: 20 ago. 2020.

YU, H. et al. Biliary Taeniasis with Cholecystitis: an unusual case of taenia solium infection with a literature review. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 100, n. 1, p. 135-139, 2019. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.18-0633>. Acesso em: 20 ago. 2020.

03

LEISHMANIOSE
AMERICANA

INTRODUÇÃO

No século XIX, o homem já tinha conhecimento das leishmanioses como entidades causadoras de afecções dermatológicas que se assemelhavam, lesões mucosas graves e ulcerações cutâneas. No Brasil, a doença foi descrita pela primeira vez por Cerqueira em 1855, um caso de leishmaniose cutânea que ele chamou de "botão de biska". Posteriormente, Gaspar Vianna, em 1911, identificou pela primeira vez o agente etiológico que causa, a conhecida na época, "úlceras de bauru", o *Leishmania braziliensis* (CIMERMAN, 2003).

Cerca de 70 espécies de mamíferos, incluindo os humanos, são considerados hospedeiros vertebrados de diferentes espécies de *Leishmania* em todo o mundo, sendo alguns deles reservatórios do parasito na natureza. O gênero *Leishmania* pertence à família *Trypanosomatidae* e agrupa espécies de protozoários digenéticos (heteroxenos), encontradas nas formas promastigota e paramastigota flageladas, livres ou aderidas ao trato digestivo dos hospedeiros invertebrados, e amastigota, sem flagelo livre, parasita intracelular obrigatório de células do sistema mononuclear fagocitário dos hospedeiros vertebrados (NEVES et al., 2016).

O gênero *Leishmania* pode causar dois acometimentos de repercussão na espécie humana, a Leishmaniose Tegumentar Americana, que pode ser chamada de úlcera de Bauru, nariz de tapir e botão do Oriente, que é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoário, de transmissão vetorial, que acomete pele e mucosas; e a Leishmaniose Visceral, também chamada de Calazar, esplenomegalia tropical e febre Dundun, que é uma doença crônica e sistêmica, que, quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos (BRASIL, 2019).

A transmissão do parasito ocorre por meio de um mecanismo complexo no momento da hematofagia do inseto infectado (NEVES, 2016). No tocante à metodologia proposta para a vigilância e adoção de medidas contra as formas de leishmaniose, propõe-se que as ações estejam voltadas para o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos detectados,

além de estratégias de controle flexíveis, distintas e adequadas a cada padrão de transmissão (BRASIL, 2017).

1 ETIOLOGIA

A *Leishmania* é um protozoário pertencente à família Trypanosomatidae, parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com duas formas principais: uma flagelada ou promastigota (Figuras 1), encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, e outra aflagelada ou amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados (BRASIL, 2017).

Figura 1 - *Leishmania* sp em forma promastigota

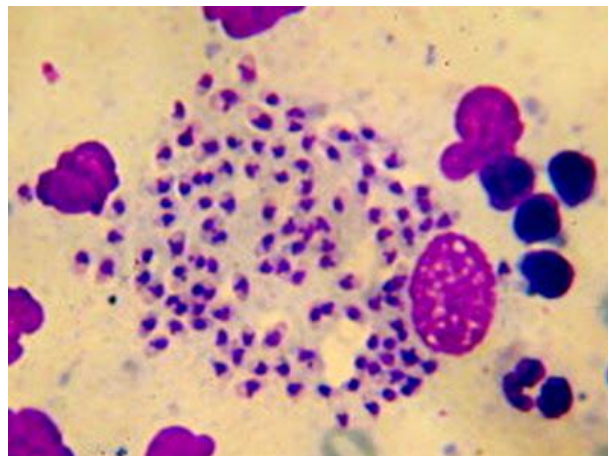


Fonte: <http://www.vet.uga.edu/vpp/archives?NSEP/Brazil2002/leishmania/Port/Leish03.html>

As formas promastigotas são alongadas em cuja região anterior emerge um flagelo livre. No citoplasma observam-se granulações azurófilas e pequenos vacúolos. O núcleo assemelha-se ao existente na forma amastigota e está localizado na porção média do corpo; o cinetoplasto situa-se na região anterior, podendo variar sua posição. O tamanho das formas promastigotas é variável, mesmo dentro de uma mesma espécie, seja no tubo digestivo do inseto vetor ou em cultura, medindo entre 16 e 40 (comprimento) x 1,5 e 3 μm (largura), incluindo o flagelo que frequentemente é maior que o corpo (NEVES et al., 2016).

As formas amastigotas apresentam-se tipicamente, ovoides ou esféricas. Distingue-se a membrana citoplasmática, o citoplasma que se cora de azul-pálido pelos corantes derivados de Romanovsky (Giemsa ou Leishman) onde podem encontrar vacúolos, um único núcleo que se apresenta esférico ou ovoide disposto em geral em um dos lados da célula. O núcleo se cora de vermelho-púrpura, e o cinetoplasto em forma de um bastão pequeno, situado na maioria das vezes próximo do núcleo, também corado de vermelho-púrpura. Não há flagelo livre, mas apenas um rudimento que está presente na bolsa flagelar, uma pequena invaginação da superfície do parasito. O tamanho varia de acordo com a espécie, medindo entre 1,5 e 3 x 3 e 6,5 pm (Figura 2).

Figura 2 - Formas amastigotas de *Leishmania chagasi* no interior de macrófago. Aspirado de linfonodo poplíteo. Coloração de Panótico. Objetiva 100x



Fonte: Patologia Clínica Veterinária (2011).

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença causada por diferentes espécies de parasitos do gênero *Leishmania*, pertencentes aos subgêneros *Viannia* e *Leishmania*. Este é um protozoário digenético que tem seu ciclo biológico realizado em dois hospedeiros, um vertebrado e um invertebrado (ciclo heteroxeno). Atualmente, são conhecidas várias espécies de *Leishmania* que causam a leishmaniose tegumentar e um

elevado número de amostras deste parasito ainda não estão caracterizadas (NEVES et al., 2016).

Os agentes da leishmaniose tegumentar em humanos, particularmente as que ocorrem no Brasil, são: *Leishmania (Viannia) braziliensis*; *Leishmania (Viannia) guyanensis*; *Leishmania (Viannia) lainsoni*; *Leishmania (Viannia) shawi*; *Leishmania (Viannia) naiffi*; *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Por outro lado, a leishmaniose visceral é causada, em todo o mundo, por parasitos do complexo *Leishmania donovani*, o qual reúne duas espécies: *Leishmania (Leishmania) donovani* e *Leishmania (Leishmania) infantum* (Quadro 1).

Quadro 1- Espécies de leishmania e características mais comuns

ESPÉCIES	CARACTERÍSTICAS
<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	Causa a chamada úlcera de Bauru Ferida seca, brava e boubá Lesões primárias únicas e com grande dimensão em forma de cratera Responsável pela forma cutânea mais destrutiva da doença
<i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	Lesões ulcerosas simples e limitadas Presença de numerosos parasitas Não é parasita comum no homem
<i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	Causa a chamada pian bois Úlcera única do tipo "cratera de lua" Presença de metástases linfáticas pelo corpo dando origem a úlceras por todo o corpo Linfagite e linfadenopatia são comuns
<i>Leishmania (Viannia) lainsoni</i>	Espécie nova isolada Úlcera cutânea única Não há evidências de acometimento nasofaríngeo

Fonte: NEVES et al. (2016).

2 EPIDEMIOLOGIA

2.1 Leishmaniose Tegumentar Americana

A transmissão ocorre pela picada de insetos hematófagos pertencentes ao gênero *Lutzomyia* (Figura 3), conhecidos no Brasil por birigui, mosquito-palha, cangalhinha e tatuquira, entre outros. Ao exercer o

hematofagismo, a fêmea do flebotomíneo corta com suas mandíbulas o tecido subcutâneo logo abaixo da epiderme, formando sob este um afluxo de sangue, onde são depositadas as formas promastigotas metacíclicas provenientes da região anterior do trato digestório do inseto. Não há transmissão de pessoa a pessoa (NEVES et al., 2016).

Figura 3 - *Lutzomyia* sp



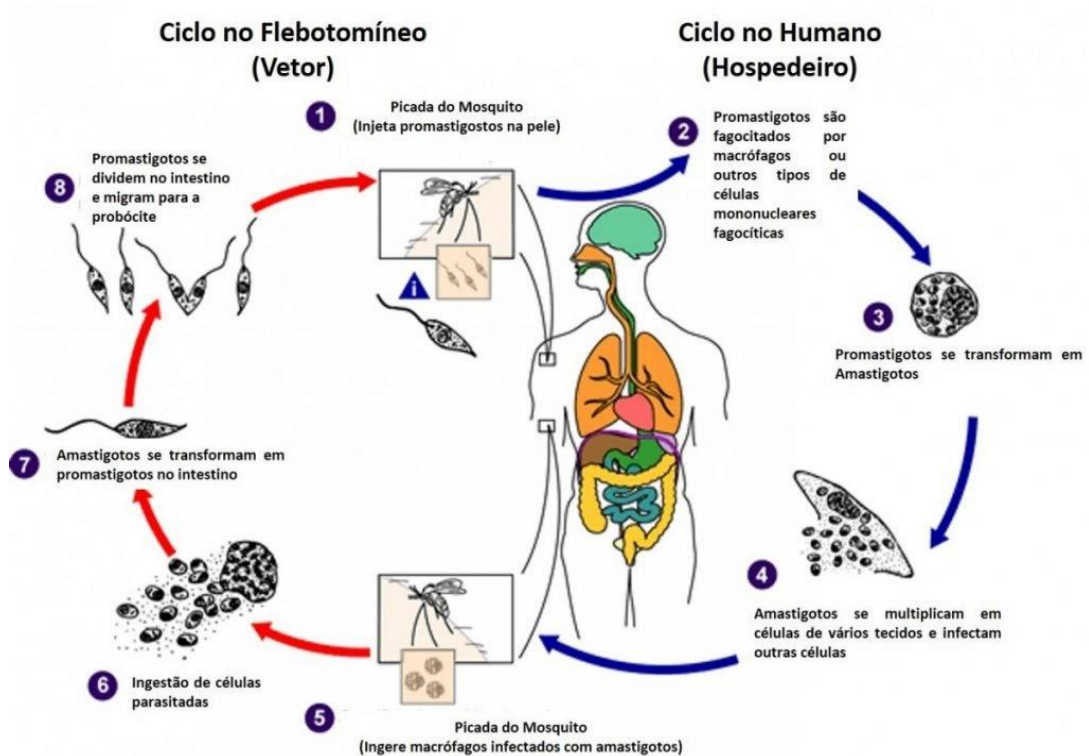
Fonte: <https://lookfordiagnosis.com/meshinfo.php?term=psychodidae&lang=1>

2.2 Leishmaniose Visceral

No Brasil, a forma de transmissão é através da picada dos vetores, *Lutzomyia longipalpis* ou *L. cruzi*, infectados pela *Leishmania (L.) chagasi*. Não ocorre transmissão direta da LV de pessoa a pessoa. A transmissão ocorre enquanto houver o parasitismo na pele ou no sangue periférico do hospedeiro (BRASIL, 2014).

As formas promastigotas metacíclicas, movimentando-se livremente na probólide do vetor, são inoculadas no hospedeiro vertebrado durante o repasto sanguíneo (Figura 4). Em decorrência do intenso parasitismo, da secreção de proteofosfoglicanos pelas promastigotas, e de enzimas produzidas pelos parasitos no intestino anterior do inseto, podem ocorrer bloqueio e lesão da válvula do estomodeu, provocando a regurgitação das promastigotas para a derme do hospedeiro vertebrado no momento da alimentação do flebotomíneo (NEVES et al., 2016).

Figura 4 - Ciclo biológico da Leishmaniose



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention ([2017]).

Alguns autores admitem a hipótese da transmissão entre a população canina através da ingestão de carrapatos infectados e mesmo através de mordeduras, cópula, ingestão de vísceras contaminadas, porém não existem evidências sobre a importância epidemiológica destes mecanismos de transmissão para humanos ou na manutenção da enzootia.

Estudos publicados pela Organização Mundial da Saúde – OMS reportam que cerca de 80% dos casos de leishmaniose visceral, em portadores de HIV na Europa entre 1997 e 1999, ocorreram em usuários de droga injetável. Esta forma de transmissão é preocupante se considerarmos a ampla distribuição dos usuários de drogas em todos os continentes. Pelo menos para a população portadora de HIV, este mecanismo é importante do ponto de vista epidemiológico.

Quanto à taxa de transmissão por transfusão sanguínea há uma dificuldade para ser estabelecida, provavelmente devido ao fato de a maior

parte dos casos ocorrerem em áreas endêmicas para a doença, onde a comprovação da transmissão exclusiva por transfusão é extremamente difícil de obter. A OMS relata que 6% dos casos de coinfeção HIV/*Leishmania infantum* na Espanha foram adquiridos através da transfusão de sangue ou de seus derivados. Este processo de transmissão requer que o parasito esteja presente no sangue periférico do doador, e sobreviva ao processo de estocagem no banco de sangue. A legislação brasileira de hemoterapia ainda não estabelece como rotina nos bancos de sangue a avaliação sorológica para *Leishmania*, no entanto, ela classifica como doadores inaptos permanentes os indivíduos com histórico de leishmaniose visceral (NEVES et al., 2016).

3 SINAIS E SINTOMAS

3.1 Leishmaniose Tegumentar Americana

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) apresenta um espectro amplo de manifestações clínicas a depender da região, espécies de leishmania, dos aspectos socioeconômicos, imunidade dos pacientes e incidência de vetores no local. Essas variações, possibilitam a ocorrência de infecções autorresolutivas, destrutivas, desfigurantes, inaparentes e locais (VERONESI, 2015; NEVES et al., 2016; REY, 2008).

A manifestação da doença depende da resposta imunológica do hospedeiro e da espécie de *Leishmania* infectante, podendo a lesão característica ficar restrita ao local em questão ou atingir outros locais da pele e as mucosas da laringe, orofaringe e do nariz (VERONESI, 2015). Os locais da superfície corporal mais expostos serão majoritariamente acometidos pela picada do mosquito, como: membros inferiores, membros superiores, cabeça e tórax (REY, 2008). Apesar da diversidade de apresentações clínicas, algumas são gerais nas lesões iniciais após a picada e inoculação do parasita pelo flebotomíneo (Quadro 1). Alguns autores consideram que o período de incubação da forma promastigota do parasita é entre 2 semanas e 3 meses até o surgimento da lesão inicial, podendo

ocorrer em dias ou se prolongar por mais de um ano (VERONESI, 2015; NEVES et al., 2016; REY, 2008).

Quadro 1 - Principais características da Leishmaniose Tegumentar no Brasil

FORMA CLÍNICA	ESPÉCIES	LOCALIZAÇÃO	TESTE DE MONTENEGRO
Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> <i>Leishmania (Viannia) lainsoni</i>	Infecção na derme Epiderme ulcerada Lesões verrucosas Contorno circular Pode haver cura espontânea Observada na maioria dos casos Localizada ou disseminada	Positivo
Leishmaniose mucocutânea	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	Infecção na derme Úlceras Lesões metastáticas Acometimento da mucosa Obstrução nasal Supressão da cartilagem Evolução arrastada	Positivo
Leishmaniose cutânea difusa	<i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	Chamada de leishamiasis Alastra-se por todo o corpo Não há tratamento eficaz	Negativo

Fonte: NEVES et al. (2016); VERONESI (2015); CIMERMAM (2003); REY (2008); BRASIL (2006).

As lesões iniciais são marcadas por infiltrações localizadas com predomínio de linfócitos e macrófagos na superfície e grande concentração de parasitas com posterior surgimento do "histiosarcoma", um nódulo dérmico, desenvolvendo-se em uma úlcera leishmaniótica. Nesse contexto, a ulceração crônica, indolor, com contornos regulares, pouco exsudativa, febre, mal-estar, anemia moderada são sintomas gerais que acompanham o quadro (NEVES et al., 2016; REY, 2008). Um elemento importante deve ser considerado ao tratar dessa patologia é o caráter excludente e o estigma que carrega consigo. Grande parte dos pacientes apresenta aspecto multilado, odor pútrido e aparência de difícil correção cirúrgica, acarretando danos à saúde mental, às relações interpessoais e ao convívio social (REY, 2008; VERONESI, 2015).

3.1.1 Leishmaniose Cutânea

A leishmaniose cutânea é a forma clínica mais frequente nos pacientes. A forma mais comum é a cutânea localizada, a qual apresenta lesões mais simples, podendo essas serem únicas ou múltiplas (Tabela 1). Ainda pode ser classificada como cutânea disseminada, menos frequente. Apresentam características de fácil reconhecimento como a ulceração característica podendo evoluir para formas vegetantes e verrucosas (VERONESI, 2015; NEVES et al., 2016; REY, 2008).

Tabela 1 - Principais características da leishmaniose cutânea

LEISHMANIOSE CUTÂNEA LOCALIZADA	LEISHMANIOSE CUTÂNEA DISSEMINADA
Período de incubação de 2 a 8 meses	Disseminação nos primeiros 3 meses
Úlcera evolui entre 3 ou 4 meses	Lesões na face e nos membros superiores
Tendência de cura espontânea de 3 a 6 anos	Forma aparentemente anérgica
Comum linfagite e linfadenite	Necessidade de esquemas terapêuticos mais intensivos e prolongados
Lesão com contorno circular, borda elevada	Pode acontecer a área genital, assemelhando-se ao cancro e a sífilis
Pouco exsudativo ou seco, sem tendência a sangramento espontâneo e pode estar coberta de crosta	Lesões papulares e tuberosas
Coloração vermelha e amarelada	Poucas lesões ulceradas
Pacientes queixam-se de ardência e pontadas	Iniciam com máculas e progridem para lesões nodulares
Não há sinais de flogose	Extensas lesões infiltrativas na derme
Tamanho variado	Lesões acneiformes

Fonte: NEVES et al. (2016); VERONESI (2015); CIMERMAN (2003).

Quanto à leishmaniose cutânea localizada, tem-se um aspecto importante que deve ser ressaltado, essa forma pode surgir em pessoas imunocompetentes se restringindo ao local da picada do flebotomíneo, mostrando uma resposta positiva no teste de Montenegro (Figura 5). Além

disso, é comum que haja a colonização por fungos e bactérias o que acentua a dor (VERONESI, 2015; NEVES et al., 2016; REY, 2008).

Figura 5 - Leishmaniose cutânea localizada com lesões exulceradas, múltiplas, base eritematosa infiltrada, recobertas por crostas



Fonte: Brasil (2006).

A leishmaniose cutânea disseminada apresenta-se a partir de um erro na resposta imune, uma inadequação, acometendo apenas 2% dos infectados por espécies do subgênero *Viania* (Figura 8). Nesse sentido, ocorre proliferação sanguínea e lesões distintas, variadas e distantes do local da picada (VERONESI, 2015; NEVES et al., 2016; REY, 2008; BRASIL, 2006).

3.1.2 Leishmaniose Mucocutânea

A forma clínica mucosa da leishmaniose é de manifestação tardia, alguns autores consideram que o aparecimento dessa doença aconteça 5 anos após o aparecimento das lesões iniciais e a sua consequente involução, podendo aparecer, também, num intervalo de décadas.

Sabe-se que há um risco, de 3% a 5% ou 8%, de desenvolvimento dessa forma clínica em pacientes que não realizaram o tratamento adequado. Sendo uma moléstia que acomete a mucosa, sua progressão pode ser imperceptível, tendo em vista que a localização da lesão primária pode estar no sítio nasal, ou seja, não há aparecimento de lesão externa. Além

disso, a LMC é resultante de metástases da lesão inicial não tratada, acometendo principalmente a orofaringe e a região nasal (Figura 6).

Figura 6 - Lesões com ulceração e destruição do septo cartilaginoso e do lábio superior



Fonte: Brasil (2006).

Há variações quanto à evolução da patologia, uma vez que a extensão das lesões não está diretamente relacionada com a evolução da doença. Dentro de poucos meses pode haver destruição do septo nasal e do lábio superior, ou a perfuração do septo em ausência de comprometimento externo pode se estender por anos. Ainda nesse sentido, as lesões podem adquirir um caráter predominantemente ulcerativo e mutilante, ou aumento de volume, eritema e ulcerações importantes.

3.1.3 Leishmaniose Difusa

A forma difusa da leishmaniose tegumentar é rara, manifestando-se em pacientes acometidos por espécies de *Leishmania amazonensis* do subgênero *Leishmania*. É de difícil detecção laboratorial por ser uma forma anérgica. A deficiência do sistema imunológico do hospedeiro é responsável pelo quadro mórbido, além disso provoca casos raros de doença sistêmica semelhante a Leishmaniose Visceral Americana. Há a presença de nódulos isolados ou agrupados, máculas, placas infiltradas, lesões que se disseminam

pelo corpo, limites imprecisos que se confundem com o comprometimento da mucosa é tardio (Figura 7).

Figura 7 - Lesões pápulo-nódulo-verrucóides com descamação e algumas crostas



Fonte: Brasil (2006).

3.2 Leishmaniose Visceral Americana

A leishmaniose visceral é uma infecção parasitária com alta taxa de mortalidade e debilidade para o paciente. A sintomatologia da doença divide-se em período de incubação, fase inicial, de curso da doença e as suas formas clínicas (REY, 2008; NEVES et al., 2016)(Quadro 2).

Caracteriza-se por ser uma doença de caráter abrupto ou gradual com manifestações clínicas importantes, como esplenomegalia, febre intermitente, hepatomegalia, palidez, anemia, perda de peso, dor abdominal, tosse, edema, aumento nos linfonodos, anorexia e epistaxe. Além disso, as suas formas clínicas são bem características, subdivididas em assintomática, aguda, crônica, subaguda e dérmica pós-Calazar (Quadro 1)(REY, 2008; NEVES et al., 2016)

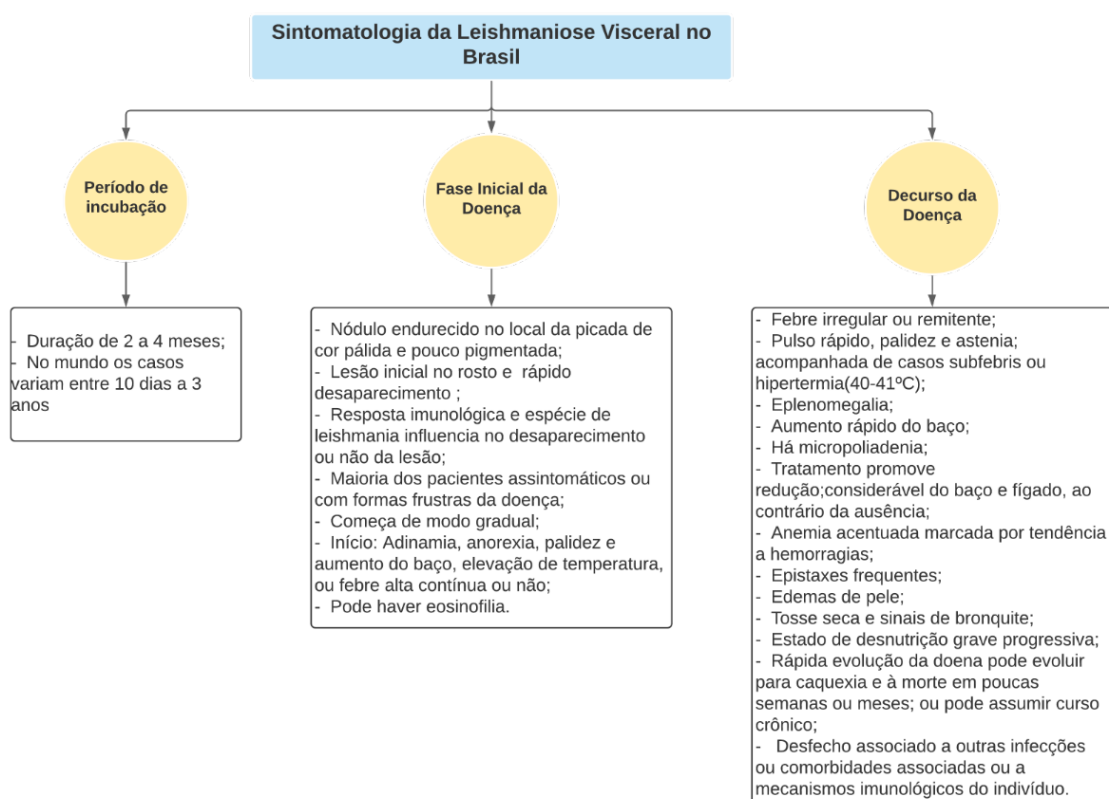
Quadro 2 - Formas clínicas da Leishmaniose Visceral

ASSINTOMÁTICA	<ul style="list-style-type: none"> ○ Observadas em adultos e nas crianças maiores; ○ Evolução silenciosa ou sintomas discretos que dificultam o diagnóstico; ○ Diagnóstico acidental ou epidemiológico; ○ Acredita-se que seja a maior parcela da população infectada em área endêmica; ○ Pode evoluir para cura espontânea ou manter o parasita, sem nenhuma manifestação clínica por toda vida; ○ Comorbidades ou infecções associadas podem alterar a imunidade e vir a ocorrer a manifestação da doença de forma aguda; ○ Anticorpos anti-leishmania estão presentes; ○ Reação ao teste de Montenegro é positiva.
AGUDA	<ul style="list-style-type: none"> ○ Evolução Rápida; ○ Curto prazo (20 a 40 dias), sobretudo em lactantes e crianças de um a dois anos ou nas maiores quando mal nutridas; ○ Febre alta e contínua, anemia, palidez, emagrecimento, adinamia; ○ Aumento pequeno do baço, que aumenta progressivamente com o tempo; ○ A morte pode ser causada por infecções associadas(septicemia), hemorragia grave ou caquexia. Pode ocorrer pela ausência de resposta aos antimoniais e outros medicamentos; ○ A reação de Montenegro é negativa; ○ Pulsão medular revela presença de leishmania.
SUBAGUDA	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ocorre entre crianças; ○ Evolução lenta (5 a 12 meses); ○ Pacientes não tratados, morte em caquexia.
CRÔNICA	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pode durar anos; ○ Febre irregular e associada ao contínuo agravamento da doença; ○ Hepatoesplenomegalia associada a ascite aumenta o volume do abdômen; ○ Dispneia, cefaléia, dores musculares, perturbações digestivas, epistaxe e retardo de puberdade; ○ Infecções comuns nessa forma clínica: pneumonia e bronco espasmos/Tuberculose fulminante/Diarreia e disenteria/Ótite média, gengivite, estomatite e cancrum oris/infecções; ○ Fases de remissão e recaídas, semanas ou meses; ○ Forma que melhor responde ao tratamento.
LEISHMANIOSE DÉRMICA PÓS-CALAZAR	<ul style="list-style-type: none"> ○ Manifestam-se de 6 meses a 5 anos após a cura clínica do Calazar; ○ Lesões na pele do rosto, tronco e membros; ○ Forma: Discromia de máculas eritematosas, de pequenos nódulos ou de papilomas; ○ Tendência crônica e expansiva; ○ São manifestações secundárias a infecções por <i>L. donovani</i>.

Fonte: NEVES et al. (2016); VERONESI (2015); CIMERMAM (2003); REY (2008).

Os pacientes com HIV, diabetes e outras comorbidade associados a LV, estão entre os mais vulneráveis a forma mais abrupta da doença e contribuem para o óbito. A Leishmaniose Visceral é considerada uma doença oportunista para pessoas infectadas pelo vírus da AIDS, o HIV (REY, 2008; NEVES et al., 2016) (Figura 8).

Figura 8 - Sintomatologia da leishmaniose visceral no Brasil



Fonte: REY (2008); NEVES et al. (2016) Adaptado.

4 DIAGNÓSTICO

4.1 Leishmaniose Tegumentar Americana

O diagnóstico clínico da leishmaniose tegumentar pode ser realizado com base na característica da lesão que o paciente apresenta, associado a anamnese, na qual os dados epidemiológicos são de fundamental importância. Além disso, é essencial que seja feito o diagnóstico diferencial de outras dermatoses granulomatosas que apresentam lesões semelhantes e

que podem ser confundidas, como hanseníase, infecções por fungos e tuberculose cutânea (NEVES et al., 2016).

No âmbito laboratorial, o diagnóstico geralmente é fundamentado no exame microscópico de fragmentos de pele retirados das bordas das lesões (PISCOPO, 2006). O isolamento do parasito por meio de culturas dessas amostras pode aumentar a sensibilidade, mas são facilmente contaminadas, podendo acumular uma grande quantidade de micro-organismos que coabitam o local. A reação em cadeia polimerase (PCR) tem se destacado como uma nova opção de diagnóstico da leishmaniose tegumentar, principalmente em virtude de sua grande sensibilidade (NEVES et al., 2016). Outros meios disponíveis para diagnosticar a leishmaniose cutânea incluem o teste intradérmico de Montenegro (IDRM), que avalia a reação de hipersensibilidade retardada do paciente (PISCOPO, 2006) (Quadro 3).

Quadro 3 - Testes de diagnóstico para leishmaniose tegumentar

MÉTODO	DESCRIÇÃO
Exame microscópico de raspados de pele ou espécimes de biópsia retirados das bordas das lesões	Rápido e de baixo custo; sensibilidade limitada, especialmente em lesões crônicas
Culturas das lesões	Mais sensível que a microscopia; podem ficar contaminados; espécies diferentes têm requisitos de crescimento diferentes
Deteção de anticorpos	Pouco sensível; na leishmaniose tegumentar americana, há relatos de reatividade cruzada
Teste de Montenegro	Incapaz de distinguir entre infecção atual e passada; relatos de falsa positividade em outras infecções de pele

Fonte: PISCOPO, 2006 (adaptado).

4.2 Leishmaniose Visceral

O diagnóstico da leishmaniose visceral é fundamentado em sinais clínicos e sintomas, em achados bioquímicos e hematológicos, em parâmetros epidemiológicos e na detecção de anticorpos anti-Leishmania

(NEVES et al., 2016). Por apresentar características clínicas semelhantes às de diversas outras doenças de ocorrência comum, como tuberculose e malária, o reconhecimento da leishmaniose visceral pode ser bastante complexo (SUNDAR, 2002).

No âmbito laboratorial, o diagnóstico é baseado na detecção direta do parasito em esfregaços de aspirados de medula óssea, baço, fígado e linfonodo, no isolamento em meio de cultura ou na inoculação em animais de laboratório. A punção de medula óssea é considerada uma técnica simples que representa pouco risco para o paciente, enquanto a biópsia hepática apresenta resultados questionáveis devido à menor densidade de parasitas no órgão. Embora a punção aspirativa esplênica seja o método que oferece maior sensibilidade (90-98%), esse procedimento proporciona riscos ao paciente, podendo ocasionar a ruptura do órgão e hemorragias fatais (NEVES et al., 2016).

O DNA de *Leishmania* também pode ser detectado no sangue periférico por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) (PISCOPO, 2006). Tendo em vista a alta sensibilidade e especificidade dessa técnica, seu uso é possível com uma pequena quantidade de material biológico, o que torna o diagnóstico menos dependente de métodos invasivos (NEVES et al., 2016). Técnicas mais recentes com alta sensibilidade e especificidade incluem a identificação de anticorpos e de antígenos de *Leishmania* na urina (PISCOPO, 2006).

Em pacientes infectados pela leishmaniose visceral, os altos níveis de anticorpos produzidos permitem a utilização de uma variedade de métodos sorológicos para o diagnóstico. Apesar de apresentarem sensibilidade e especificidade variáveis, esses testes devem ser prioritariamente realizados diante da suspeita clínica da doença, considerando o fato de serem menos invasivos e de representarem menor risco para o paciente. A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é a técnica mais empregada e utiliza como antígeno formas promastigotas fixadas em lâminas, porém, a reação cruzada com outros tripanosomatídeos causadores de infecção humana,

como leishmaniose tegumentar e doença de Chagas, representa uma das limitações desse método (NEVES et al., 2016).

O teste rápido imunocromatográfico é realizado utilizando antígeno recombinante de *Leishmania*, como o rK39, e um pequeno volume da amostra sanguínea dos pacientes, sendo considerado um teste de alta sensibilidade (MOORE, 2011). O ensaio imunoenzimático (ELISA), por sua vez, tem sido usado como um procedimento sorodiagnóstico para diversas doenças infecciosas, sendo considerada uma técnica altamente sensível, embora sua especificidade dependa do antígeno utilizado (SUNDAR, 2002) (Quadro 4).

Quadro 4 - Testes de diagnóstico para leishmaniose visceral

MÉTODO	DESCRIÇÃO
Detecção microscópica de amastigotas em aspirados de tecidos ou amostras de biópsia	Aspirados da medula óssea com sensibilidade à biópsia de 55-97%; aspirados de linfonodo (sensibilidade a 60%); aspirados esplênicos (sensibilidade > 97%), com risco de hemorragia e risco de vida ao paciente
Cultura de tecidos	Em meios especiais como Novy, McNeal ou Nicolle ou inoculadas em animais como hamsters
Anticorpo para <i>Leishmania</i>	Sensibilidade de 72%, especificidade de 94%; algumas reações cruzadas com hanseníase, doença de Chagas, malária e esquistossomose; na presença de HIV, pode ser falso negativo
Anticorpo anti-rK39 em gotículas de sangue	Sensibilidade de 90 a 100% em pacientes sintomáticos; útil no manejo clínico em áreas com poucos recursos
Detecção de DNA de <i>Leishmania</i> em aspirados de tecidos e sangue periférico por PCR	Sensibilidade 70-93% no sangue periférico
Detecção de anticorpo e de antígeno de <i>Leishmania</i> na urina	Alta sensibilidade e especificidade

Fonte: PISCOPO (2006). Adaptado.

5 TERAPÊUTICA

5.1 Leishmaniose Tegumentar Americana

O tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana inicia-se ainda no século passado com a utilização da forma trivalente do antimônio, cuja eficácia era bastante satisfatória. Mais especificamente, o composto utilizado pela primeira vez foi o tartarato duplo de sódio e antimônio, descoberta realizada pelo médico brasileiro Gaspar Vianna. Posteriormente, os antimoniais trivalentes foram substituídos pelos pentavalentes, em razão da toxicidade.

Atualmente, a droga de primeira escolha é o Antimoniato N-metilglucamina (Glucantime ®), único disponível no Brasil. Quando o tratamento se mostra irresponsivo à medicação de primeira escolha, utilizam-se os medicamentos de segunda escolha, tais como: Anfotericina B, Anfotericina B Lipossomial e Pentamidinas. A imunoterapia e os esquemas alternativos também são utilizados no tratamento da LTA nos casos de resposta refratária a medicação (Quadro 5).

A utilização do antimoniato de meglumina é eficaz no tratamento de todas as formas de LTA cutânea, contudo, na forma disseminada, pode apresentar dificuldade de resposta ao tratamento. Além disso, seu mecanismo de ação está na inibição da glicólise e na oxidação dos ácidos graxos, interferindo, portanto, na bioenergética das formas amastigotas de Leishmania. Apesar da relativa segurança oferecida pelos antimoniais pentavalentes, podem ocorrer efeitos adversos importantes na função elétrica no coração, podendo, por exemplo, causar hipopotassemia, arritmias severas e anemia intensa. Recomenda-se que o paciente não consuma bebida alcoólica durante o tratamento e o medicamento não é recomendado para gestantes, idosos com Creatinina inferior a 1,5mg/dL e pacientes com distúrbios na função renal (VERONESI, 2015; BRASIL, 2011; BRASIL, 2008).

Quadro 5 - Manejo Terapêutico - Leishmaniose Tegumentar Americana

FORMA CLÍNICA	MEDICAMENTO	RECOMENDAÇÕES	POSOLOGIA
Cutânea	Antimoniato de meglumina (N-metilglucamina) Glucantime® e Pentostan®	É recomendada tanto para adultos quanto para crianças nas formas cutânea localizada e disseminada; não deve ultrapassar a recomendação de 15mL/dia para adultos. Não havendo cicatrização em 3 meses, o paciente deve ser reavaliado de acordo com os critérios de cura. Se houver necessidade o esquema terapêutico pode ser repetido, prologando a duração da série para 30 dias. Caso não haja resposta pode ser utilizada drogas de segunda escolha	10-20mg/Sb+5/kg/dia
			Recomenda-se 15mg/Sb+5/dia por no mínimo 20 dias
Mucosa	Antimoniato de meglumina (N-metilglucamina) Glucantime® e Pentostan®	A recidiva é frequente nessa forma clínica, principalmente quando há longa duração da infecção e com várias mucosas atingidas. Se não houver cicatrização completa em até 3 meses, o esquema terapêutico deverá ser repetido apenas uma vez. Sem resposta usar drogas de segunda escolha.	20mg/Sb+5/kg/dia por no mínimo 30 dias
Difusa	Antimoniato de meglumina (N-metilglucamina) Glucantime® e Pentostan®	Forma rara e de resposta terapêutica difícil, pode haver resposta ao antimônio, porém são frequentes as recidivas e evoluem com caráter refratário em tratamentos alternativos. Ainda não foi relatada reversão permanente nos casos de imunossupressão específica, sendo caracterizada como refratária ao tratamento.	20mg/Sb+5/kg/dia por no mínimo 20 dias
Tratamentos de segunda escolha em casos de resposta antimonial negativa	Anfotericina B	É considerada droga de primeira escolha no tratamento de gestantes e de segunda escolha no tratamento de pacientes sem resposta antimonial ou na impossibilidade do seu uso.	1 a 1,5mg/kg forma cutânea 2,5 a 3mg/kg forma mucosa
	Anfotericina B lipossomal	Considerada <i>off label</i> no tratamento da LTA, segundo a ANVISA, sendo recomendada sua utilização em casos refratários a todas as outras medicações disponíveis. Custo elevado, porém seus efeitos adversos são mais brandos, possibilitando sua indicação para pacientes idosos e com alterações renais importantes.	1 a 1,5mg/kg forma cutânea 2,5 a 3mg/kg forma mucosa
	Pentamidinas (Isotianato e Mesilato)	Aplicada nas formas mais leves da LTA, o medicamento é aplicado em séries curtas de 3 a 5 aplicações.	4mg/kg/dia IM de dois em dois dias
	Imunoterapia (Leishvacin®)	A terapêutica é eficaz contra a forma cutâneo-mucosa da patologia. Em experimentos demonstrou-se eficaz no tratamento e apresenta vantagem por apresentar poucos efeitos colaterais, contudo com eficácia inferior ao antimônio. Sua produção foi interrompida por falta de demanda e não está mais disponível para uso terapêutico no Brasil.	-
	Esquemas alternativos	Antimoniais pentavalentes em doses baixas ou elevadas, ou por via intralésional, associação do antimonial pentavalente + pentoxifilina, ou antimonial pentavalente + alopurinol, antimonial pentavalente + sulfato de aminosidina, antimonial pentavalente + sulfato de paramomicina, antimonial pentavalente + imunoterápicos (IFN - γ ou GMC-SF ou Leishvacin® e alopurinol).	-

Fonte: VERONESI (2015); BRASIL (2008, 2011).

Quanto ao uso da Anfotericina B, é uma droga leishmanicida importante que age diretamente na membrana plasmática da Leishmania. Entre seus efeitos colaterais importantes está a hipotassemia, cuja reposição deve ser por meio da reposição de cloreto de potássio via oral, alterações na função renal, febre, náuseas, entre outros. É contra indicada em cardiopatas, hepatopatas e nefropatas, em especial. Esse medicamento é de primeira escolha no tratamento de gestantes. O uso da Anfotericina B lipossomial é uma ótima escolha em pacientes idosos ou com alterações na função renal. Tendo custo relativamente alto, seus efeitos colaterais são baixos e seu uso em doses altas diminui consideravelmente o tempo de internação do paciente. A Pentamidina é utilizada em casos mais leves de LTA. Não é recomendada em pacientes gestantes, com diabetes Melitus, com insuficiência renal, cardiopatas e em crianças com peso inferior a 8kg (VERONESI, 2015; BRASIL, 2011; BRASIL, 2008).

5.2 Leishmaniose Visceral

O tratamento da leishmaniose visceral americana é semelhante ao da leishmaniose tegumentar, utiliza-se também os antimoniais pentavalentes como primeira escolha no tratamento e a anfotericina B, anfotericina B lipossomial e as pentamidinas.

Para o tratamento com antimoniais recomenda-se a dose de 20mg de Sb+5 kg/dia, EV ou IM, durante 20 dias ou no máximo 40 dias. Não há relatos de resistência da cepa ao medicamento. No caso de recidivas, a duração do tratamento pode ser prolongada por mais 40 dias ou pode ser aplicado medicamentos de segunda escolha no tratamento.

As formulações da Anfotericina B (Ambiosome®, Amphotec® e Abelcet®), lipossomial, são menos tóxicas que as demais drogas no tratamento. Recomenda-se essa medicação como sendo de primeira escolha para o uso em pacientes gestantes, com idade menor que um ano, infectados por HIV, com comorbidades ou uso de medicamentos que comprometam a imunidade, com insuficiência renal e cardíaca, entre

outros. (NEVES et al., 2016). Em outros países utilizam-se outros medicamentos como a miltefosina e a paromicina.

Com relação aos critérios de cura deve-se evidenciar os seguintes sinais clínicos: diminuição da curva térmica normal, redução da hepatoesplenomegalia e melhora dos parâmetros hematológicos, retorno do apetite e a cura é completa com a ausência de parasitismo (NEVES et al., 2016).

6 PROFILAXIA

Para evitar os riscos de transmissão, algumas medidas preventivas de ambientes individuais ou coletivos devem ser estimuladas, conforme especificado abaixo.

- Uso de mosquiteiros, assim como telagem de portas e janelas;
- Uso de repelente;
- Evitar exposição nos horários de atividade do vetor (crepúsculo e noite) e em ambientes onde ele habitualmente possa ser encontrado;
- Limpeza recorrente de quintais e terrenos, a fim de evitar o estabelecimento de criadouros para formas imaturas do vetor;
- Destino adequado do lixo orgânico, a fim de se impedir a aproximação de mamíferos comensais, os quais podem se tornar fontes de infecção para os flebotomíneos;
- Limpeza periódica dos abrigos de animais domésticos;
- Manutenção de animais domésticos distantes do intradomicílio durante a noite, de modo a se reduzir a atração dos flebotomíneos para este ambiente.

A busca de uma vacina eficaz contra a leishmaniose é realizada atualmente em diversos países (NEVES, 2016), porém esse método de prevenção para humanos ainda não se materializou (PISCOPO, 2006). No tocante à vacina existente para leishmaniose visceral canina, ainda não há estudos que avaliem a efetividade de seu uso como ferramenta de controle no âmbito da saúde pública (BRASIL, 2019).

REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006;

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014;

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. 727 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. atual. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Leishmaniose**. [2017?]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CIMERMAN, Sérgio; CIMERMAN, Benjamin. **Medicina Tropical**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

EPIDEMIOLOGICA, SdVeSDdV et al. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 2014.

MOORE, E. M.; LOCKWOOD, D. N.. **Leishmaniasis**. *Clinical Medicine*, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 492-497, 2011. Royal College of Physicians.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia humana** / David Pereira Neves. - 13. ed. -- São Paulo: Editora Atheneu, 2016.

NETO AMATO, Vicente et al. **Parasitologia: uma abordagem clínica!** Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA. **Métodos de Diagnóstico da Leishmaniose Visceral**. 2011. Disponível em: <http://patclinveterinaria.blogspot.com/2011/07/metodos-de-diagnostico-da-leishmaniose.html>. Acesso em: 04 nov. 2020.

PISCOPO, T. V.; MALLIA, A C.. Leishmaniasis. **Postgraduate Medical Journal**, [S.L.], v. 82, n. 972, p. 649-657, 2006. BMJ.

REY, L. **Parasitologia**: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais / Luís Rey.- 4.ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2008.

SUNDAR, S.; RAI, M.. Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Clinical And Vaccine Immunology**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 951-958, set. 2002. American Society for Microbiology.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. **Tratado de infectologia**. 5. ed. rev. e atual. -- São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

04

DOENÇA DE CHAGAS

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana é uma antroponose de elevada prevalência e expressiva morbimortalidade, sendo endêmica nas Américas (BRASIL, 2018).

A Organização Mundial de Saúde - OMS classificou a DC como enfermidade negligenciada, estimando-se ainda que cerca de 6 a 7 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo e que a infecção cause mais de 7.000 mortes anualmente, sendo mais prevalente na América Latina (OLIVERA, et al., 2019). Os países mais atingidos são Argentina, Brasil, México e Bolívia (DIAS et al., 2016). Essa antroponose antes era prevalente em áreas rurais das Américas do Sul e Central, haja vista a presença de casas rústicas conhecidas como casas de pau a pique e taipas que possuem iluminação precária e espaçamentos propícios para o desenvolvimento do triatomíneo, contudo, na contemporaneidade, o predomínio é na zona urbana, pois houve a transição das populações do campo para centros e metrópoles (BRASIL, 2018; LIMA, 2019).

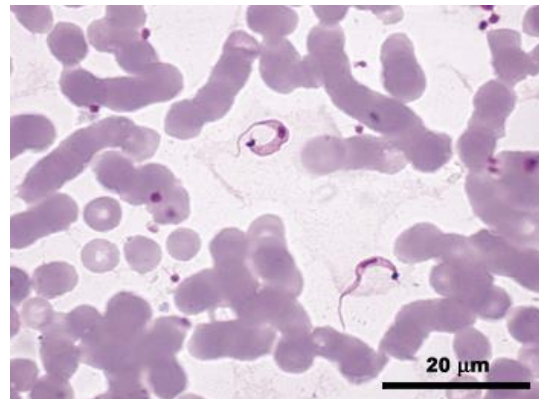
O quadro clínico agudo da DC é caracterizado por uma síndrome febril prolongada (38,5 a 39°C) e elevada parasitemia, podendo comprometer o sistema cardíaco e neurológico (BRASIL, 2018). Contudo, alguns casos podem se manifestar de forma oligossintomática e até mesmo assintomática. Dessa forma, a doença cardíaca de Chagas contribui de forma ampla para a carga global de doenças cardiovasculares sendo, portanto, uma das principais causadoras cardiomiopatia não isquêmica na América Latina.

1 ETIOLOGIA

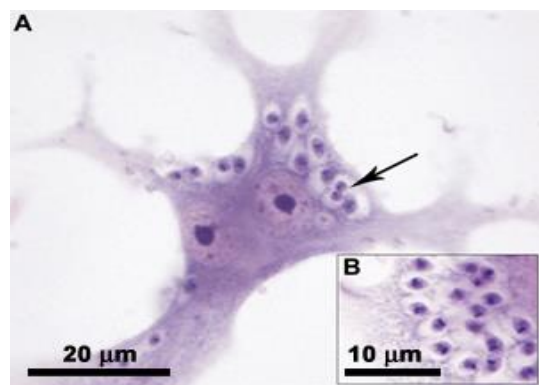
A DC é uma enfermidade ocasionada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, e é caracterizado por possuir um flagelo e o cinetoplasto. O *T. cruzi* dispõe de formas evolutivas, passando por amastigota, tripomastigota e epimastigota (Figura 1).

Figura 1 - Formas evolutivas do *Trypanosoma cruzi*

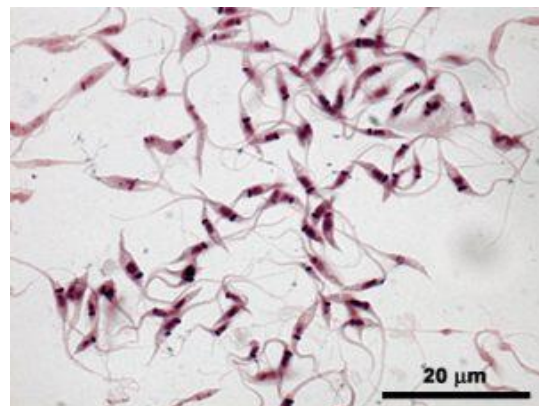
Trypanosoma cruzi na forma de tripomastigotas sanguíneas



Trypanosoma cruzi intracelular na forma de amastigota



Trypanosoma cruzi intracelular na forma epimastigota



Fonte: Carvalho (2017).

No sangue humano predomina a fase tripomastigota que é flagelada e extremamente móvel, já em tecidos prepondera a fase amastigota, que não possui flagelo. Quando esse protozoário se encontra no tubo digestivo do inseto triatomíneo, em um dos momentos de seu ciclo, ele dá origem à fase infectante, encontradas posteriormente nas fezes do vetor (OPAS, 2009; BRASIL, 2017; LIMA, 2019) (Quadro 1).

Quadro 1 - Formas evolutivas do *T. cruzi*

FORMAS EVOLUTIVAS	MORFOLOGIA	LOCALIZAÇÃO NOS VERTEBRADOS	LOCALIZAÇÃO NO INSETO VETOR
Tripomastigota	Forma alongada com cinetoplasto, com formato arredondado localizado na região posterior ao núcleo. O flagelo parte da bolsa flagelar na região posterior do parasito tornando-se livre na região anterior. É altamente infectante.	Sangue e espaço intercelular	Porção posterior do intestino, no reto
Amastigota	Forma arredondada, com cinetoplasto em forma de barra ou bastão na região anterior ao núcleo, flagelo curto que emerge da bolsa flagelar.	Interior de células em hospedeiros infectados	Não é comumente encontrado
Epimastigota	Forma alongada, com cinetoplasto em forma de barra localizado anteriormente ao núcleo. O flagelo emerge da bolsa flagelar com abertura lateral, e percorre aderido à parte do corpo do parasita, tornando-se livre na região anterior.	Não é comumente encontrado	Tubo digestivo do inseto vetor

Fonte: Fonte: Carvalho (2017).

2 EPIDEMIOLOGIA

A doença de Chagas consiste em uma zoonose caracterizada pela infecção com o protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, transmitida por picadas do vetor ou por vias alternativas (PEARSON, 2017). No Brasil, o cenário epidemiológico da doença de Chagas mudou nas últimas décadas devido a resultados positivos em ações de controle, mudanças econômicas, sociais e transformações ambientais. Apesar disso, ainda chega a atingir entre 1 e 2,4 % da população, o que coloca a DC como uma das quatro maiores causas de mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias e a principal doença negligenciada do país (BRASIL, 2018).

Em quase todos os estados brasileiros há casos de tripanossomíase americana, mas sua prevalência ainda é na região Norte, com aproximadamente 90% dos casos, e entre os estados, o Pará detém 84%. Quanto às formas de transmissão, a mais prevalente foi pela via oral (64%) seguido da vetorial (10%) (BRASIL, 2017). Os vetores biológicos da DC são os insetos domésticos e silvestres da subfamília *Triatominae* (Hemiptera, Reduviidae), dos quais os mais frequentes são *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius pallescens* e *Rhodnius prolixus* (SHIKANAI-YASUDA e CARVALHO, 2012). Esses insetos, ao se alimentarem de mamíferos com acentuadas taxas de infecção pelo *T. cruzi*, podem se contaminar e, ao se alimentarem novamente, transmitem o protozoário para outro mamífero, como o homem (BRASIL, 2017).

Sua transmissão para os seres humanos ocorre, principalmente, pelas fezes e/ou urina dos insetos da subfamília *Triatominae* (Hemiptera, Reduviidae), popularmente conhecidos como barbeiro, procotó, chupão, chupança e bicudo. Outras vias de transmissão também podem ocorrer como ingestão de alimentos com triatomíneos infectados, via vertical, transfusão sanguínea, transplante de órgãos, acidentes laboratoriais com mucosas e peles infectadas e transmissão sexual (BRASIL, 2018).

No Brasil, até o princípio da década de 1960, uma parcela majoritária e significativa dos casos era desenvolvida por vias vetoriais, principalmente nas porções rurais de Minas Gerais, Goiás e Bahia devido a frequência de casas de pau-a-pique — propícias ao estabelecimento do vetor. Com o decorrer dos anos, por causa do modelo para desenvolvimento econômico e do êxodo rural, a doença passou por uma nítida urbanização e, nessa realidade, a via transfusional ganhou destaque na transmissão do *T. cruzi* nas grandes cidades. Hoje, a via de transmissão de maior expressividade no país é a oral, responsável pela quase totalidade dos novos casos ocorridos na última década. Além disso, a DC migrou seu eixo geográfico principalmente para a porção amazônica, com destaque para o Pará (MORENO, 2017).

Além dessa forma (vetorial), a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* pode ser transmitida por outras vias. A exemplo, o desenvolvimento da doença de

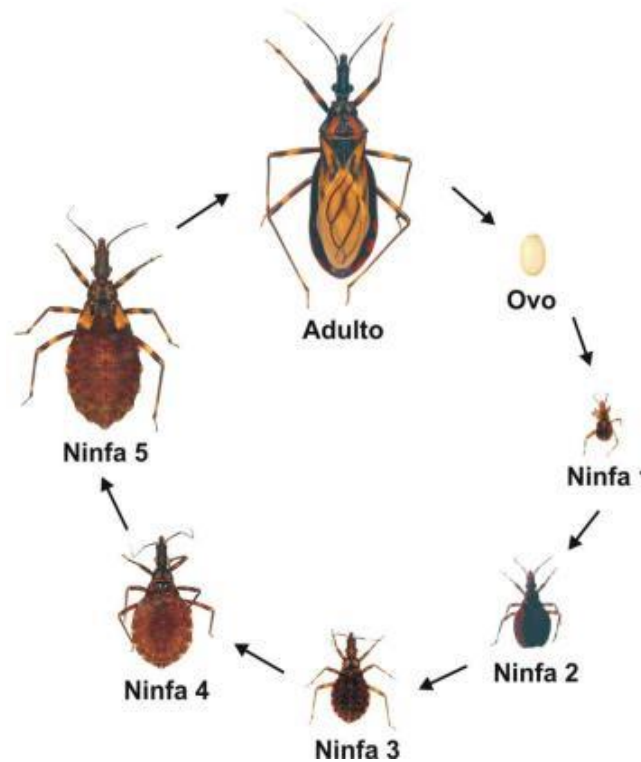
Chagas pode se dar devido à ingestão de alimentos com o protozoário ou transmitida de uma mãe infectada para o bebê por via placentária (PEARSON, 2017). Com menor frequência, a DC também pode se desenvolver em situações de transplante ou transfusão de uma pessoa contaminada para um receptor sadio ou, ainda, por contatos acidentais com regiões contendo o *T. cruzi* (BRASIL, 2020).

2.1 Transmissão vetorial

O mecanismo mais tradicional de transmissão do agente etiológico (*T. cruzi*) da DC é o vetorial, ocorrido mediante contato direto da mucosa ou da pele lesionada com as fezes do vetor — excretadas após repasto sanguíneo (MORENO, 2017). Nesses casos, as fezes dos triatomíneos, popularmente conhecidos como barbeiro, chupão, procootó ou bicudo, encontram-se contaminadas com o *Trypanosoma cruzi* (BRASIL, 2020). Esses vetores, quando picam os vertebrados para se alimentar, geralmente defecam nas proximidades do local, eliminando formas infectantes de tripomastigotas metacíclicos que penetram pela ferida da picada ao coçar local, ou por penetração ativa em mucosas, como nos olhos e na boca (OPAS, 2009).

A maior parte dos triatomíneos deposita seus ovos livremente no ambiente, no entanto, uma parte das espécies possui substâncias que fazem os ovos ficarem aderidos ao substrato, o que contribui intensamente para a dispersão da espécie e até para a colonização de domicílios (OPAS, 2009). A oviposição se dá entre 10 e 30 dias depois da cópula, sendo que não há transmissão vertical (de gerador para prole) no caso do vetor (BRASIL, 2017) (Figura 2).

Figura 2 - Ciclo evolutivo completo do barbeiro



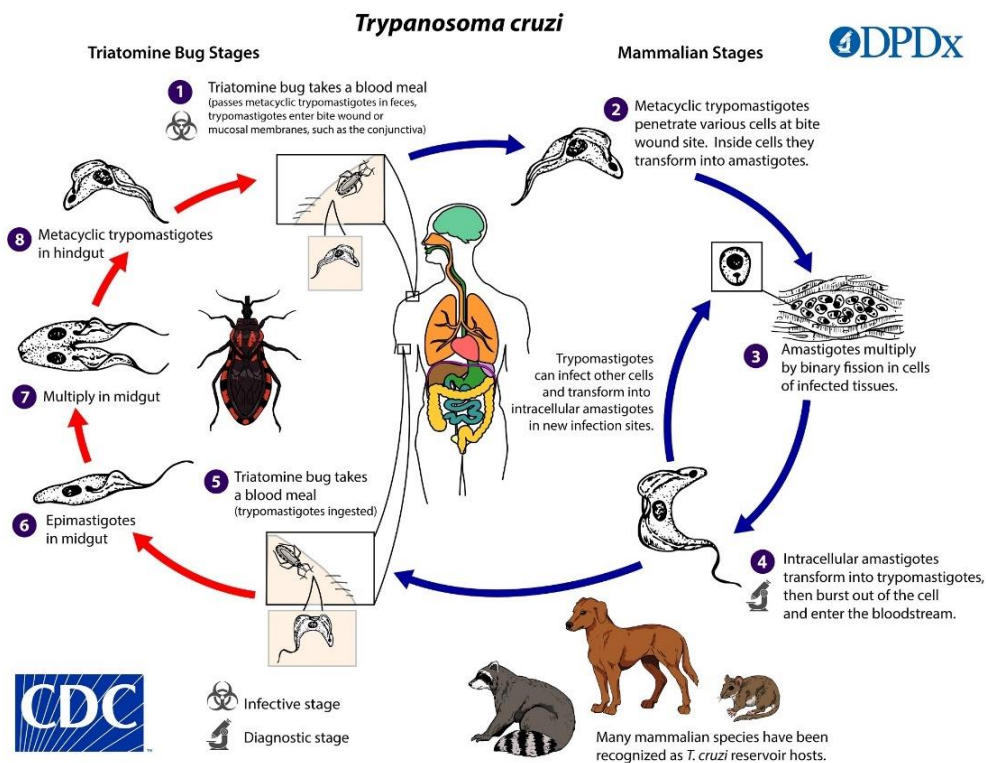
Fonte: Cultura Mix ([2009]).

Uma vez nas células, os tripomastigotas (de formato alongado e fusiforme em forma de “c” ou de “s”) se transformam em amastigotas (de formato arredondado) que, em seguida, iniciam um processo de multiplicação por reprodução assexuada. Esse aumento de amastigotas continua acontecendo conforme os protozoários se convertem em tripomastigotas, provocam a lise celular e infectam outras células — transformando-se, mais uma vez, em amastigotas. Além disso, na corrente sanguínea, o *Trypanosoma cruzi*, na forma tripomastigota, pode também ser absorvido pelo vetor em uma nova picada. No intestino do inseto, os protozoários transformam-se em epimastigotas, passando por um processo de multiplicação e, em seguida, assumindo a morfologia tripomastigota. Nesse estado, o vetor portador do agente etiológico pode, então, transmitir o *T. cruzi* por sua picada (BRASIL, 2017).

Frequentemente, quando adquirida por transmissão vetorial, a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* passa um período de 5 até 14 dias para

manifestar sintomas (BRASIL, 2020), sendo observável que esse período de incubação apresenta variações conforme a maneira pela qual o agente etiológico foi adquirido (SHIKANAI-YASUDA e CARVALHO, 2012). Embora a atividade do principal vetor transmissor do *Trypanosoma cruzi* tenha sido devidamente controlada em alguns países, o controle completo da via vetorial é praticamente impossível devido ao ciclo zoonótico do protozoário causador da doença, que conta com uma variedade de vetores e de reservatórios (SHIKANAI-YASUDA e CARVALHO, 2012) (Figura 3).

Figura 3 - Ciclo de transmissão vetorial da Doença de Chagas



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention ([20--?]).

2.2 Transmissão oral

A transmissão do protozoário por via oral tem caráter frequente no ciclo endêmico desse agente etiológico, pela ingestão de alimentos com o protozoário (OPAS, 2009). No Brasil, os surtos de DC associados à transmissão

oral envolvem açaí, água, suco de cana-de-açúcar, bacaba — fruta nativa da Amazônia — ou sopa com os vetores infectados ou com suas fezes (SHIKANAI-YASUDA e CARVALHO, 2012). Na maior parte dos casos observados, essa ingestão ocorre pela grande carência de práticas adequadas de higiene no manejo dos alimentos e, também, pela invasão de habitats silvestres com a ação humana, o que aumenta a proximidade tanto com vetores silvestres quanto com reservatórios (BRASIL, 2017).

Há ainda a possibilidade de, por contaminação oral, desenvolver a doença de Chagas devido à ingestão de carne crua ou malcozida ou alimentos contaminados com secreção de glândulas anais de marsupiais infectados (BRASIL, 2017), como o gambá (*Didelphis sp*) (OPAS, 2009).

Quando desenvolvida por transmissão oral, a infecção pelo *T. cruzi* leva de 3 a 22 dias para manifestar sintomas (BRASIL, 2020). Além disso, sabe-se que essa via de transmissão está associada a surtos da doença de Chagas na sua forma aguda (DCA) (BRASIL, 2017) em localidades não endêmicas rurais e peri-urbanas na América do Sul (SHIKANAI-YASUDA e CARVALHO, 2012).

2.3 Transmissão congênita (vertical)

O desenvolvimento dessa patologia pela transmissão congênita ou vertical acontece principalmente por via transplacentária, podendo ocorrer tanto na fase aguda quanto na etapa crônica da doença (BRASIL, 2017). Nesses casos, há transmissão de protozoários *T. cruzi* da mãe infectada para o bebê durante a gestação ou no parto (OPAS, 2009).

A transmissão congênita ocorre quando se verificam os seguintes aspectos:

- I. Neonato nascido de mãe infectada;
- II. Parasitas *T. cruzi* identificados no sangue do neonato no parto ou após;
- III. Anticorpos específicos, não sendo os maternos, identificados no sangue do neonato;

IV. Descartada a possibilidade de alguma outra via transmissiva ter sido efetivada.

Durante a etapa aguda, há a possibilidade de transmitir a infecção através do leite materno, enquanto na etapa crônica, a transmissão pela amamentação acontece em casos de sangramento por fissura mamária e não propriamente pelo leite (BRASIL, 2017). Vale ressaltar, ainda, que as devidas informações sobre incidência e prevalência de casos congênitos são escassas e incertas, o que revela o traço negligenciado dessa via de transmissão na saúde pública global (CARLIER et al., 2019).

2.4 Transmissão transfusional e por transplante

A via de transmissão do *Trypanosoma cruzi* por transfusão sanguínea ou por transplante ocorre quando, nessas práticas, há passagem do parasito de um doador contaminado para um receptor sadio (OPAS, 2009). Nesses casos, decorre um período de 30 a 40 dias — ou até mais — para que os sintomas sejam desenvolvidos (BRASIL, 2020).

A transmissão transfusional é uma expressiva via de propagação da doença nos centros urbanos, no entanto, no Brasil, a efetividade e a qualidade dos serviços de hemoterapia fazem com que o país alcance um significativo impacto na redução dessa via. Além disso, na transmissão por transplante, a confirmação da infecção é fundamentada em biópsias de pele ou no isolamento do agente no sangue e/ou soro conversão (BRASIL, 2017).

2.5 Transmissão acidental

Menos frequentemente, observa-se uma via de transmissão acidental, principalmente no ambiente laboratorial. Nesses casos, há contato direto com material contaminado de amostras humanas ou animais contendo formas infectantes do parasito (BRASIL, 2017).

Assim, acidentalmente, ocorre contato com excretas do vetor, sangue de doentes ou animais contaminados durante manipulação laboratorial em geral sem o uso dos devidos EPI's (OPAS, 2009). Após esse contato, há um

período de incubação de até 20 dias para surgirem os sintomas (BRASIL, 2020).

3 SINAIS E SINTOMAS

A doença de Chagas possui um curso clínico bifásico, apresentando uma fase aguda e uma crônica (BRASIL, 2017). Além disso, após a infecção aguda, é manifestada uma fase indeterminada, caracterizada por período de latência, que pode evoluir para as formas crônicas ou permanecer sem sintomas (PEARSON, 2017). A infecção aguda (inicial) é de elevada parasitemia e com rápida duração, enquanto a etapa crônica (tardia) apresenta baixa parasitemia e evolui lentamente (LIMA, 2019) (Figura 4).

Figura 4 - O sinal de Romaña, o inchaço da pálpebra da criança, é um marcador de doença de Chagas aguda. O inchaço é devido ao *Trypanosoma cruzi* infectar a pálpebra quando fezes de insetos são acidentalmente esfregadas no olho, ou porque a ferida da mordida estava no mesmo lado do rosto da criança que o inchaço.



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention ([20--?]).

A fase crônica apresenta baixa parasitemia e inicialmente é assintomática, sem acometimento do sistema cardíaco e digestivo. Essa fase possui 4 formas distintas (BRASIL, 2017):

- (a) Forma indeterminada: pode evoluir para outras formas;
- (b) Forma cardíaca: acarreta miocardiopatias e insuficiência cardíaca congestiva (ICC);

(c) Forma digestiva: caracterizada pela dilatação do cólon e/ou esôfago;

(d) Forma mista ou associada: acomete tanto o sistema cardíaco quanto o digestivo.

Quando ocorre cardiomiopatia dilatada, o risco de morte e incapacidade aumenta significativamente e o paciente passa a apresentar insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, bloqueio cardíaco, fenômenos tromboembólicos e morte súbita. Com isso, a fase crônica gera grandes custos diretos, baixa qualidade de vida e perda de produtividade. Um tópico pertinente é que a DC pode permanecer em estágio de latência, ou seja, sem atividade por anos e, em até 70% dos infectados, podem ser assintomáticos por 30 anos (OLIVERA, et al., 2019).

3.1 Fase aguda

Na fase aguda da doença de Chagas (DCA), o indivíduo infectado pelo *Trypanosoma cruzi* pode apresentar sinais moderados ou inexistentes (BRASIL, 2020). Quando ocorrem, os sintomas aparecem de 1 a 2 semanas depois da exposição, variando conforme o tipo de transmissão ocorrida (PEARSON, 2017). Nessa fase, é possível detectar anticorpos IgM e um número elevado do parasito na circulação sanguínea (BRASIL, 2017).

A fase aguda da infecção pelo *T. cruzi* tem como sintomatologia principal a ocorrência de febre prolongada com duração acima de 7 semanas, cefaleia, fraqueza intensa e inchaço em pernas e rosto (BRASIL, 2020). Dessas, a manifestação de maior frequência é a febre constante, inicialmente de 38,5 a 39°C, com duração de até 12 semanas (BRASIL, 2017).

Quando a DCA ocorre por transmissão vetorial, é possível a manifestação característica de uma lesão de pele eritematosa e endurecida (chagoma) na região de entrada protozoário. Além disso, quando o vetor inocula o parasito de forma conjuntiva, pode surgir edema periocular unilateral e palpebral com conjuntivite e linfadenopatia pré-auricular (sinais de Romana) (PEARSON, 2017). Entretanto, esses sinais de

porta de entrada, característicos da via vetorial, são menos frequentes (BRASIL, 2017).

Nessa fase da doença de Chagas, a sintomatologia pode desaparecer espontaneamente ou evoluir para formas agudas graves (OPAS, 2009), podendo ocorrer dilatação cardíaca, derrame pericárdico e miocardite intensa e difusa, levando a necrose miocitolítica, vasculite, edema e infiltrado inflamatório (LIMA, 2019). Assim, a DCA é fatal em uma pequena parte dos infectados, devido à miocardite aguda com insuficiência cardíaca ou meningoencefalite aguda (PEARSON, 2017).

3.2 Fase indeterminada (latente)

Grande parte dos casos de doença de Chagas aguda evolui para a forma indeterminada, com latência (LIMA, 2019), que pode durar de alguns anos até décadas (PEARSON, 2017).

Pacientes com infecção latente são assintomáticos e não possuem sinais que evidenciam comprometimento circulatório ou digestivo (BRASIL, 2017), contudo, apresentam evidências sorológicas e/ou parasitológicas de infecção pelo protozoário *T. cruzi* (PEARSON, 2017). Esse quadro poderá se manter pela vida inteira do paciente ou evoluir de modo tardio para as formas crônicas cardíaca, digestiva ou associada (OPAS, 2009).

3.3 Fase crônica

A etapa crônica da DC é caracterizada por parasitemia intermitente e baixa (BRASIL, 2017). A evolução para formas determinadas com acometimento dos aparelhos cardíaco e/ou digestivo geralmente ocorre de 10 a 20 anos depois da manifestação da fase aguda (LIMA, 2019). Inicialmente, a forma crônica da infecção pelo *T. cruzi* é assintomática (fase indeterminada) e, após um longo período de latência, pode se apresentar com sérios efeitos cardíacos e/ou gastrointestinais (GI) (BRASIL, 2017).

O período latente da DC persiste por toda a vida do paciente em 60 a 70% dos infectados pelo *T. cruzi*, enquanto o restante apresentara acometimento cardíaco ou digestivo, e desses apenas uma pequena parte

desenvolverá a forma mista (gastrodigestiva) (SHIKANAI-YASUDA e CARVALHO, 2012). Considerando a gravidade das manifestações consequentes, pelo enfoque médico e social, o envolvimento cardíaco representa o mais sério (LIMA, 2019).

Em corações chagásicos, os principais achados envolvem miocardite fibrosante progressiva e crônica (LIMA, 2019). Diante disso, entende-se que a forma cardíaca evolui, geralmente, para quadros de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e miocardiopatia dilatada (BRASIL, 2017). Essa forma da doença de Chagas acomete 30% dos casos crônicos e responde pela maior parte das mortes de DC crônica (OPAS, 2009).

O acometimento GI da fase crônica apresenta sintomas que podem ser comparados à doença de Hirschsprung ou à acalasia (PEARSON, 2017). As evidências do aparelho digestivo nessa forma da DC indicam possível evolução para megacólon e/ou megaesôfago (OPAS, 2009). Além disso, aponta-se que, dos afetados pela infecção com o *Trypanosoma cruzi*, apenas 10% são acometidos pela forma digestiva (BRASIL, 2017).

Uma pequena parcela dos pacientes que desenvolvem doença de Chagas sofre com um acometimento misto ou associado (cardiodigestivo) (SHIKANAI-YASUDA; CARVALHO, 2012). Nesses casos, há ocorrência de lesões que tanto são compatíveis com a forma cardíaca quanto com a digestiva (OPAS, 2009).

4 DIAGNÓSTICO

4.1 Clínico

Após a penetração do protozoário no corpo humano, acontecem duas etapas essenciais para a infecção pelo *T. Cruzi* no ser humano, sendo a fase aguda caracterizada pelo predomínio do parasito na corrente sanguínea circulando, em quantidades significativas e fase crônica, na qual ocorre diminuição da parasitemia (OPAS, 2009).

Na fase aguda, o diagnóstico clínico é baseado em febre prolongada, maior que sete dias, e outros sinais e sintomas que sugerem a doença, como astenia intensa e edema na face e membros inferiores, e em fatores

epidemiológicos compatíveis, como quando ocorrem surtos (BRASIL, 2017). As manifestações de quadros febris podem durar até 12 semanas. Nesta fase, a sintomatologia pode desaparecer espontaneamente e evoluir para a fase crônica ou evoluir para formas agudas graves — as quais podem conduzir à morte (OPAS, 2009).

Na cronicidade da doença, o diagnóstico parasitológico direto fica dificultoso, tendo em vista que não há parasitemia, pois existem raros parasitas circulantes no sangue (LIMA, 2019). Inicialmente, esta fase é marcada por ser sem sintomas e sem sinais de comprometimento cardíaco e/ou digestivo (OPAS, 2009). Depois da fase aguda, os sobreviventes passam por um período assintomático (10 a 30 anos). Esta fase é chamada de forma indeterminada (latente) e caracterizada pelos seguintes parâmetros: positividade de exames sorológicos e/ou parasitológicos, ausência de sintomas e/ou sinais da doença, eletrocardiograma convencional normal e esôfago, coração e cólon radiologicamente normais (NEVES et al., 2016).

4.2 Laboratorial

A quantidade de tripanossomas no sangue periférico é alta durante a fase aguda da doença, podendo ser prontamente detectada pelo exame das lâminas com amostras sanguíneas finas ou espessas (PEARSON, 2017). No diagnóstico laboratorial é constatada uma alta parasitemia, a presença de anticorpos inespecíficos e o início de formação anticorpos específicos (IgM e IgG) que podem atingir níveis elevados. Nesta fase, recomenda-se a pesquisa direta e, se necessário, pesquisa indireta do parasito (NEVES et al., 2016).

Em contraste, poucos parasitas estão presentes no sangue durante infecção latente ou doença crônica. O diagnóstico definitivo da doença de Chagas também pode ser efetivado no estágio agudo pelo exame de tecido de linfonodos ou cardíaco (PEARSON, 2017). Recomenda-se que sejam realizados todos sorológicos (imunofluorescência indireta, ELISA, hemaglutinação indireta ou fixação de complemento) com a pesquisa do

parasito por métodos indiretos (xenodiagnóstico, hemocultura ou inoculação em animais de laboratório) (NEVES et al., 2016).

4.2.1 Fase aguda

O diagnóstico laboratorial é realizado com base na observação do parasito presente no sangue dos indivíduos infectados, por meio de exames parasitológicos diretos, como exame de sangue a fresco, gota espessa e esfregaço (LIMA, 2019).

I. Exames Parasitológicos: São os exames nos quais o analista observa diretamente o parasito e não necessitam qualquer outro meio complementar adicional para a infecção, ou seja, define-se o quadro de infecção pelo protozoário que está sendo investigado (OPAS, 2009).

(a) Pesquisa a fresco de tripanossomatídeos: é a primeira a ser realizada, pois é um método rápido, simples, e com custo mais sensível do que o esfregaço corado. Para sua realização mais efetiva, é necessário que o paciente esteja febril no momento da coleta ou em coleta posterior de 12 a 24 horas após, se a primeira for negativa e ainda perdurar suspeita clínica (OPAS, 2009).

(b) Métodos de concentração: podem ser usados o exame do creme leucocitário obtido após centrifugação em tubo capilar com o sangue colhido com anticoagulante, ou o método de Strout em tubo de hemólise. O método de Strout consiste em deixar o sangue coagular, à medida que este se retrai, os parasitos concentram-se no soro, os quais podem ser centrifugados para exame do sedimento ou inoculação em animais (NEVES et al., 2016).

(c) Lâmina corada de gota espessa ou esfregaço: este método tem mais chances de detectar o parasito do que o sangue a fresco por concentrar maior quantidade de sangue em um mesmo espaço, porém sua visualização torna-se mais difícil (NEVES et al., 2016).

II. Exames Sorológicos: Possuem utilidade complementar aos parasitológicos, e precisam ser colhidos em casos suspeitos ou confirmados de DC e enviados ao Laboratório Central de Saúde Pública - LACEN. Os

métodos utilizados são a imunofluorescência indireta (RIFI), a hemaglutinação indireta (HAI) e o método imuno-enzimático (ELISA) (OPAS, 2009).

(a) Reação de imunofluorescência indireta (RIFI): apresenta alta sensibilidade a partir do décimo quinto dia de infecção, detectando anticorpos da classe IgM mediante o emprego de conjugado específico. Estes anticorpos raramente ocorrem na fase crônica da doença, mas são constantes na fase aguda, com títulos elevados. Portanto, a RIFI é uma reação sorológica de escolha para o diagnóstico da fase aguda (NEVES et al., 2016).

(b) Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA): Esta técnica também detecta classes específicas de anticorpos e, portanto, é indicada para o diagnóstico de fase aguda da doença, utilizando-se conjugado anti-IgM.

4.2.2 Fase crônica

O diagnóstico parasitológico fica dificultoso por causa da ausência de parasitemia. Os métodos indiretos, como o xenodiagnóstico ou a hemocultura, podem ser utilizados, mas apresentam baixa sensibilidade (20%-50%). Dessa forma, o diagnóstico, quando a doença se encontra na fase crônica, é sorológico e deve ser realizado através de dois testes distintos: um deles com alta sensibilidade, como ELISA ou a Imunofluorescência indireta; e outro de alta especificidade (ELISA, utilizando antígenos recombinantes específicos do *T. cruzi*) (LIMA, 2019).

O xenodiagnóstico é o método indireto empregado quando se quer detectar o parasito na fase crônica da Doença de Chagas. O xenodiagnóstico pode ser natural ou artificial. Em geral, é realizado nos pacientes o xenodiagnóstico natural, colocando-se os triatomíneos para sugar o braço ou as costas do paciente. O xenodiagnóstico artificial é indicado quando o paciente é sensível à picada de barbeiros ou quando se deseja fazer estudos com triatomíneos e o parasito fora do hospedeiro (NEVES et al., 2016).

5 TERAPÊUTICA

A doença de Chagas não possui tratamento efetivo, especialmente para a fase crônica da doença. O alto custo associado ao processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, aliado ao baixo retorno financeiro, leva à quase inexistência de novos medicamentos para as doenças parasitárias (SOBRINHO et al., 2007). Diversas drogas vêm sendo testadas em animais e algumas delas têm sido usadas no homem, mas nenhuma consegue suprimir a infecção pelo *T. cruzi* e promover uma cura definitiva em todos os pacientes tratados, devido à resistência natural apresentada por algumas populações do parasito (NEVES et al., 2016).

Para o tratamento etiológico da Doença de Chagas em qualquer fase, há dois medicamentos principais: benznidazol e nifurtimox (SALES et al., 2017). Ambos são efetivos em reduzir a duração e a gravidade clínica da doença. O Benznidazol é o medicamento disponível para o tratamento da Doença de Chagas em alguns países. O Nifurtimox pode ser adotado como uma alternativa, em casos de pacientes que não podem utilizar o Benznidazol, embora seja um medicamento difícil de obter nas redes de saúde de alguns países, como o Brasil. Caso haja falha com uma das drogas, a outra pode ser utilizada, apesar de haver registros na literatura que sugerem resistência cruzada (OPAS, 2009).

6 PROFILAXIA

A profilaxia da doença de Chagas está intimamente ligada à melhora das condições de vida de nosso camponês, bem como à modificação do hábito secular de destruição da fauna e da flora (NEVES et al., 2016). Atualmente, as possíveis medidas de profilaxia são:

(a) Melhoria dos lugares habitacionais, principalmente os rurais: considerando a importância do peridomicílio na manutenção de grandes populações de triatomíneos muito próximas às moradias, a melhora habitacional, a organização e a higiene devem estender-se ainda aos seus anexos (galinheiros, chiqueiros, paióis, currais etc.), entendendo-se ao

domicílio + peridomicílio como uma unidade epidemiológica (NEVES et al., 2016).

(b) Combate ao barbeiro: utilizar o inseticida aplicado por equipe capacitada nos locais onde os insetos possam utilizar as frestas. Além disso, o uso de mosquiteiros se mostra eficiente na prevenção do contato do inseto com a pessoa durante o sono (LIMA, 2019).

(c) Controle do doador de sangue: como a transmissão também ocorre por transfusão sanguínea e/ou de hemocomponentes ou transplante de órgãos de um doador infectado para um receptor não infectado, é necessário ter um maior controle sobre os doadores (OPAS, 2009).

(d) Vacinação: a vacinação da doença de Chagas continua em fase de estudos e tem resultados contraditórios e pouco promissores (NEVES et al., 2016).

(e) Controle de transmissão congênita: Caso haja suspeita de transmissão congênita, é importante confirmar o diagnóstico sorológico da genitora. Caso a infecção da mãe seja positivada, deve-se realizar o exame parasitológico no recém-nascido. Caso a criança dê positivo, deve ser submetida ao tratamento o quanto antes (LIMA, 2019).

REFERÊNCIAS

BRASIL, 2017. **Guia de Vigilância em Saúde**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2ª ed. p 442-449. Brasília/DF: Editora MS. Outubro de 2017.

BRASIL, 2020. **Doença de Chagas**: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas>. Acesso em: 03 ago. 2020.

BRASIL, 2020. Ministério da Saúde do Brasil. **Saúde de A a Z**. <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas>. Acesso em: 01 ago. 2020

Brasil, Ministério da Saúde. **É do Guia de Vigilância Epidemiológica**. 2017.

Brasil, Ministério da Saúde. **É Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas**. 2018.

CARRIER, Y. et al. Congenital Chagas disease: updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. e0007694, 24 out. 2019. Public Library of Science (PLoS).. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007694>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Detailed FAQs**. [20--?]. Disponível em: https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/modules/Chagas_LifeCycle_lg.jpg. Acesso em: 04 nov. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Trypanosoma cruzi**. [20--?]. Disponível em: https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/modules/Chagas_LifeCycle_lg.jpg. Acesso em: 04 nov. 2020.

CARVALHO, T. U. de; VIDAL, W. S. J.; VIDAL, J. **Organização Estrutural**. 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/organizacao-estrutural/> Acesso em: 03 Ago. 2020.

CULTURA MIX. **Fotos de Barbeiro**. [2009]. Disponível em: <https://animais.culturamix.com/mobile/informacoes/insetos-e-aranhas/fotos-barbeiro/comment-page-1>. Acesso em: 04 nov. 2020

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.

LIMA, R. S. **Doença de Chagas**: uma atualização bibliográfica. RBAC, v. 51, n. 2, p. 103-06, 2019.

MORENO, A. M. H. **Mecanismos de transmissão da doença de Chagas**. Fiocruz, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/transmissao/>. Acesso em: 04 ago. 2020.

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

OLIVERA, M. J. et al. Prevalence of Chagas disease in Colombia: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 14, n. 1, 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE. **Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos**. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 2009. 92 p.

PEARSON, R. D. **Doença de Chagas** (Trypanossomíase americana). Manual MSD, 2017. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/protozo%C3%A1rios-extraintestinais/doen%C3%A7a-de-chagas?query=doen%C3%A7a%20de%20chagas>. Acesso em: 03 ago. 2020.

PEARSON, R. D., MD, **University of Virginia School of Medicine**. Chagas disease (American trypanosomiasis), 2017.

SALES JR P. A. et al. Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. **Am J Trop Med Hyg**. 2017, nov;97(5):1289-1303. doi: 10.4269/ajtmh.16-0761. Epub 2017 Oct 10.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; CARVALHO, N. B.. Oral Transmission of Chagas Disease. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 54, n. 6, p. 845-852, 11 jan. 2012. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir956>. Acesso: 03 ago. 2020.

SOBRINHO, J. L. S. et al. Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 2, p. 103-118, 2007.

05

MALÁRIA

INTRODUÇÃO

A malária, também conhecida como paludismo ou febre palustre, é uma doença infecciosa e potencialmente fatal, sendo causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* (NEVES et al., 2016; OPAS, 2016). Esse parasita é transmitido, na maioria das vezes, através da picada da fêmea, infectada, do mosquito de gênero *Anopheles* e embora cerca de 100 espécies do protozoário sejam conhecidas (FRANÇA, SANTOS e FIGUEROA-VILLAR, 2008), admite-se que apenas 6 são capazes de provocar a malária no ser humano (BRASIL, 2020).

Ainda que o termo malária tenha surgido no século XIX, Hipócrates já citava a doença no período antes de Cristo (NEVES et al., 2016), além de ter sido o primeiro a relacionar os corpos de água parados e os casos de febre na população (FRANÇA, SANTOS e FIGUEROA-VILLAR, 2008). Porém, as características atribuídas ao paludismo já eram relatadas antes disso, através de escritos chineses e outras escrituras da época (NEVES et al., 2016), e desde então acompanha a humanidade no decorrer da história. Personalidades de períodos históricos e lugares diferentes tiveram suas mortes atribuídas à enfermidade, chegando até a ser utilizada, por Napoleão Bonaparte, como arma biológica e apresentando relatos durante ambas as Guerras Mundiais, atingindo grande número de casos e mortes (FRANÇA, SANTOS e FIGUEROA-VILLAR, 2008).

A doença, apesar de antiga, continua sendo um problema de saúde pública (NEVES et al., 2016). Estima-se que cerca de metade da população global, em 2015, estava em situação de risco de contaminação, com notificação em 95 países (OPAS, 2016). Ademais, a prevalência da malária é maior em regiões tropicais e subtropicais, podendo ser endêmica ou epidêmica, e apresentando distribuição diferente nas áreas acometidas (NEVES et al., 2016). A maioria dos casos é vista na África tropical, tendo alcance, também, nas Américas Central e do Sul, no sudeste Asiático e nas ilhas da Oceania (NEVES et al., 2016) e, embora existam esforços para modificar essa realidade, segundo o Relatório Mundial da Malária, de 2019, a

doença continua com altos índices na população gestante e na infantil da África (WHO, 2019).

No Brasil, aproximadamente 99% dos casos ocorrem na região da Amazônia Legal, englobando 9 estados, e o 1% registrado na região extra-amazônica, em sua maioria, é importado de áreas endêmicas, sendo elas tanto nacionais, quando tem origem a partir de estados endêmicos, quanto internacionais, provenientes de outros países da América, da África e da Ásia. Com relação à área extra-amazônica, existem casos que são da própria região, sendo Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro e São Paulo os estados que mais apresentam casos próprios (BRASIL, 2020).

1 ETIOLOGIA

Parte da classificação taxonômica do agente etiológico causador da malária é: filo Apicomplexa, família *Plasmodiidae*, gênero *Plasmodium* (NEVES et al., 2016). Antes, as espécies associadas à doença eram quatro: a *P. falciparum*, a *P. vivax*, a *P. ovale* e a *P. Malariae*, entretanto verificou-se que duas outras espécies que infectam macacos conseguem infectar seres humanos, sendo elas a *P. knowlesi* e a *P. simium* (BRASIL, 2020).

Plasmodium falciparum

É a espécie mais prevalente na África, além de ser a mais perigosa por ter a capacidade de causar a forma mais grave da malária, a cerebral (FRANÇA, SANTOS e FIGUEROA-VILLAR, 2008), sendo a responsável pela maioria das mortes no mundo (OPAS, 2016). Durante o seu ciclo biológico, modifica a superfície do eritrócito infectado e forma um fenótipo com aderência, facilitando a sua sobrevivência no organismo (MILNER, 2018).

Plasmodium vivax

Com o *P. falciparum*, engloba as espécies com maior ameaça (OPAS, 2016), sendo o plasmodium que mais causa a malária fora da África (MILNER, 2018). No Brasil, em 2014, foi responsável por 84% dos casos (NEVES et al.,

2016), entretanto, na malária grave, o óbito é raro, aparecendo, geralmente, quando a pessoa apresenta comorbidades (MILNER, 2018).

Plasmodium ovale

Encontrado em regiões restritas da África, existem duas espécies, a *P. ovale curtisi* e a *P. ovale wallikeri*, com diferenças apenas no tempo de latência e na sequência genética, apresentando manifestações clínicas e resposta à terapia com impossibilidade de distinção (NEVES et al., 2016; MILNER, 2018; BRASIL, 2020).

Plasmodium malariae

Tem registro mais raro, sendo frequentemente confundido com o *P. vivax* (NEVES et al., 2016). É considerada a forma mais benigna, com ciclo de vida mais longo e baixa infecção, no entanto, essas características provocam uma resposta imunológica mais exacerbada, podendo acarretar em uma forma crônica da malária (MILNER, 2018).

Plasmodium knowlesi

Infecta, mais comumente, macacos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) e apresenta casos na Ásia (NEVES et al., 2016), incluindo países como: Vietnã, Cingapura, Tailândia e Filipinas (MILNER, 2018). Em microscópio, pode ser confundido com o *P. malariae*, sendo o método Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) indicado para a sua identificação (NEVES et al., 2016). As complicações são raras, porém, proporcionalmente, são mais vistas do que nas infecções por *P. falciparum* e *P. vivax* (MILNER, 2018).

Plasmodium simium

O *P. Knowlesi* infecta macacos e já foi notificado no Brasil (BRASIL, 2020), tendo ocorrido surtos na Mata Atlântica do Rio de Janeiro, entre 2015 e 2016, causados pela espécie *P. simium* (BRASIL et al., 2017).

2 EPIDEMIOLOGIA

Em 1880, o oficial do exército francês Louis Alphonse Laveran observou em amostras sanguíneas de um dos soldados a presença de parasitas vivos, descobrindo também as diferentes formas desse: o anel, trofozoíto, esquizonte e gametócito do protozoário causador da malária. Após quase um século de tal descoberta, Ronald Ross, também médico e epidemiologista, foi responsável por identificar este parasita no estômago de mosquitos; consolidando o conhecimento de como ocorre a transmissão da malária e construindo a base para o combate dessa enfermidade (FRANÇA, 2008).

Atualmente, sabe-se da existência de mais de 400 espécies distintas de mosquitos do gênero *Anopheles*, onde pelo menos 30 são capazes de transmitir malária para seres humanos. A transmissão natural da malária ocorre através da picada de fêmeas desses mosquitos, infectadas por protozoários *Plasmodium* (OPAS, 2016; BRASIL, 2020). A maioria dessas espécies com importância médica possuem o hábito de picar as vítimas no início da manhã e ao anoitecer; entretanto, observa-se a presença de atividades também durante o período noturno, mas de maneira menos intensa (MS, 2019). O habitat é uma das características que definem o sucesso da transmissibilidade da malária, sendo favorável lugares cujo mosquito tenha longevidade, para que o parasito tenha mais tempo para concluir o seu ciclo, sendo preferíveis espécies que optem por ingerir sangue humano a de outras animais. No Brasil, as espécies de *Anopheles darlingi* tornaram-se as mais importantes devido às suas preferências por água limpa, sombreada, parada e quente, características muito comuns no norte da Amazônia (BRASIL, 2020).

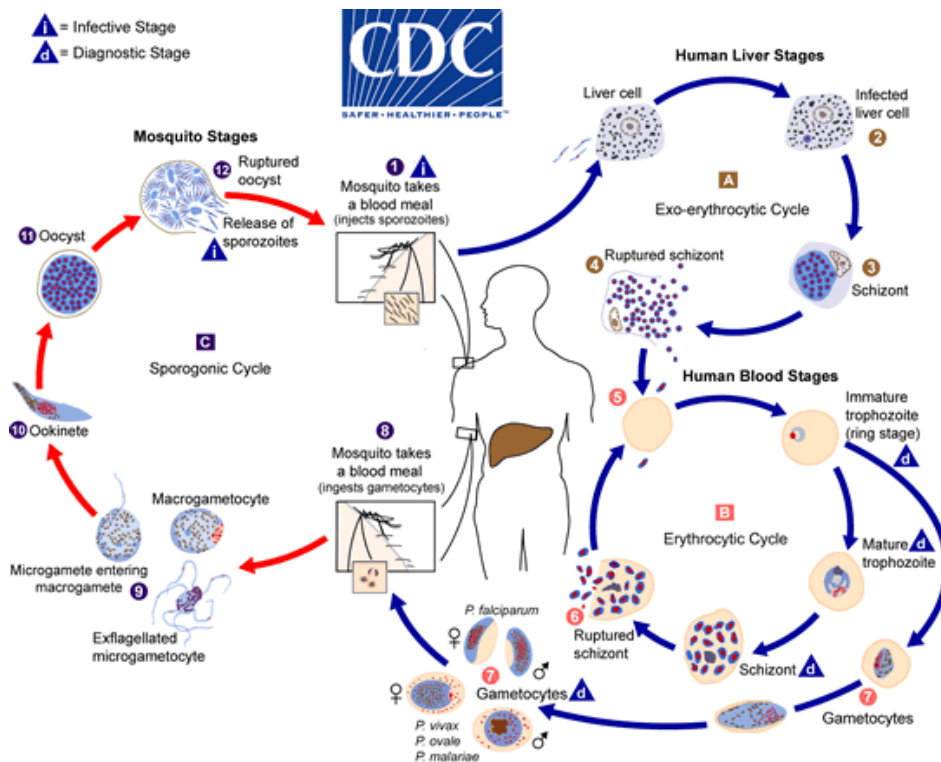
Relaciona-se a malária às seguintes espécies de plasmódios: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*, sendo essa última limitada a algumas áreas da África. Sabe-se ainda que algumas espécies desse protozoário são capazes de atingir macacos, tais como: *P. knowlesi*, *P. cynomolgi* e *P. simium*; podem também causar malária em humanos em condições normais e

experimentais, por meio da picada de mosquitos *Anopheles* infectados (BRASIL, 2020).

O parasita causador da malária possui um ciclo de vida caracterizado por uma fase assexuada no hospedeiro vertebrado e outra fase sexuada no vetor, os mosquitos (FRANÇA, 2008). O início da infecção se dá no momento que parasitos na forma de esporozoítos, são inoculados na pele através das glândulas salivares da fêmea do vetor (BRASIL, 2020). Cada inseto transmite em sua picada aproximadamente 10% dos seus esporozoítos, para os vasos capilares ou tecidos perivasculares; onde posteriormente esses parasitas iniciam a invasão a células de defesa, se camuflando através da ligação com proteínas plasmáticas. Nesse processo, alguns esporozoítos podem ser destruídos pelos macrófagos ou anticorpos a depender da imunidade do hospedeiro (FRANÇA, 2008). Após caírem na corrente sanguínea, os plasmódios invadem os hepatócitos em um processo extremamente ágil a ponto de que, em cerca de 30 minutos, já não é mais possível detectar parasitas no sangue do paciente. Enquanto encontram-se no fígado, os esporozoítos se diferenciam para a reprodução assexuada, originando dezenas de milhares plasmódios na forma de merozoítos, advindos do rompimento de cada hepatócito parasitado; em um processo com duração de aproximadamente de 14 a 16 dias (FRANÇA, 2008; BRASIL, 2020) (Figura 1).

Passada esta fase, os merozoítos caem novamente na circulação sanguínea onde cada um desses parasitas será responsável por invadir um eritrócito; multiplicando-se e gerando entre 12 a 16 merozoítos, por hemácia infectada. Nesse estágio, a duração desta fase varia a depender da espécie do plasmódio, sendo de 72 horas para *P. malariae* e 48 horas para as demais; e quando iniciam-se também os sintomas relacionados à malária, na fase chamada de esquizogonia sanguínea (BRASIL, 2020). Estas manifestações clínicas são reflexos da ruptura sincronizada das hemácias parasitadas, liberando mais merozoítos aptos a invadirem outros eritrócitos e continuarem o ciclo repetitivo de multiplicação (FRANÇA, 2008).

Figura 1 - Ciclo de vida do agente etiológico da malária



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention ([2020]).

Após sucessivas gerações de novos merozoítos ocorre a transformação de alguns desses em formas sexuadas; sendo macrogameta o gametócito feminino e o microgameta o masculino. No interior das hemácias, os gametas não se dividem ou se reproduzem, pois esse processo somente ocorre dentro do intestino delgado do inseto vetor, iniciando o ciclo sexuado do plasmódio; responsável por gerar os esporozoítos, que é a forma infectante transmitida aos seres humanos pela a picada do Anopheles (BRASIL, 2020). No intestino do mosquito, os macrogametas e microgametas rapidamente sofrem divisão celular, cada um produzindo em média 8 novos gametócitos flagelados, que ao fecundar-se originam os ookinetos. Nessa forma, o parasita está apto a atravessar a parede do intestino e formar oocistos; que em alguns dias sofrem esporogênia expelindo centenas de esporozoítos. Estes migraram para as glândulas salivares do inseto vetor, já na

sua forma infectante que é injetada nos hospedeiros vertebrados (FRANÇA, 2008).

Compreende-se na comunidade médica que uma pessoa infectada não contamina outro indivíduo sem o intermédio de um vetor, porém, um único paciente pode ser meio de transmissão da malária por meses ou anos, a depender da espécie do parasita, evidenciando a necessidade de um correto diagnóstico e tratamento (BRASIL, 2019). É comum que a população de regiões endêmicas desenvolve uma imunidade parcial que favorece transmissões assintomáticas. Sabe-se que esse tipo de imunização, ainda que não forneça uma proteção completa e adequada, reduz as chances de que a infecção evolua a quadros graves. Por ser adquirida aos longo da vida, registra-se principalmente na África, que a maioria das mortes por malária são em crianças pequenas. Em áreas de baixa incidência da doença, onde as pessoas possuem pouca ou nenhuma imunidade, todas as faixas etárias encontram-se em risco, sendo comum a ocorrência de surtos quando há migração dessas populações, geralmente por razões de trabalho ou refugiados, para regiões endêmicas (OPAS, 2016).

3 SINAIS E SINTOMAS

A malária caracteriza-se por febres intermitentes com intervalos que dependem do ciclo eritrocítico da espécie de plasmodium envolvida. No caso dos *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*, a periodicidade sintomática ocorre a cada 48 horas, sendo chamada de febre terçã, com febre terçã benigna para o *P. vivax* e terçã maligna para o *P. falciparum*. Em relação ao *P. malariae*, ocorre a cada 72 horas, sendo chamada de febre quartã (FRANÇA, SANTOS e FIGUEROA-VILLAR, 2008; NEVES et al., 2016).

A sintomatologia da malária, além de ser dependente da espécie de plasmodium, também está relacionada ao nível de parasitemia, ao tempo da doença e à imunidade do indivíduo, estando as gestantes, as crianças e os primoinfectados com maiores riscos de gravidade (BRASIL, 2020)(Tabela 1).

Os sintomas iniciais, como são comuns a outras doenças (dengue, gripe, zica, chikungunya), não contribuem com um diagnóstico clínico eficaz, sendo eles: cefaleia, fadiga, mal-estar e mialgia. Além disso, a sintomatologia inicial, na maioria das vezes, ocorre antes do acesso malárico clássico, sendo difícil a sua observação (NEVES et al., 2016; BRASIL, 2020). Ademais, se não tratada de forma adequada, a malária pode evoluir da forma aguda e não complicada para a forma grave e complicada, podendo levar à morte (FRANÇA, SANTOS e FIGUEROA-VILLAR, 2008).

Tabela 1 - Formas clínicas da malária grave e complicada e suas características

FORMAS GRAVES DA MALÁRIA	PRINCIPAIS ASPECTOS	COMPORTAMENTO NA POPULAÇÃO
Malária cerebral	Cefaleia, febre alta, vômitos, sonolência, coma convulsões	Maior risco para < 5 anos (em ambientes endêmicos), risco para todas as idades (em outros ambientes)
Insuficiência renal aguda	Volume urinário < 400mL/dia, aumento de ureia e creatinina plasmáticas	Mais frequente em adultos
Edema pulmonar agudo	Hiperventilação, febre alta e redução da pressão arterial de oxigênio	Mais frequente em gestantes
Hipoglicemia	Glicose sanguínea < 30mg/dL, sintomas ausentes ou mascarados pelos da malária	Mais frequente em crianças
Icterícia	Aumento da bilirrubina sérica, comprometimento da função hepática	Não especificado
Hemoglobinúria	Colúria, vômitos biliosos, icterícia, necrose tubular aguda com insuficiência renal é mais frequente	Alguns casos da forma aguda, pessoas com formas repetidas de malária grave por <i>P. falciparum</i>

Fonte: MILNER (2018); NEVES et al. (2016). Adaptado.

3.1 Malária Não Complicada

A forma sintomática clássica da malária é caracterizada por uma crise aguda com calafrios e sudorese seguidos por uma febre em torno de 40°C, podendo esses sintomas serem acompanhados de cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos, com duração entre 6 e 12 horas. Esse período é chamado de acesso malárico ou ataque paroxístico agudo, e depois de alguns episódios, a febre pode assumir os padrões intermitentes terçã ou quartã (NEVES et al., 2016; BRASIL, 2020). Porém, esses padrões podem não ocorrer, sendo que na presença de um desses sintomas com epidemiologia positiva deve-se suspeitar da doença (BRASIL, 2020).

Outras manifestações podem ser vistas, como no exame físico que pode evidenciar palidez e baço palpável. O paciente pode cursar com anemia em níveis diferentes, sendo em maior grau na infecção por *P. falciparum*. As manifestações crônicas podem levar à esplenomegalia reativa da malária com presença de hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e plaquetopenia. Ao ocorrer esse quadro de esplenomegalia reativa da malária, deve-se fazer diagnóstico diferencial com leucemias, leishmaniose visceral e esquistossomose (NEVES et al., 2016).

No geral, os sintomas mais prevalentes na malária não complicada são: cefaleia, mialgia, fraqueza, febre, epigastralgia, lombalgia, tontura, náusea e calafrio. No entanto, no Brasil, por ser mais frequente nos adultos, a febre muitas vezes não é relatada, principalmente se esses já tiveram infecções passadas. Em contrapartida, na África, é a mais importante causa da febre infantil (NEVES et al., 2016).

3.2 Malária Grave e Complicada

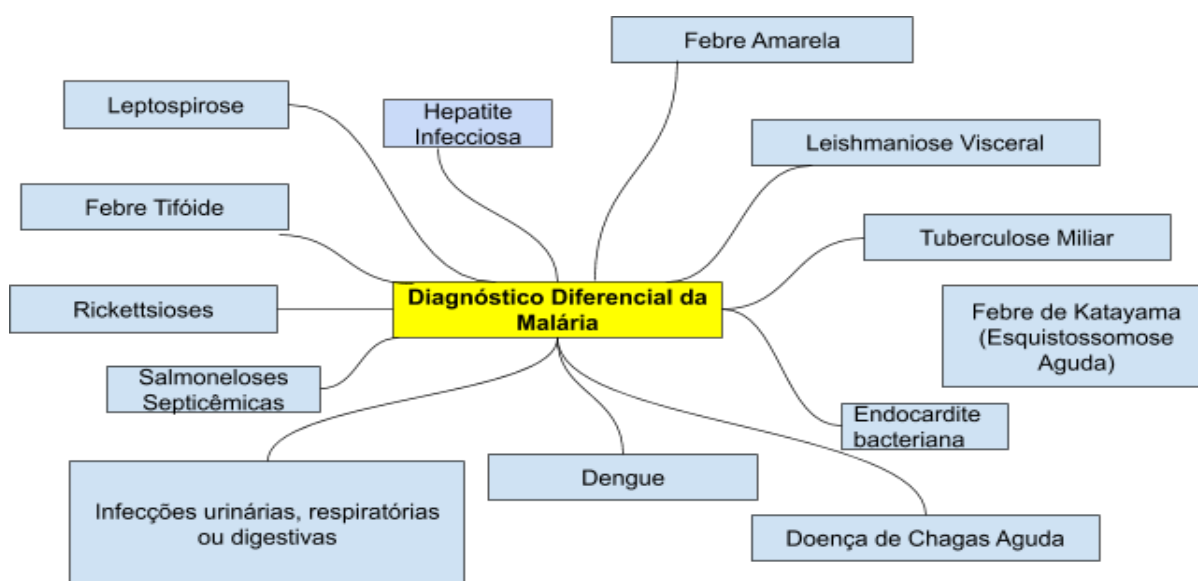
Caso haja atraso no diagnóstico ou sejam adultos não imunes, crianças ou gestantes, a malária pode assumir a sua forma grave e complicada (NEVES et al., 2016; BRASIL, 2020). Apesar do *P. falciparum* ser mais conhecido por sua agressividade, o *P. vivax* já foi associado a casos de coma, edema pulmonar agudo, insuficiência hepática, insuficiência renal aguda e hemorragias (NEVES et al., 2016).

Existem indicadores de pior prognóstico que também podem anteceder as formas graves, que são: dor abdominal intensa, icterícia, mucosas muito hipocoradas, redução urinária (< 400mL em 24 horas), vômitos repetidos, qualquer sangramento, febre muito alta, dispneia fora do acesso malárico, cianose, aumento da frequência cardíaca fora do acesso malárico, convulsão ou desorientação, prostração, comorbidades descompensadas, anemia grave, hipoglicemia, acidose metabólica, insuficiência renal, hiperlactatemia, hiperparasitemia (NEVES et al., 2016; BRASIL, 2020) (Tabela 1).

4 DIAGNÓSTICO

Exames tais como hemograma, bilirrubinas, lactato, AST e ALT, creatinina, gasometria arterial e exame de urina tipo 1 podem direcionar à suspeita de malária. Contudo, o diagnóstico laboratorial da malária pode ser confirmado por quatro formas possíveis: microscopia de gota espessa ou de esfregaço delgado, por testes diagnósticos rápidos (TDR) e também por técnicas moleculares (BRASIL, 2020). Concomitante à possibilidade da confirmação de infecção malárica, também deve-se observar os possíveis diagnósticos diferenciais pertinentes à esta patologia (Figura 2).

Figura 2 - Mapa conceitual do diagnóstico da Malária



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

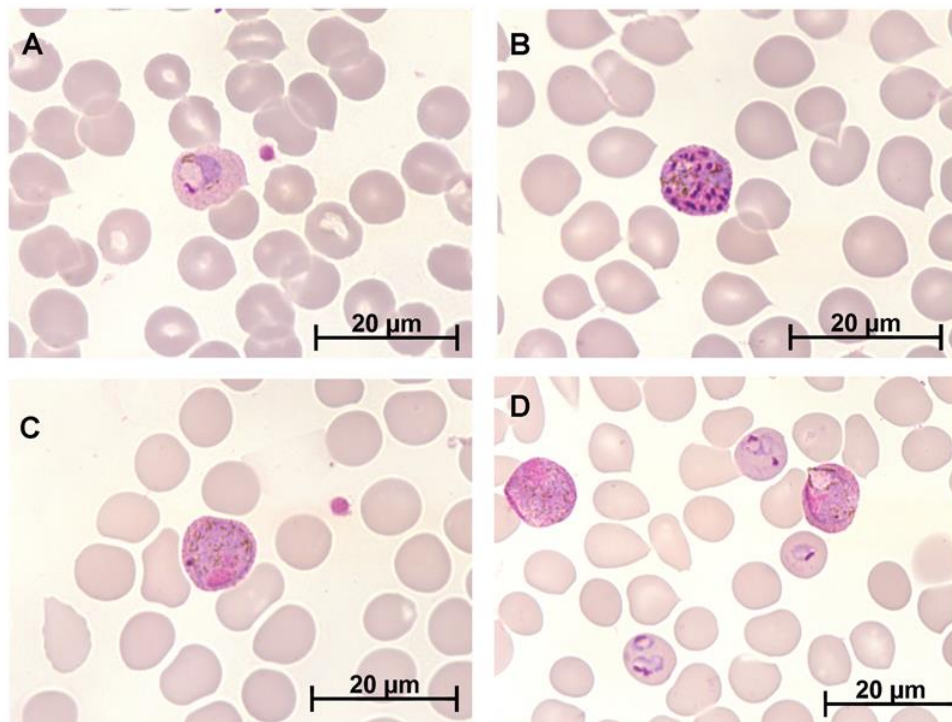
4.1 Microscopia de Gota Espessa

No Brasil, é o método mais utilizado, sendo justificado por sua eficácia, simplicidade e baixo custo. Para a realização desse método, é feita uma punção digital e a amostra é corada com azul de metileno e Giemsa, o que permite a observação do parasito e a diferenciação da sua fase de vida.

4.2 Microscopia de Esfregaço Delgado

É cerca de 30 vezes menos sensível que o método da gota espessa devido à baixa quantidade sanguínea na amostra. Entretanto, este método é bastante utilizado por fornecer uma maior facilidade em diferenciar as fases de vida do parasita e as alterações eritrocíticas causadas por este (Figura 3).

Figura 3 - Fotomicrografias (lâminas coradas com GIEMSA, segundo Walker, de acordo com as normas do Ministério da Saúde, aumento de 63x) de *Plasmodium vivax*. a - c: imagens de esfregaço sanguíneo, d: gota espessa. a) trofozoíto maduro com discreta granulação de Schuffner; b) esquizonte maduro com vários merozoítos e pigmento malárico; c) dois gametócitos e três hemácias parasitadas com trofozoítos. Observam-se hemácias poliparasitadas e; d) Trofozoítos maduros e um gametócito.



Fonte: Academia Nacional de Medicina ([2020]).

4.3 Testes Diagnósticos Rápidos (TDR)

Em casos de infecção malárica maiores que 100 parasitos/ μ L, apresenta-se sensibilidade de 90% ou mais quando comparados à gota espessa. No entanto, esse método de diagnóstico só deve ser realizado em locais onde não seja possível realizar a microscopia de gota espessa, áreas de baixa incidência da malária ou de difícil acesso aos serviços de saúde.

Os testes de diagnóstico rápidos para malária não devem ser usados como forma de acompanhamento da doença visto que, após o tratamento, pode haver persistência de partes parasitárias, acusando um resultado falso positivo. Existem kits comerciais que permitem diagnósticos rápidos (15-20 minutos). As principais vantagens dos TDRs é que eles são de fácil realização e interpretação e não necessitam do uso de microscópio. Entretanto, sua principal desvantagem é não medir o nível de parasitemia e a presença de data de validade.

4.4 Técnicas Moleculares

Devido ao custo e demora para emissão do resultado, as técnicas moleculares geralmente não são realizadas como exames para o diagnóstico laboratorial. Os métodos moleculares mais utilizados para a malária são PCR convencional e o PCR em tempo real. A sorologia para pesquisa de anticorpos IgM e IgG não deve ser realizada no caso de suspeita de malária, mas sim em casos de exposição prévia ou estudos científicos, visto que podem estar relacionada à maiores riscos de complicações devido ao tempo prolongado para o resultado. Seu resultado é relacionado à exposição prévia e é restrito apenas a estudos científicos. Além desses testes, existem o imunodiagnóstico como a Imunofluorescência Indireta (IFI), ELISA, exames de precipitação, radiodiagnóstico e aglutinação que não são utilizados na prática diária.

Casos de surgimento de febre em turistas que realizaram viagens, dentro de 3 meses, para uma área conhecida por ser endêmica para malária, devem ser examinados como possível portador da malária até o diagnóstico definitivo. Além do prazo de 3 meses, pode haver infecções

tardias em virtude da presença de hipnozoítos (*P. vivax* e *P. ovale*) adormecidos no fígado dentro de 3 anos da infecção inicial. A Malária deve ser diferenciada dos quadros virais respiratórios, urinários e digestivo incluindo a gripe, tuberculose miliar e, também, outras doenças tropicais, por exemplo, a dengue (MEDICINANET, 2010).

5 TERAPÊUTICA

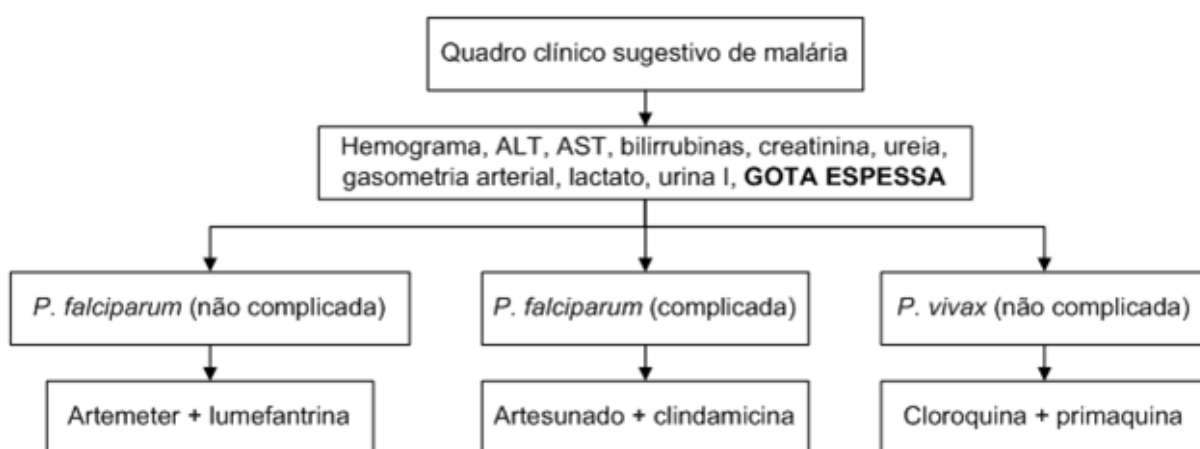
A prescrição de drogas antimaláricas só deve ser feita após o diagnóstico laboratorial positivo e confirmatório. Caso os sintomas da malária persistam, embora o exame tenha resultado negativo, o exame poderá ser repetido a cada 24 horas, enquanto não é definido um diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A implantação precoce do tratamento com as medicações para a malária é essencial para a cura da doença e consequente redução da morbimortalidade (FRANÇA et al., 2008).

No tratamento, as medicações são escolhidas conforme a espécie de *Plasmodium* e a gravidade da doença. Além disso, as doses devem ser ajustadas de acordo com a faixa etária, peso e se houver gestação. O tratamento objetiva, primariamente, a eliminação dos estágios assexuados sanguíneos do parasita. Logo após, é enfatizada a erradicação dos hipnozoítos (nos casos de infecção por *P. vivax* e *P. ovale*) e os gametócitos, interrompendo a transmissão vetorial (MEDICINANET, 2010).

Atualmente, as malárias causadas por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* devem ser tratadas com cloroquina 150 mg, por 3 dias, e para a cura radical de *P. vivax* e *ovale* é necessária a associação com primaquina para atuar sobre seus hipnozoítos (durante 7 dias = 0,5 mg/kg/dia ou 14 dias = 0,25mg/kg/dia). Após o surgimento da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, a OMS tem recomendado a associação de antimaláricos para tratar a malária causada pelo *P. falciparum*. A malária por *P. falciparum* não complicada é tratada com artemeter + lumefantrina e a forma complicada, com artesunato ou artemeter associado com clindamicina (20 mg/kg/dia, dividido em 3 doses, por sete dias) (NEVES et al., 2016; BRASIL, 2020).

Em casos de infecções por *P. falciparum* em gestantes, o tratamento é realizado com Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg ou Artesunato 100 mg + Mefloquina 200mg (essas associações são contraindicadas no primeiro trimestre da gravidez), visto que é proibida a utilização de Primaquina por gestantes e crianças menores de 6 meses de idade. A malária mista é tratada com Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg ou Artesunato + Mefloquina, ambos associados à Primaquina 5 mg (Figura 4).

Figura 4 - Manejo terapêutico da Malária



Fonte: Tuon (2010).

6 PROFILAXIA

Alguns grupos sociais possuem um maior risco de desenvolvimento da forma grave da doença se infectado pelo Plasmodium sp, tais como: idosos, gestantes, esplenectomizados, pessoas com imunodeficiência ou realizando tratamento de neoplasias, crianças menores que 5 anos e indivíduos provenientes de áreas onde a malária não é endêmica. Algumas atividades também podem favorecer a possibilidade de infecção, são elas: viagens para áreas endêmicas, principalmente no início ou término de estações chuvosas, atividades realizadas ao ar livre, passeios em áreas verdes, entre outros (BRASIL, 2020).

A prevenção da malária é feita principalmente pelo uso de roupas claras e mangas longas, controle vetorial, utilização de mosquiteiros

impregnados com inseticida, borrifação residual intradomiciliar e uso profilático de medicações antimaláricas (quimioprofilaxia), principalmente a cloroquina (OPAS, 2016). Assim, devido o amplo alcance no país, com casos na maioria dos estados nacionais, o Ministério da Saúde apresenta objetivos para o controle da malária, sendo esses: diminuir a mortalidade, a gravidade e a incidência dos casos; sustentar a ausência da transmissão nas áreas que não apresentam; e extinguir a doença do Brasil. Para isso, utiliza-se do PNCM, sendo esse muito importante para o diagnóstico e o tratamento, já que se tardios, pode ocorrer uma evolução para as formas graves, podendo alcançar o óbito (BRASIL, 2020).

Os viajantes devem ser orientados para que, caso surjam os principais sintomas da malária, procurem assistência médica independente da endemicidade da área de destino. Além disso, caso a área seja endêmica, deve receber orientações de profilaxia, tais como a aplicação a cada 2 horas de repelentes à base de DEET (N-N-dietilmetatoluamida) se for maior de 12 anos. Em crianças de 2-12 anos, deve-se utilizar repelentes com 10% de DEET, enquanto em crianças menores de 2 anos é necessária orientação médica. A quimioprofilaxia não é indicada para viajantes devido à grande rede de saúde para o diagnóstico e tratamento da malária. Ela pode ser utilizada em gestantes para evitar recaídas e deve-se considerar a possibilidade de resistência do parasita à Cloroquina (NEVES et al., 2016).

Ainda no Brasil, a malária apresenta uma tendência instável, com incidências que variam de acordo com o ano e predispondo, assim, a epidemias (NEVES et al., 2016). Um exemplo da instabilidade no país é que, atualmente, por volta de 1/3 dos casos notificados na região extra-amazônica é de contaminações ocorridas na própria região, sendo que anos anteriores a maioria era importada (BRASIL, 2020). Com isso, o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) utiliza uma classificação de risco, formando variados níveis endêmicos, de acordo com a incidência anual, e admitindo fatores que contribuem com o processo de transmissão, que são: os fatores biológicos, os ecológicos, os socioculturais, os econômicos e os políticos (NEVES et al., 2016).

REFERÊNCIAS

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA. **A malária, a doença dos “maus ares” ou a febre dos pântanos**. [2020]. Disponível em:

<https://www.anm.org.br/acidente-vascular-encefalico-3/>. Acesso em: 04 nov. 2020.

BRASIL, P. et al. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. **The Lancet Global Health**, [s.l.], v. 5, n. 10, p. e1038-e1046, out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Malária: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**, 2019. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria>. Acesso em: 09 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Guia de tratamento da malária no Brasil [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. – 1. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Malária**, abr. 2016. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5287:malaria-2&Itemid=875. Acesso em: 01 ago. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Malária**. [2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>. Acesso em: 04 nov. 2020.

FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Quim Nova**, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

Tuon. F. F. **MedicinaNET**, 2010. Malária. Disponível em:

<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2701/malaria.htm>. Acesso em: 05 ago. 2020.

MILNER JR., D. A. Malaria Pathogenesis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 1, jan. 2018.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World malaria report**, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2019/en/>. Acesso em: 01 ago. 2020.

06

TOXOPLASMOSE

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose, uma doença causada pelo parasita apicomplexa no *Toxoplasma gondii*, representa uma ameaça emergente à saúde pública global, com estimativa de 1 a 2 bilhões da população mundial infectada. É particularmente um problema associado a um nível econômico mais baixo em países em desenvolvimento com climas mais quentes, onde a infraestrutura de saúde pública é menos bem estabelecida e o oocisto altamente resistente contamina o ambiente por mais tempo (BAHIA-OLIVEIRA, L. 2017; EL BISSATI, KAMAL et al., 2018).

Em geral, a transmissão do *T. gondii* ao ser humano pode ocorrer através da ingestão de cistos teciduais contidos em produtos de carne mal cozidos e contaminados, após a exposição a oocistos eliminados pelo hospedeiro felino definitivo por meio de alimentos ou água contaminados, pela infecção congênita durante ou imediatamente antes da gravidez ou, raramente, pelo contato com sangue contaminado (transfusão, transplante ou inoculação acidental) (BLUME e FRANK, 2018; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018).

No Brasil, já ocorreram vários surtos de oocistos do *Toxoplasma gondii*, com água ou produtos como fontes de transmissão. Vários fatores contribuem para alta prevalência de infecção por *T. gondii*, incluindo infraestrutura precária em locais de tratamentos de água e esgoto, população mais socialmente vulnerável e acesso e atendimento inadequado aos cuidados de saúde. Além disso, o Brasil possui rica biodiversidade felina em áreas peri-urbanas, rurais e florestais, favorecendo os altos níveis de contaminação ambiental com oocistos e presença de diversos genótipos de *T. gondii* (FERREIRA et al., 2018).

1 ETIOLOGIA

O *Toxoplasma gondii* é um parasita protozoário intracelular obrigatório pertencente ao filo Apicomplexa, na classe Sporozoa e família Sarcocystidae. Ele possui organelas únicas na extremidade apical para invadir e, assim, sobreviver vivendo em células hospedeiras. Além disso, o *T.*

gondii também possui um apicoplasto, ou seja, uma organela exclusivamente dedicada a funções metabólicas específicas (JOSHUA e ANITA, 2018).

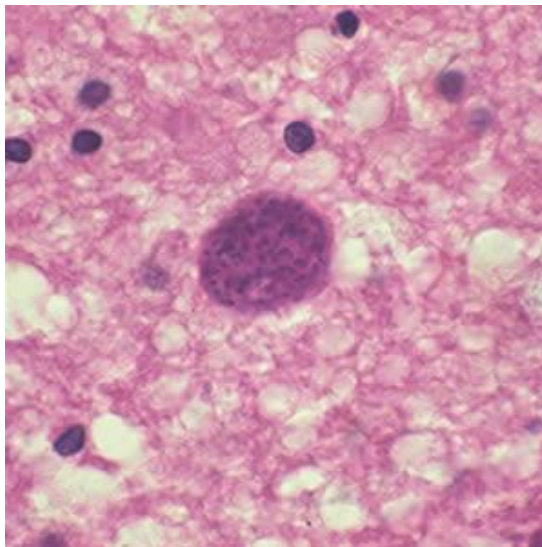
O *T. Gondii* apresenta ciclo evolutivo com três formas principais sendo todas elas dotadas de competência para realizar a infecção: (Figura 1)

(a) Taquizoítos: forma haplóide de replicação rápida que ocorre na fase aguda e para qual a resposta imune é direcionada, além de serem capazes de atravessar a placenta e infectar o feto;

(b) Bradizoítos: uma forma de replicação lenta que produz os cistos e se encontram nos tecidos infectados pelo protozoário;

(c) Esporozófitas: se encontram dentro dos oocistos formados exclusivamente no intestino dos felinos, seu hospedeiro definitivo (BRASIL, 2018; BLUME e FRANK, 2018; JOSHUA e ANITA, 2018).

Figura 1 - Cisto de *Toxoplasma gondii* em tecido cerebral corado com hematoxilina e eosina



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention [(20--)]

Os oocistos, estágio ambientalmente robusto de *T. gondii*, desempenham um papel importante na epidemiologia deste parasita zoonótico, uma vez que permanecem viáveis na água, mesmo após exposição química, como ácido sulfúrico aquoso a 2% ou hipoclorito de

sódio (Figura 2). Os oocistos esporulados possuem maior resistência por terem uma parede constituinte de proteínas. Dentro de um grupo de 25 proteínas em frações de esporocistos/esporozoítos, muitos são conhecidos por serem proteínas que passam através de vias de secreção do parasita que conduzem, quer à superfície ou eventualmente para injeção na célula ou o vacúolo. Outros estão associados ao reconhecimento e adesão, movimento e invasão, metabolismo de carboidratos ou outras enzimas (oxidorreductase) (FRITZ et al., 2012; SHAPIRO e KAREN et al., 2019).

Figura 2 - Oocistos de *Toxoplasma gondii* em uma flutuação fecal



Fonte: Centers For Disease Control And Prevention [(20--)]

2 EPIDEMIOLOGIA

O ciclo de *T. gondii* é heteroxeno facultativo, sendo dividido em duas formas diferentes, a fase sexuada, que ocorre no hospedeiro definitivo e a assexuada, ocorrendo no hospedeiro intermediário (Figura 3). A morfologia é múltipla, a depender do local e estado evolutivo. São diferentes as formas que o parasito apresenta durante o ciclo, sendo Taquizoítos na fase aguda da infecção; Bradizoítos encontrados em vários tecidos (fase crônica da doença); e Esporozoítos que são a forma de resistência (CAMPBELL, 2017).

(1a) Os oocistos são eliminados nas fezes dos felinos, e demoram cerca de 5 dias para se tornarem infectantes.

(1b) Os gatos se reinfectam pela ingestão de oocistos esporulados.

(2) Os roedores, pássaros, animais de produção e selvagens infectam-se após ingerirem materiais infectados.

(3) Os Oocistos se desenvolvem em taquizoítas após a ingestão.

(4) Os taquizoítas se espalham por todo o corpo e formam cistos teciduais no tecido muscular e neural.

(5) Os gatos se infectam após consumirem hospedeiros intermediários contendo bradizoítos.

(6a) O homem pode se infectar pela ingestão de carne mal cozida que possui bradizoítos.

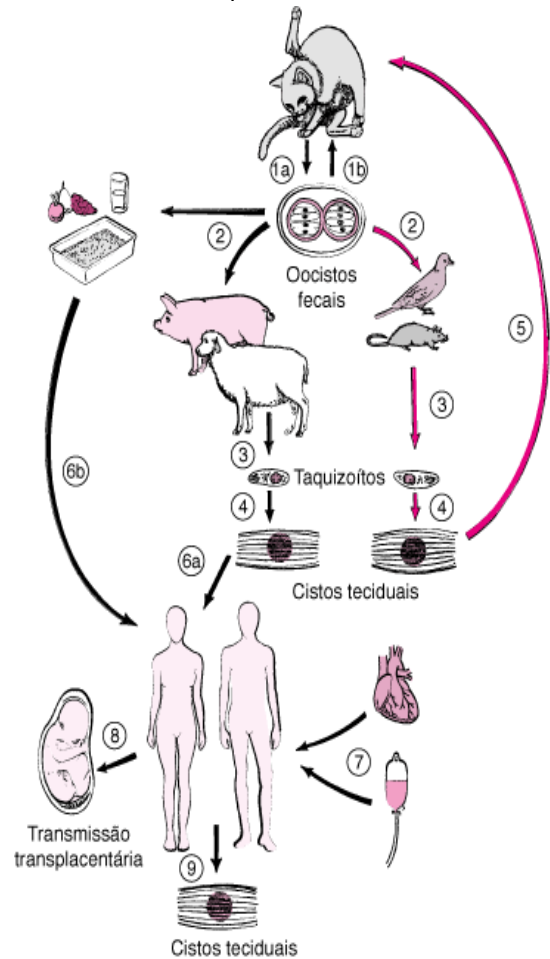
(6b) Os seres humanos podem se infectar pela ingestão de alimentos ou água contaminada por fezes de gatos ou outros materiais contaminados por fezes ou pelo contato com a areia do gato.

(7, 8) Raramente, a infecção nos seres humanos é decorrente de transfusão sanguínea, transplante de órgão ou transmissão transplacentária.

(9) No hospedeiro humano, os parasitas formam cistos teciduais, principalmente no músculo esquelético, no miocárdio, no cérebro e nos olhos.

Fonte: Manuais MSD para profissionais da saúde. Adaptado

Figura 3 - Ciclo de transmissão da toxoplasmose



As principais vias de transmissão da doença são pela via oral, por meio da ingestão de alimentos e água contaminados e a via congênita, quando a genitora transmite para o feto durante gestação. São raros os casos de transmissão por inalação de aerossóis contaminados, inoculação acidental, transfusão sanguínea e transplante de órgãos. O animal é infectado ao se alimentar de animais parasitados, carnes cruas com Bradizoítos, ocorrendo a

paralisação do parasita em seu intestino e eliminação de milhões de oocistos nas fezes em aproximadamente 7 a 21 dias (BRASIL, 2020; VYAS, 2015).

É necessário ressaltar que o contato com gatos não causa a Toxoplasmose. O perigo está no contato com as fezes felinas contaminadas e no consumo de água contaminada e alimentos mal lavados ou mal cozidos (BRASIL, 2020).

3 SINAIS E SINTOMAS

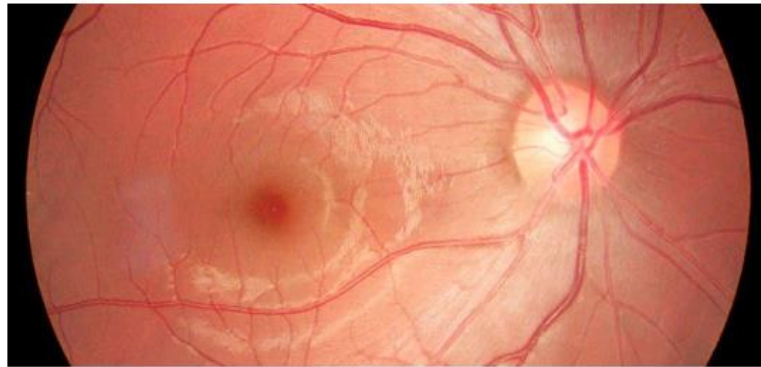
Os sinais e sintomas da toxoplasmose são variáveis e associados ao estágio da infecção (agudo ou crônico). São normalmente leves, e podem simular uma gripe ou dengue e podem incluir mialgia e alterações linfonodais (BRASIL, 2020).

Os sintomas usuais são a retinocoroidite ou inflamações na retina e coróide com vitreíte associada, seguido de calcificações cerebrais, problemas neurológicos e hidrocefalia e microcefalia. A doença pode se manifestar ao nascimento, no entanto, é possível que se manifeste dias, semanas, meses e até anos após (SOARES, et al., 2019) (Figura 4 e 5).

A maior parte dos casos de toxoplasmose é assintomática ou apresenta sintomas muito inespecíficos, levando à confusão, principalmente, com sintomas comuns a outras doenças como citomegalovírus ou mononucleose infecciosa. Mesmo na ausência de sintomatologia, o diagnóstico da infecção pelo *Toxoplasma gondii* na gravidez é de grande importância, tendo como objetivo principal a prevenção da toxoplasmose congênita e suas sequelas (BRASIL, 2013; BRASIL, 2010; BAHIA-OLIVEIRA, 2017).

A maioria dos recém-nascidos se apresentam assintomáticos na fase neonatal, mesmo os sintomas desta doença sendo bem graves como aparecimento da coriorretinite, calcificações intracranianas e hidrocefalia. Por essa razão, ela pode ser classificada de acordo com sua apresentação sintomática, podendo ser caracterizada por quatro formas distintas, uma doença neonatal sintomática, um sintoma que se manifesta ao longo do primeiro mês de vida, sequelas de uma infecção prévia não diagnosticada ou infecção subclínica (SERRANO et al., 2016).

Figura 4 - Fundo de olho normal



Fonte: Cabral (2020).

Figura 5 - Lesão na retina (em região macular) por toxoplasmose



Fonte: Fonte: Cabral (2020).

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para a toxoplasmose, normalmente, é realizado através de sorologia com testes de anticorpos por fluorescência indireta (IFA) ou imuno-ensaio enzimático para IgG e IgM (EIA) (PEARSON, 2017). Quando há resultados duvidosos ou se a interpretação for incerta, novas amostras devem ser solicitadas em um laboratório de referência. A sorologia é sensível, específica e possível de ser realizada em laboratórios de menor complexidade (BRASIL, 2019).

Na toxoplasmose aguda detectam-se os anticorpos IgM e IgA cerca de uma semana após a infecção, seus níveis podem se elevar até um mês e declinam em meses (6 meses até mais de 1 ano), a depender tanto do anticorpo avaliado quando do teste utilizado para sua identificação (BRASIL, 2019). Anticorpos IgG surgem mais lentamente, com pico em 1 a 2 meses, podendo permanecer altos e estáveis durante meses a anos. A sorologia IgM para Toxoplasmose não tem especificidade (PEARSON, 2017) (Quadro 1).

Quadro 1 - Interpretação dos exames de imunoensaio enzimático para IgG e IgM

INTERPRETAÇÃO	IgG	IgM
Nenhuma evidência de infecção	Negativo	Negativo
Possivelmente infecção precoce ou resultado de IgM falso-positivo	Negativo	Duvidoso
Possivelmente infecção aguda ou resultado de IgM falso-positivo	Negativo	Positivo
Indeterminado	Duvidoso	Negativo
Indeterminado	Duvidoso	Duvidoso
Possivelmente infecção aguda	Duvidoso	Positivo
Infecção por ≥ 6 meses	Positivo	Negativo
Infecção provavelmente por > 1 ano ou resultado de IgM falso-positivo	Positivo	Duvidoso
Infecção possivelmente recente nos últimos 12 meses ou resultado de IgM falso-positivo	Positivo	Positivo

Fonte: Manual MSD [20--].

O diagnóstico em mulheres grávidas, em fetos ou recém-nascidos pode ser difícil, sendo aconselhada a procura por especialistas da área (PEARSON, 2017). Quando na primeira avaliação da gestante identifica-se IgM e IgG, deve ser realizado o teste de avidéz de IgG, pois ele estima a provável idade gestacional da infecção materna e o risco para o feto (BRASIL, 2019). É importante salientar que quando há o diagnóstico materno, a paciente deve ser acompanhada pelo médico no período pré-natal até a gestação (MORAES, 2020).

Na toxoplasmose fetal, a melhor forma de diagnóstico é pela detecção do parasito por PCR em amostras de líquido amniótico, haja vista que essa é a forma mais rápida, sensível e segura, em comparação com outros métodos como a sorologia, cultura e inoculação em camundongos. A reação em cadeia da polimerase (PCR) em líquido amniótico, que pode ser realizado na 18ª semana de gestação, demonstra excelente sensibilidade e especificidade, chegando a 100%, dessa forma, com valor preditivo positivo de 100%, entretanto, quando se encontra um resultado negativo não se deve excluir a infecção (MORAES, 2020).

A presença no neonato ou lactente jovem (idade ≤ 6 meses) de anticorpos IgM e/ou IgA confirma a infecção congênita, uma vez que a IgG materna cruza a placenta, ao contrário de IgM, com isso a presença de IgG no neonato não confirma o diagnóstico (PEARSON, 2017; BRASIL, 2019). Contudo, a IgG decresce e quando é possível encontrá-lo ao final dos 12 meses de vida, tem-se o padrão ouro do diagnóstico de toxoplasmose congênita. Por outro lado, quando se tem a ausência desta imunoglobulina, em crianças imunocompetentes, em menores de 12 meses sem tratamento, há a exclusão da infecção (BRASIL, 2019).

Em criança com diagnóstico confirmado ou sua provável existência, é necessário avaliar o grau de comprometimento da infecção. Para isso, podem ser realizados os exames de fundo do olho, de imagem do sistema nervoso central, do líquido cefalorraquidiano e uma avaliação auditiva (BRASIL, 2019).

5 TERAPÊUTICA

O tratamento anti-toxoplasma deve ser implementado o mais cedo possível para diminuir amplamente a transmissão da mãe para o filho ou reduzir os danos acarretados. O tratamento utiliza como base a pirimetamina, a sulfadiazina e o ácido fólico (MORAES, 2020). Entretanto, a terapêutica específica nem sempre é indicada em hospedeiros imunocompetentes, exceto quando a infecção inicial ocorre durante a gestação ou na vigência de comprometimento de outros órgãos, como

coriorretinite e miocardite. Recomenda-se o tratamento em gestantes, recém-nascidos e pacientes imunodeprimidos (BRASIL, 2010).

No tratamento da toxoplasmose gestacional, a espiramicina parece reduzir a transmissão vertical, então recomenda-se que sua introdução seja iniciada preferencialmente nas três semanas iniciais após a infecção e sua remoção só se dê com a resolução do caso (BRASIL, 2011). Deve-se estar atento a pirimetamina que é teratogênico, sendo seu uso contra-indicado no primeiro trimestre de gestação. A sulfadiazina também é contra-indicada no terceiro trimestre por poder ocasionar kernicterus (BRASIL, 2010).

Quadro 2 - Tratamento da toxoplasmose

TRATAMENTO	MEDICAMENTO	TEMPO DE INFECÇÃO	DOSE USUAL	DURAÇÃO
Gestantes	Espiramicina	Primeiras 18 semanas	75 – 100 mg vo, 8/8horas	Até o final da gestação se o concepto não infectado Até o final da gestação se o concepto não infectado
	Sulfadiazina	Fim do segundo trimestre ou no terceiro trimestre com infecção fetal confirmada ou altamente suspeita.	500 a 1000 mg, 2 – 4 x /dia	Até o final da gestação
	Pirimetamina		75 a 100 mg	
Ácido folínico	5 - 10 mg/dia			
Recém-nascidos	Sulfadiazina	-	100mg/kg/dia de 12/12 horas	-
	Pirimetamina	-	2mg/kg/dia por dois dias, cada 12 horas e posteriormente 1mg/kg/dia, dose única diária	-
	Ácido folínico	-	5 a 10mg, 3xsemana, para combater a atividade antifólica da pirimetamina, com supressão medular.	Manter por uma semana após a retirada da pirimetamina

Fonte: Sociedade Brasileira de Neonatologia [20--].

Quando se confirma ou suspeita-se da infecção fetal, usa-se o combinado de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico pela mãe para o tratamento do feto. Serviços de Saúde costumam adotar essa associação em infecções comprovadas no terceiro trimestre de gestação, haja vista o risco de transmissão (Brasil, 2011). Em recém-nascidos sintomáticos ou não, mas apresentando exames laboratoriais confirmatórios para o *Toxoplasma gondii*, devem ter seu tratamento iniciado a partir da 1ª semana de vida (Quadro 2).

É importante ter a monitorização hematológica semanal dessa associação de fármacos, tanto no primeiro mês quando após cada 30 dias. Quando houver acometimento do SNC (proteína > 1g/dl) e/ou ocular a prednisona deve ser administrada, a dose recomendada é 0,5mg/kg, VO, de 12/12h até que haja redução inflamatória (SBN, 2020).

6 PROFILAXIA

A principal medida de prevenção da toxoplasmose é a promoção de ações de educação em saúde, principalmente em mulheres que estão em idade fértil e pessoas com imunidade comprometida. Abordagens eficazes devem incluir:

(a) Avaliação sorológica pré-gestacional que inclui a triagem sorológica no primeiro trimestre e mensal nas pacientes susceptíveis, além de tratar as infectadas.

(b) Levar Educação Popular em Saúde para pacientes propensos à infecção.

(c) Promoção de higiene diária: não ingerir carnes cruas ou mal passadas; lavar as mãos e utensílios após manipular alimentos; lavar com cautela frutas e verduras antes do consumo; filtrar ou ferver a água de consumo; evitar o contato com fezes e areia de gato (usar luvas caso necessário); evitar acesso de insetos à cozinha.

Em situações de surto, a identificação e retirada do alimento contaminado dos locais de produção e distribuição deve ser imediata para

interromper a transmissão e evitar o desenvolvimento de novos casos (PEARSON, 2017; BRASIL, 2011; SBN 2020).

REFERÊNCIAS

BAHIA-OLIVEIRA, L., GOMEZ-MARIN, J., SHAPIRO, K. *Toxoplasma gondii*. In: J. B. Rose and B. Jiménez-Cisneros, (eds) **Global Water Pathogens Project**. R. Fayer and W. Jakubowski, (eds) Part 3 Protists). Michigan State University, E. Lansing, MI, UNESCO. Disponível em:

<http://www.waterpathogens.org/book/toxoplasma-gondii>. Acesso em: 12 ago. 2020.

BLUME, M., SEEGER, F. **Metabolic interactions between *Toxoplasma gondii* and its host**. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6208699/>. Acesso em: 12 ago. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Toxoplasmose**: sintomas, tratamento e como prevenir. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/toxoplasmose>. Acesso em: 04 ago. 2020.

BRASIL. **Boletim epidemiológico de 2020** - BRASIL, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Cadernos de Atenção Básica, nº 32. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido**: guia para os profissionais de saúde, 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Notificação e Investigação: **Toxoplasmose gestacional e congênita** [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

CABRAL, Pedro Paulo. **Toxoplasmose ocular**. 2020. Disponível em: <https://oftalmologistapedropaulo.com.br/2020/02/09/toxoplasmose-ocular/>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CAMPBELL, L. M. et al. Desvendando a Toxoplasmose. In: Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar, 2, 2017. **Anais...** 2017. Disponível em: <http://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/coloquio/article/view/196>. Acesso em: 04 nov. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Toxoplasmosis (Toxoplasma infection). In: CDC twentyfour seven. Saving Lives, Protecting People. **Parasites**. [(20--)]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html>. Acesso em: 12 de ago de 2020.

E. BAHIA-OLIVEIRA, L., GOMEZ-MARIN, J., SHAPIRO, K. Toxoplasma gondii. In: J. B. Rose and B. Jiménez-Cisneros, (eds) **Global Water Pathogens Project**. Disponível em: <http://www.waterpathogens.org>. Acesso em: 12 ago. 2020.

EL BISSATI K, LEVIGNE P, LYKINS J, et al. Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. **Emerg Microbes Infect**. 2018;7(1):165. Published 2018 Sep 27. doi:10.1038/s41426-018-0164-4

FERREIRA F. P.; CALDART E. T.; FREIRE R. L.; MITSUKA-BREGANO, R.; FREITAS, F. M.; MIURA, A. C. The effect of water source and soil supplementation on parasite contamination in organic vegetable gardens. **Rev. Bras. Parasitol. Vet**. 2018;27:327–337.

FRITZ, H. M.; BOWYER, P. W.; BOGYO, M.; CONRAD, P.A.; BOOTHROYD, J. C. Proteomic analysis of fractionated Toxoplasma oocysts reveals clues to their environmental resistance. **PLoS One**. 2012;7(1):e29955.

JOSHUA, A. K.; ANITA, A. K. Toxoplasma gondii. **Curr Biol**. 2018;28(14):R770-R771. doi:10.1016/j.cub.2018.05.035

Manuais MSD. [20--]. **Doenças infecciosas**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/protozo%C3%A1rios-extraintestinais/toxoplasmose>. Acesso em: 04 ago. 2020.

MORAES, C. L. et al. Infecção congênita—diagnóstico e tratamento materno-fetal. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e137984965-e137984965, 2020.

PEARSON, R. D. **Toxoplasmose**. University of Virginia School of Medicine, 2017. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/protozo%C3%A1rios-extraintestinais/toxoplasmose>, Acesso em: 11 ago. 2020.

SERRANO, M. G. I. et al. Toxoplasmose Na Gravidez: Revisão Bibliográfica. Connection Line-**Revista Eletrônica do Univag**, n. 14, 2016.

SHAPIRO, K. et al. "Environmental transmission of *Toxoplasma gondii*: Oocysts in water, soil and food." **Food and waterborne parasitology** vol. 15 e00049. 1 Apr. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033973/>. Acesso em: 04 ago. 2020.

SOARES, T. P. et al. Associação de polimorfismos de nucleotídeo único (snps) e manifestação clínica da toxoplasmose congênita. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico**, v. 5, n. 5, 2019.

VYAS, A. Mechanisms of host behavioral change in *Toxoplasma gondii* rodent association. **PLoS pathogens**, v.11, n.7, 2015.



LIGA DE PARASITOLOGIA MÉDICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI



I CURSO ON LINE DE
DOENÇAS TROPICAIS

