



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

GUILHERME SILVA MIRANDA

**ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *Schistosoma mansoni* EM
PACIENTES COM BAIXA CARGA PARASITÁRIA E COM HISTÓRICO DE
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA**

Belo Horizonte - MG
2018

GUILHERME SILVA MIRANDA

**ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR *Schistosoma mansoni* EM
PACIENTES COM BAIXA CARGA PARASITÁRIA E COM HISTÓRICO DE
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de mestre em Parasitologia.

Orientadora: Profa. Dra. Deborah Aparecida Negrão-Corrêa

Área de concentração: Imunoparasitologia.

Belo Horizonte - MG
2018

LABORATÓRIOS ENVOLVIDOS:

IMUNOLOGIA DE HELMINTOS – ICB/UFMG

Profa. Dra. Deborah Ap. Negrão-Corrêa

LABORATÓRIO DE HELMINTOS INTESTINAIS – ICB/UFMG

Prof. Dr. Stefan Michael Geiger

EPIDEMIOLOGIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS – ICB/UFMG

Profa. Dra. Mariângela Carneiro

APOIO FINANCEIRO:

Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MINISTÉRIO DE SAÚDE/ CNPq,
Nº 40/2012) – Pesquisa em Doenças Negligenciadas

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Dedico esse trabalho à população de Brejo do Amparo, que sem a incrível cooperação deles, esta dissertação nunca teria sido apresentada. Aos meus pais, M^a do Livramento Miranda e Edivan Miranda, apoios incondicionais sempre, que sem o imenso suporte deles, talvez não tivesse estruturas suficientes para sair do conforto de casa e tentar novos horizontes.

Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me permitido alcançar mais essa vitória e por nunca ter me deixado desistir no meio dessa jornada, mesmo nos momentos de desânimo e diante de desafios que ingenuamente julguei serem impossíveis de serem enfrentados.

Aos meus pais e a minha família, por terem me apoiado em todas as minhas decisões, mesmo as mais ousadas, como a de morar em Belo Horizonte, aconselhando-me a decidir sempre pelo melhor caminho, mesmo sabendo que este não seria o mais fácil, porém o mais digno de ser trilhado.

À minha orientadora, prof. Dra. Déborah Aparecida Negrão-Corrêa, que outrora jamais imaginei ter a oportunidade de trabalhar e aprender sobre o universo imunológico da esquistossomose. Agradeço pela paciência, exemplo de profissional, ensinamentos, pela acolhida no laboratório, e por ter acreditado na minha capacidade em realizar esse projeto desafiador, mesmo eu tendo que enfrentar uma intensa jornada de trabalho no Maranhão.

Ao prof. Dr. Stefan Geiger, por ter permitido o meu acesso ao banco de dados sobre leishmaniose tegumentar de Brejo do Amparo do seu grupo de pesquisa, e à profa. Dra. Mariângela Carneiro, pela ajuda no delinemaneto deste trabalho, bem como os ensinamentos sobre alguns conceitos epidemiológicos.

Às pessoas que trabalharam na organização anterior das informações que estavam contidas no banco de dados que utilizei com profundo zelo, como a Dra. Jailza Lima, a Msa. Fernanda Magalhães, o Dr. Warley Nascimento, Msa. Vanessa Normadio e a Msa. Samira Resende.

Aos meus amigos do Laboratório de Imunologia de Helmintos (ICB/UFMG), Dra. Michele Rezende, Msa. Laura Maggi, Msa. Vanessa Fernandes, Ms. Vinícius Oliveira, Mariela Resende, Matheus Moura e ao nosso futuro mestrando, João Peixoto, pelo convívio, aprendizado, momentos de descontração e por me fazerem sentir em “casa”. Agradeço de maneira especial à Ms. Samira Resende, a qual ainda não sei como retribuir tamanha ajuda, desde a seleção de mestrado até os últimos minutos do desenrolar dessa dissertação.

À “Turma do Piru”, pelo prazeroso convívio durante as exaustivas aulas do mestrado, especialmente ao subgrupo “Clã da Parasito”, formando pela conexão Divinópolis (Diogo Tavares), Alagoas (Carol Marinho), Venezuela (Danimar Lopez), São Luís (eu) e “República Independente de Nova Lima” (Williane Siqueira), por todos os momentos especiais que passamos juntos, pelas festas e risadas, sempre ajudando uns aos outros, encorajando a sempre seguir em frente. Sou extremamente grato por ter conhecido vocês!

Ao prof. Dr. Neuton Silva-Souza, coordenador do Laboratório de Parasitologia Humana (LPH) da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), que me ensinou o primeiro ABC científico dentro da Parasitologia ainda na graduação.

Aos meus amigos da UEMA/UFMA, Roberta Gondim, Msa. Lorrane Cantanhêde, Fernanda Carvalho e Thiago Araújo, por todas as palavras de incentivo e em especial ao grupo do LPH/UEMA, Gustavo Rodrigues, Msa. Gabriela Sampaio e Msa. Ranielly Nogueira, que sempre me ajudaram em experimentos e coletas de campo na Baixada Maranhense.

Aos amigos do “L'amitié”, que me transmitiram boas vibrações a todo o momento.

Ao IFMA, campus São Raimundo das Mangabeiras, por ter me permitido uma flexibilização nos meus horários para que pudesse finalizar minha dissertação e pela imensa ajuda dos meus amigos professores, Florisval Protásio, Rafael Zanotti, Well Max Cunha, Guilherme Ramon Arantes e Felipe Saraiva, que cobriram a maior parte das minhas aulas sem maiores empecilhos.

Aos meus queridos alunos do IFMA, que me proporcionaram momentos únicos dentro de sala de aula, desconstruindo os momentos de tensão a qual estava mergulhado durante a finalização dessa dissertação. Por eles eu me sentia cada vez mais vivo exercendo a profissão de docente.

Aos professores do Departamento de Parasitologia (ICB/UFMG), a qual tive o privilégio de prestigiar suas aulas durante as disciplinas do mestrado e poder ter tido a oportunidade de aprender um pouco do grandioso conhecimento sobre o mundo dos parasitos por meio de palavras de grandes mestres.

Ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia (PPGPAR/ICB), em nome do prof. Dr. Ricardo Fujiwara, por ter tido toda paciência e destreza em solucionar minhas dúvidas e pedidos referentes ao mestrado.

Às Secretárias da Pós-Graduação, Sibeles Abreu e Sumara Guilherme, por todo apoio prestado.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de mestrado e que juntamente com a FAPEMIG, auxiliaram financeiramente esse projeto.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a finalização desse ciclo, meus profundos agradecimentos.

Fuja para uma aventura sem fim, sem qualquer hora, em qualquer lugar. Transforme essas lágrimas em coragem e vá. Você está ultrapassando o seu limite. Suas asas começam a subir (você pode voar!). Destrua toda a tristeza e dor para que você fique forte no amanhã. Pise firmemente no chão (...). Nunca é tarde para começar, então não importa quantas vezes levar, se levante novamente. Tem que haver um significado em continuar.

(Departure – Hunter x Hunter)

RESUMO

Helminthos como *Schistosoma mansoni* e protozoários do gênero *Leishmania* são parasitos com alta prevalência na população humana e responsáveis por elevadas taxas de mortalidade e morbidade mundial. Devido à ampla distribuição das áreas de transmissão dessas parasitoses, especialmente em áreas tropicais e subtropicais do globo, é frequente o risco de infecção concomitante. Entretanto, o impacto que esse tipo de interação infecciosa pode ocasionar em pacientes residentes em áreas endêmicas ainda é pouco elucidado. Dessa forma, objetivamos caracterizar os aspectos parasitológicos, imunológicos, hematológicos, clínicos e ultrassonográficos de pacientes parasitados por *S. mansoni* com baixa carga parasitária e com histórico de infecção por leishmaniose tegumentar americana (LTA). Para tanto, 257 residentes do Distrito de Brejo do Amparo (MG) assinaram um termo de livre consentimento para participar do estudo e foram convidados a responder questionário socioeconômico e fornecer amostras de fezes e sangue. As amostras de fezes foram processadas para realização de técnicas de HPJ, Gradiente Salino, Helmintex[®] e Kato-Katz e analisadas para diagnóstico parasitológico. Amostras de sangue foram utilizadas para realização do hemograma (plaquetas, hemoglobina, hemácias e eosinófilos) e obtenção de soro para quantificação dos níveis de IgE total e de citocinas e quimiocinas. Indivíduos com exame parasitológico positivo para *S. mansoni* foram convidados para exame clínico e ultrassonográfico do abdômen e os dados foram utilizados para estabelecer o grau de morbidade da esquistossomose para cada paciente infectado. A identificação de histórico de LTA foi obtida pelas fichas individuais socioeconômicas e clínica, além da utilização dos prontuários do Centro de Tratamento e Pesquisa de Leishmaniose de Januária (CTPLJ – 2006-2015). Os dados revelaram que a população de estudo vive em condições sanitárias precárias, tem baixa escolaridade e renda, o que favorece a transmissão de parasitoses. Os testes parasitológicos demonstraram que a infecção por *S. mansoni* foi a mais prevalente na população (n=119; 46,30%), sendo que 91,6% dos indivíduos infectados eliminavam menos que 100 ovos/g fezes, o que caracteriza como uma população com baixa carga parasitária, e sem sintomas graves da doença. Nesta população, 93 indivíduos (36,18%) tem relato de LTA, sendo que a prevalência de esquistossomose nessas pessoas foi significativamente maior que no restante que não apresentava esse relato (p=0,03). Entretanto, ao considerar somente os infectados com carga parasitária um pouco mais elevada (≥ 12 ovos/g fezes), verifica-se que as pessoas com histórico de LTA eliminam menos ovos do parasito nas fezes. A maioria dos indivíduos avaliados não apresentaram níveis séricos mensuráveis das citocinas IL-17, TNF- α , IL-10, IL-13 e IL-5, independente do status parasitário. Os indivíduos infectados por *S. mansoni* apresentaram concentrações estatisticamente mais elevadas de CCL-3 e maior frequência de indivíduos com eosinofilia em relação aos indivíduos com histórico de LTA, indicando uma resposta imune com perfil predominantemente Th2. Neste sentido, também foi verificado elevação dos níveis séricos de IL-33, CCL-17 e IgE, e redução de IL-27, mas sem diferença estatística entre os grupos. Os indivíduos infectados por *S. mansoni* e com histórico de LTA também mostraram elevação destes mediadores imunológicos, mas geralmente em menores níveis que os somente infectados por *S. mansoni*. Apesar dos indivíduos com esquistossomose avaliados neste estudo apresentarem poucos sinais clínicos, foi possível verificar que indivíduos somente infectados por *S. mansoni* apresentaram maior frequência de baixa

quantidade de hemogloblina e plaquetopenia comparado aos infectados com histórico de LTA. A maioria das alterações ultrassonográficas observadas nos infectados por *S. mansoni* e sem histórico de LTA foi semelhante ao observado nos infectados com histórico. Entretanto, a maioria dos casos de fibrose moderada detectada na população de estudo foi observada em indivíduos infectados sem histórico de LTA. Em resumo, os dados apresentados sugerem que o histórico de LTA pode alterar o balanço de citocinas produzidas durante a infecção por *S. mansoni*, modificando a produção e/ou eliminação de ovos do parasito e, conseqüentemente a gravidade da esquistossomose.

Palavras-chave: esquistossomose; leishmaniose tegumentar americana; morbidade; imunopatologia.

ABSTRACT

Helminths such as *Schistosoma mansoni* and protozoa of the genus *Leishmania* are parasites with high prevalence in the human population and responsible for high rates of mortality and worldwide morbidity. Due to the wide distribution of the transmission areas of these parasitoses, especially in tropical and subtropical areas of the globe, the risk of concomitant infection is frequent. However, the impact that this type of interaction can cause infectious in patients living in endemic areas is still poorly elucidated. Thus, we aimed to characterize the parasitological, immunological, hematological, clinical and ultrasonographic aspects of patients infected with *S. mansoni* with low parasite load and with a history of infection by American cutaneous leishmaniasis (ACL). For this, 257 residents of Brejo do Amparo district (MG) signed a term of consent to participate in the study and were asked to respond socioeconomic questionnaire and provide stool and blood samples. Stool samples were processed to perform HPJ, Gradiente Salino, Helmintex® and Kato-Katz techniques and analyzed for parasitological diagnosis. Blood samples were used to perform the hemogram (platelets, hemoglobin, red blood cells and eosinophils) and to obtain serum for quantification of total IgE levels and cytokines and chemokines. Individuals with positive parasitological examination for *S. mansoni* were invited for clinical and ultrasonographic examination of the abdomen and the data were used to establish the degree of schistosomiasis morbidity for each infected patient. The identification of ACL history was obtained through individual socioeconomic and clinical records, as well as the use of medical records from the Leishmaniasis Treatment and Research Center from Januária municipality (2006-2015). The data revealed that the study population lives in precarious sanitary conditions, has low schooling and income, which favors the transmission of parasitoses. Parasitological tests demonstrated that *S. mansoni* infection was the most prevalent parasite in the population (n=119; 46.30%), and 91.6% of infected individuals eliminated less than 100 eggs/g. feces, which characterizes as a population with low parasitic load, and without severe symptoms of the disease. In this population, 93 individuals (36.18%) have reported ACL, and the prevalence of schistosomiasis in these individuals was significantly higher than in the non-reporting group (p=0.039). However, when considering only those infected with a slightly higher parasite load (≥ 12 eggs / g feces), it is verified that people with a history of ACL eliminate fewer eggs from the parasite in feces. Most of the individuals evaluated did not present measurable serum levels of the cytokines IL-17, TNF- α , IL-10, IL-13 and IL-5, regardless of parasitic status. Patients infected with *S. mansoni* had statistically higher concentrations of CCL-3 and higher frequency of individuals with eosinophilia compared to individuals with a history of ACL, indicating a predominantly Th2-profile immune response. In this sense, serum levels of IL-33, CCL-17 and IgE, and IL-27 reduction were also observed, but there was no statistically significant difference between groups. Individuals infected with *S. mansoni* and with a history of LTA also showed elevation of these immunological mediators, but generally at lower levels than those only infected by *S. mansoni*. Although individuals with schistosomiasis evaluated in this study showed few clinical signs, it was possible to verify that individuals only infected with *S. mansoni* presented a higher frequency of low hemoglobin and platelet count compared to those infected with a history of ACL. Most ultrasonographic changes observed in patients infected

with *S. mansoni* and without a history of ACL were similar to those seen in patients with history. In summary, the data presented suggest that the history of ACL can alter the balance of cytokines produced during *S. mansoni* infection, modifying the production and/or elimination of eggs of the parasite and, consequently, the severity of schistosomiasis.

Key-words: schistosomiasis; American cutaneous leishmaniasis; morbidity; immunopathology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA - Análise de variância
BSB - Bovine Serum Albumin (albumina bovina)
CCL – Quimiocina (*C-C motif*) *ligand*
CCR - Receptor de quimiocina do tipo CC
CD- *Cluster* de diferenciação
CTPLJ – Centro de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose de Januária
CXCL-Quimiocina (*C-X-C motif*) *ligand*
EDTA - Ethylenediamine tetraacetic acid (ácido etilendiamino tetra-acético)
ELISA - *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*
g/dL – gramas por decilitro
Hb - Hemoglobina
Hm - Hemácia
IFN- γ - interferon-gama
Ig - Imunoglobulina
IIQ – intervalo interquartil
IL-Interleucina
LCD – Leishmaniose cutâneo-difusa
LCM – Leishmaniose cutaneomucosa
LM – Leishmaniose mucosa
LTA – Leishmaniose Tegumentar Americana
M1 - Macrófagos do tipo 1/ Classicamente Ativado
M2 - Macrófagos do tipo 2/ Alternativamente Ativado
M_d - mediana
mm³ – milímetro cúbico
NK - Células *Natural Killer*
NO - Óxido nítrico
PBMC - Peripheral blood mononuclear Cells (Células Mononucleares de sangue periférico)
PBS - Salina tamponada (“*phosphate buffered saline*”)
pg – pictogramas
pH - potencial hidrogeniônico
SEA - Antígenos solúveis de ovo de *Schistosoma mansoni*
TGF- β - Fator de transformação de crescimento
Th1 - Células T CD4+ auxiliaadoras do tipo 1
Th17 - Células T CD4+ auxiliaadoras do tipo 17
Th2 - Células T CD4+ auxiliaadoras do tipo 2
TNF- α - Fator de necrose tumoral
Treg - Células T CD4+ designadas regulatórias
US - ultrassonografia
WHO – World Health Organization/Organização Mundial de Saúde
 μ L – microlitro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição mundial de algumas espécies de <i>Schistosoma</i> capazes de infectar humanos (Fonte: WEERAKOON et al. 2015).	24
Figura 2 - Prevalência da esquistossomose mansoni no Brasil (2010 – 2015)	25
Figura 3 - Ciclo biológico de <i>S. mansoni</i> . Fonte: Schall et al. (2007) e modificado pelo autor	27
Figura 4 - Produção de diferentes perfis de citocinas durante a infecção primária por <i>S. mansoni</i> em modelo murinho. Fonte: Dunne & Cooke (2005).	29
Figura 5 - Status da endemicidade mundial de Leishmaniose Tegumentar	33
Figura 6 - Distribuição dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana (cutânea localizada) no Brasil. Fonte: (PAHO/WHO, 2016).....	34
Figura 7 - Ciclo de vida de <i>Leishmania</i> spp. causador da forma tegumentar da doença. (Fonte: TEIXEIRA et al., 2013, com adaptações).....	35
Figuras 8 - Localização da área de estudo. A – Minas Gerais. B – Januária. C – Brejo do Amparo. Fonte: Cardoso (2018).	48
Figura 9 - Delineamento do estudo para a obtenção de informações sociodemográficas, amostras para os testes imunopatológicos e determinação dos casos de <i>S. mansoni</i> e outros helmintos e protozoários intestinais em pacientes do Distrito de Brejo do Amparo, Januária, Minas Gerais, Brasil	50
Figura 10 - Delineamento do estudo longitudinal e transversal para a determinação dos casos de LTA em pacientes do Distrito de Brejo do Amparo, Januária, Minas Gerais, Brasil.....	56
Figuras 11. Intensidade da infecção por <i>Schistosoma mansoni</i> entre residentes de Distrito Rural de Brejo do Amparo, Januária, MG. A - Distribuição da quantidade de pacientes infectados por <i>S. mansoni</i> nos diferentes níveis de carga parasitária. B – Intensidade da infecção por <i>S. mansoni</i> entre homens e mulheres.....	61
Figuras 12. A- Comparação da intensidade da infecção por <i>S. mansoni</i> na população com ou sem histórico de LTA. B - Comparação da intensidade da infecção por <i>S. mansoni</i> , após categorização dos indivíduos em $opg < 12$ (<i>S. m.</i> , n=41; <i>S. m.</i> + LTA, n=20) e $opg \geq 12$ (<i>S. m.</i> , n=27; <i>S. m.</i> + LTA, n=12).....	64
Figura 13. Concentração sérica de CCL3 em indivíduos negativos e com diferentes perfis de infecção por <i>S. mansoni</i> e histórico de LT	66

Figuras 14 - Concentração sérica das quimiocinas CCL-3 (A), CCL-17 (B) e da citocina IL-27 (C) em indivíduos negativos e infectados por <i>S. mansoni</i> com opg. ≥ 12 com e sem histórico de LTA.....	67
Figura 15. Concentração sérica de IL-33 detectável em indivíduos negativos e com diferentes perfis de infecção por <i>S. mansoni</i> e histórico de LTA.....	70
Figura 16. Concentração sérica de IgE total e níveis de eosinófilos circulantes em indivíduos negativos e com diferentes perfis de infecção por <i>S. mansoni</i> , com variadas cargas parasitárias	72
Figuras 17. Concentração dos diferentes parâmetros hematológicos de pacientes negativos e com infecção por <i>S. mansoni</i> e/ou histórico de LTA. Níveis de hemoglobina (Hb) em homens sem categorização de opg. ≥ 12 (A), com categorização de opg. (B) e em mulheres sem categorização (C), com categorização de opg. ≥ 12 (D). Níveis de plaquetas (E).....	74
Figuras 18. Score de morbidade para esquistossomose dos pacientes infectados por <i>S. mansoni</i> com ou sem histórico de LTA. A – Comparação de score de morbidade de esquistossomose em pacientes dos grupos <i>S. m.</i> (n=54, $M_d=8$) e <i>S. m.</i> + LTA (n=25, $M_d=9$). B - Comparação de score de morbidade em pacientes com carga parasitária maior ou igual a 12 ovos/g. de fezes com histórico ou não por LTA recente (<i>S. m.</i> , n=23, $M_d=8$; <i>S. m.</i> + LTA, n=11, $M_d=9$)	77
Figura 19. Diagnóstico por imagem obtido pelo exame de ultrassom. A – Contorno sem alterações de um lobo do fígado de um paciente do grupo dos negativos. B - Ausência de fibrose na veia porta. C – Fibrose hepática leve na parede da bifurcação porta. D – Fibrose moderada central e periférica na veia porta.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Categorização e pontuação das medidas ultrassonográficas utilizadas para a construção do score de morbidade para <i>S. mansoni</i>	53
Tabela 2 - Características socioeconômicas dos moradores 229 moradores do Distrito de Brejo do Amparo, Januária, Minas Gerais	58
Tabela 3 - Descrição dos parasitos presentes na população (n=257) de Brejo do Amparo	59
Tabela 4 - Relação entre as variáveis sociais e casos de pacientes infectados por <i>S. mansoni</i>	59
Tabela 5 - Descrição das características clínicas dos pacientes do Distrito de Brejo do Amparo atendidos no Centro de Tratamento das Leishmanioses da Secretaria Municipal de Saúde de Januária (2006-2015)	63
Tabela 6 - Mediana e interquartis da concentração sérica de IL-6, IL-27, CCL11, CCL-17, CCL-3, CCL-5 e CXCL-10 nos diferentes grupos de pacientes negativos e que apresentavam diversos perfis de infecção parasitária.....	65
Tabela 7 - Frequência de indivíduos que apresentam níveis séricos detectáveis de TNF- α , IL-17, IL-5, IL-13 e IL-33 entre os pacientes dos diferentes grupos	69
Tabela 8 - Mediana e interquartis dos níveis de hemoglobina, quantidade de hemácia e plaqueta nos indivíduos negativos, com histórico de LTA e nos pacientes infectados por <i>S. mansoni</i> , com e sem histórico de LTA, na população de estudo.....	73
Tabela 9 - Tamanho do fígado e baço, diâmetro da veia porta e espessura das veias hepáticas secundárias e da vesícula em indivíduos infectados por <i>S. mansoni</i> (S.m.) comparado aos infectados por <i>S. mansoni</i> com histórico de LTA (S.M. + LTA)	75
Tabela 10 - Frequência de valores ultrassonográficos alterados ou não relativos ao tamanho do fígado, diâmetro do baço, da veia porta e espessura das veias hepáticas secundárias e da vesícula em indivíduos infectados por <i>S. mansoni</i> (S.m.), sem ou com histórico de LTA (S.m. + LTA).....	76
Tabela 11. Frequência da ocorrência de fibrose e dos seus diferentes graus de gravidade, em indivíduos infectados por <i>S. mansoni</i> (S.m.) comparado aos infectados por <i>S. mansoni</i> e com histórico de LTA (S.M. + LTA), sendo a detecção de fibrose realizada pelo exame clínico e ultrassom.....	79

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1 Ecoepidemiologia do gênero <i>Schistosoma</i>	24
2.2 Aspectos biológicos e imunopatológicos da infecção por <i>S. mansoni</i>	26
2.3 Epidemiologia do gênero <i>Leishmania</i>	32
2.4 Leishmaniose tegumentar americana: ciclo do parasito	34
2.5 Imunopatologia e formas clínicas	36
2.6 Interação entre <i>S. mansoni</i> e outros parasitos	39
3. JUSTIFICATIVA	42
4. OBJETIVOS	45
4.1 Geral	46
4.2 Específicos	46
5. MATERIAL E MÉTODOS	47
5.1 Caracterização da área de estudo	48
5.2 Considerações éticas e delineamento da pesquisa para o estudo da esquistossomose	49
5.3 Aplicação do questionário socioeconômico	50
5.4 Coleta e processamento das amostras para detecção dos pacientes infectados por <i>S. mansoni</i>	51
5.5 Avaliação clínica, ultrassonográfica (US) e construção do score de morbidade para <i>S. mansoni</i>	51
5.6 Avaliação hematológica e imunológica	53
5.7 Seleção dos pacientes com histórico de Leishmaniose Tegumentar Americana	55
5.8 Análises estatísticas	56
6. RESULTADOS	57
6.1 Caracterização da área de estudo	58
6.2 Prevalência de parasitos intestinais e <i>S. mansoni</i>	58
6.3 Identificação e caracterização de histórico de leishmaniose tegumentar na população de estudo	62
6.4 Parâmetros imunológicos e hematológicos da população do estudo	65
6.5 Perfil organométrico, clínico e morbidade de <i>S. mansoni</i>	75
7. DISCUSSÃO	80
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	90

REFERÊNCIAS	92
ANEXOS	113
ANEXO A – Parecer favorável do Conselho de Ética (Projeto DCIT)	114
ANEXO B – TCLE: menores de sete anos	118
ANEXO C – TCLE: maiores que sete anos e menores que 18 anos	121
ANEXO D – TCLE: maiores de 18 anos	124
ANEXO E – Ficha socioeconômica	127
ANEXO F – Ficha do Exame Clínico	132
ANEXO G – Ficha do Exame de Ultrassom	133
ANEXO H – Prontuário de atendimento do CTPLJ.....	134
ANEXO I – Parecer favorável do Conselho de Ética (Banco de dados LTA 2006-2015)..	140

1. INTRODUÇÃO

As espécies do gênero *Schistosoma* como, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* e *S. malayensis*, são agentes etiológicos da doença infecciosa e parasitária humana denominada de esquistossomose (GRYSEELS et al., 2006; GRYSEELS, 2012; SCHOLTE et al., 2014). Essa parasitose é endêmica nos continentes Africano, Asiático e Sul-americano, sendo considerada como um grave problema de saúde pública, acometendo cerca de 240 milhões de pessoas em todo o mundo, determinando um número entre 4,4 mil a 200 milhões de óbitos a cada ano (WHO, 2015; GBD, 2016). Somente a espécie *S. mansoni* é transmitida no Brasil, que é considerado o país com o maior foco endêmico das Américas, cujo desenvolvimento é mantido principalmente pela infecção do homem (hospedeiro definitivo) e de algumas espécies de gastrópodes do gênero *Biomphalaria* (hospedeiro intermediário), onde ocorre a evolução e multiplicação assexuada da fase larval do parasito. No homem, a infecção ocorre por meio de penetração ativa das cercárias pela pele, que se transformam em esquistossômulos e migram, via circulação sanguínea, até a veia porta hepática, onde ocorre a maturação sexual e acasalamento dos vermes. Uma vez fecundada, as fêmeas depositam seus ovos nas veias mesentéricas, os quais conseguem atravessar o endotélio e serem eliminados pelas fezes do hospedeiro. Entretanto, a maior parte desses ovos fica retida na mucosa intestinal ou são carregados para o fígado, induzindo uma intensa resposta inflamatória, denominada de granuloma, que é precursor das alterações hepáticas e intestinais detectadas nos indivíduos com esquistossomose. Assim, a carga parasitária, o estado nutricional, a frequência de reinfecções, o tempo de exposição, além do tipo e a intensidade da resposta imune do hospedeiro, são determinantes para avaliar a morbidade da esquistossomose (HIATT et al. 1980; DE JESUS et al. 2002; KATZ & ALMEIDA, 2003; ABATH et al. 2006).

Infecções experimentais de *S. mansoni* em camundongos (PEARCE & MACDONALD, 2002; BURKE et al. 2009) bem como estudos epidemiológicos realizados em população infectada (STADECKER, 1998; DUNNE & PEARCE, 1999; DE JESUS et al., 2002), demonstraram que a migração e maturação do parasito induz uma resposta imune predominantemente de perfil Th1. Essa subpopulação de linfócitos TCD4+ é diferenciada na presença da citocina IL-12, que é produzida por células de imunidade inata. A resposta Th1 é caracterizada pela produção de grandes quantidades das citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-12, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ), que ativam células imunes inatas, especialmente macrófagos, aumentando sua atividade fagocitária e produção de derivados de oxigênio e nitrogênio, como óxido nítrico (NO), que podem atuar no controle de fases larvárias do parasito, bem como na lesão tecidual

e indução de sintomas inflamatórios sistêmicos (GRZYCH et al. 1991; PEARCE et al. 1991; STADECKER, 1998; DUNNE & PEARCE 1999; HELMY et al., 2005). Com o início da ovipostura, os antígenos solúveis do ovo do parasito estimulam a diferenciação e polarização da resposta celular para um perfil Th2, caracterizada principalmente pela produção das citocinas IL-4, IL-5, IL-13, responsáveis pela modulação da resposta Th1 e pela produção de anticorpos IgG4 e IgE, diferenciação de eosinófilos e macrófagos alternativamente ativados (M2) (ARAÚJO et al., 1996; PEARCE & MACDONALD, 2002; BARRON & WIN, 2011). Assim, o perfil de resposta imune do tipo 2 é responsável pela indução de uma resposta celular rica em eosinófilos, macrófagos e fibroblastos ao redor dos ovos do parasito retidos nos tecidos do hospedeiro, conhecida como granuloma, que pode evoluir progressivamente para fibrose, principalmente no intestino e no sistema porta hepático (LENZI et al. 1998; CHEEVER; HOFFMANN; WYNN, 2000). Paralelamente, antígenos do parasito progressivamente induzem a ativação de uma rede regulatória, através da diferenciação de macrófagos, células T e células B com perfil regulatório, que através de mecanismos que envolvem, entre outros, a produção de IL-10, levam a redução da produção de citocinas do tipo 2 e do tipo 1, caracterizando a fase crônica da esquistossomose (PEARCE & MACDONALD, 2002; HESSE et al., 2004; BAUMGART et al. 2006; WILSON et al. 2007; VAN DER VLUGT et al. 2012; CHUAH et al. 2014).

Desse modo, a formação e modulação do granuloma é um elemento chave na morbidade da esquistossomose; pois, apesar de promover uma intensa reação inflamatória, podendo desencadear grave fibrose no indivíduo, a sua formação também representa um importante mecanismo de defesa do hospedeiro, pois a reação celular permite a contenção da lesão tecidual causada pela secreção de enzimas, toxinas e antígenos do ovo (DUNNE & PEARCE, 1999; PEARCE & MCDONALD, 2002; HAMS et al., 2013). Entretanto, diversas situações que alterem esse balanço imunológico, como a existência de co-infecções, podem modificar a morbidade da esquistossomose nos pacientes.

Assim como a esquistossomose, as leishmanioses compreendem um grupo de doenças parasitárias, que também são amplamente distribuídas em países tropicais e subtropicais, apresentando ciclos zoonóticos e antroponóticos, variando entre as formas cutâneas, mucosas e infecções nas vísceras (ASHFORD, 2000). A forma tegumentar da doença no Novo Mundo, denominada de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é responsável por cerca de 1,5 milhões de casos na população humana todos os anos (ELMAHALLAWY et al., 2014). Os parasitos causadores dessa patologia são pertencentes principalmente ao gênero *Leishmania*, que possuem duas formas evolutivas básicas: amastigotas e promastigotas. Após repasto

sanguíneo realizado por uma fêmea de flebotomíneo infectada, as formas promastigotas metacíclicas inoculadas no tegumento do hospedeiro são capazes de penetrarem em uma ampla variedade de células fagocitárias como, as dendríticas e principalmente macrófagos, transformando-se nas formas amastigotas. Essas formas evolutivas então se replicam até que eventualmente levam ao rompimento das células hospedeiras, liberando cada vez mais amastigostas que podem ser novamente fagocitadas. Todo esse processo é responsável por causar uma intensa reação inflamatória local, que evolue para úlceras, envolvidas na patogênese da doença (MOUGNEAU et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2013).

De acordo com estudos experimentais e em humanos, a intensidade e o tipo de resposta imune mediada por células T também tem papel determinante no controle do parasito e na geração da patologia da leishmaniose, conseqüentemente, afeta as manifestações clínicas da doença. Nesse sentido, grande parte dos dados experimentais indica que a cura parasitológica da leishmaniose tegumentar está associada ao desenvolvimento de resposta imune do tipo Th1, onde a produção de IFN- γ e TNF- α ativam macrófagos para produzirem NO (óxido nítrico), que destroem as formas amastigotas (GREEN et al., 1990; LIEW et al., 1990; SACKS & NOBEN-TRAUTH, 2002; VON STEBUT, 2003; KROPF et al., 2005; CASTELLANO et al., 2009). Porém, ao mesmo tempo em que a resposta Th1 é essencial na imunoproteção do hospedeiro, uma resposta exacerbada desse perfil de linfócitos é capaz de provocar lesões teciduais graves (SACKS & NOBEN-TRAUTH, 2002; KROPF et al., 2005; ALLEN & WYNN, 2011; NYLÉN & EIDSMO, 2012; GAUSE & WYNN, 2013; PASPARAKIS; HAASE; NESTLE, 2014). Estudo realizado em modelos experimentais de leishmaniose tegumentar também indica que o processo inflamatório induzido por citocinas produzidas por linfócitos Th17, de maneira semelhante à resposta Th1, podem exacerbar a lesão tecidual (LOPEZ KOSTKA et al., 2009).

Por outro lado, a indução de uma resposta Th2 com aumento da produção de IL-4, IL-5 e/ou IL-13 e de Treg (IL-10 e/ou TGF- β) estão associadas à suscetibilidade do hospedeiro, por modularem a resposta protetora (GREEN et al., 1990; LIEW et al., 1990; SACKS & NOBEN-TRAUTH, 2002; VON STEBUT, 2003; KROPF et al., 2005; GOMES-SILVA et al., 2007; CASTELLANO et al., 2009). Entretanto, este perfil de resposta Th2/Treg, apesar de favorecer a persistência do parasito, ela é importante para uma cicatrização mais acelerada das lesões (SACKS & NOBEN-TRAUTH, 2002; KROPF et al., 2005; ALLEN & WYNN, 2011; NYLÉN & EIDSMO, 2012; GAUSE & WYNN, 2013; PASPARAKIS; HAASE; NESTLE, 2014). O balanço final da resposta imune depende, entre outros fatores, da espécie do parasito e de características do hospedeiro.

Sabe-se que durante infecções concomitantes, a resposta imune para cada parasito pode ser modulada ou potencializada em relação à resposta normalmente observada em hospedeiros mono-infectados (GRAHAM, 2002). Neste sentido, como as áreas de ocorrência das Esquistossomoses e das Leishmanioses causadoras da forma tegumentar são extensas em diversas partes do mundo, elas acabam se sobrepondo em diversas regiões tropicais e subtropicais, podendo ocasionar casos de coinfeção, com consequências patológicas ainda pouco elucidadas nos humanos.

Pesquisas demonstram que infecções por helmintos são capazes de alterarem a apresentação clínica de doenças inflamatórias crônicas, como a asma (MEDEIROS et al., 2003; MEDEIROS et al., 2004) e doença de Crohn (SUMMERS et al., 2003), o que pode estar relacionado à capacidade desses parasitos em induzir produção de IL-10 e de estimular uma forte polarização da resposta imune celular para um perfil Th2 (ELSE & FINKELMAN, 1998; MAIZELS & YAZDANBAKHS, 2003; ARAÚJO et al., 2004). Conforme já descrito, a indução desse perfil de resposta imune poderia resultar em maior susceptibilidade do hospedeiro durante infecções por *Leishmania* spp., favorecendo a sobrevivência e multiplicação do parasito (GREEN et al., 1990; CASTELLANO et al., 2009). Essa forte polarização para uma resposta imune tipo Th2 é bem caracterizada em modelos de infecção por *S. mansoni*, após a deposição de ovos desse parasito no tecido do hospedeiro, sugerindo que indivíduos co-infectados possam ter a evolução de ambas parasitoses fortemente alteradas.

Estudos que avaliaram a co-infecção entre estes parasitos em modelos experimentais indicam que a indução da resposta imune do tipo 2 pela infecção por *S. mansoni* reduz os mecanismos Th1 pró-inflamatórios necessários para a eliminação efetiva de *Leishmania* spp., o que pode provocar a persistência do parasitismo e uma alteração na patologia da leishmaniose (YOLE et al., 2007; LA FLAMME; SCOTT; PEARCE, 2002; OSADA & KANAZAWA, 2011). Na população humana, estudos que envolvem coinfeções entre as espécies de *Leishmania* causadoras da forma tegumentar e *S. mansoni*, tem sido pouco documentados. No entanto, já se tem demonstrado que pacientes infectados por *L. braziliensis* e parasitados por outros helmintos, apresentaram uma deficiente resposta ao tratamento, com consequente atraso no tempo de cura (O'NEIL et al., 2007). Entretanto, possíveis efeitos na evolução da esquistossomose são pouco explorados.

Nesse sentido, fica evidente a necessidade de estudos em populações humanas que residem em áreas de transmissão de esquistossomose e leishmaniose tegumentar que visam a

caracterização imunopatológica destes indivíduos e possíveis consequências para a morbidade e controle destas parasitoses.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Ecoepidemiologia do gênero *Schistosoma*

A esquistossomose é uma doença endêmica e parasitária de grande relevância mundial, sendo causada por helmintos do filo Platyhelminthes Gegenbauer 1859, classe Trematoda Rudolphi 1808, família Schistosomatidae Stiles & Hassal 1898, e gênero *Schistosoma* Weiland 1858. Ao todo, seis espécies são consideradas de interesse médico, devido sua capacidade de infectar o homem: *S. mansoni* Sambon, 1907, característico das Américas, África e Oriente Médio; *S. japonicum* Katsurada, 1904, encontrado no Extremo Oriente, sendo ambas as espécies ocasionando a doença hepato-intestinal; *S. haematobium* (Bilharz, 1852), mais comum na África e Oriente Médio, causador da infecção genitourinária. As espécies *S. mekongi* Vogt, Brickner & Bruce 1978, encontrado no Sudeste asiático; *S. intercalatum* Fischer, 1934, encontrado na África Ocidental e Central e *S. malayensis* (encontrado em pequenos focos na Malásia), possuem um menor impacto na saúde humana (GRYSEELS et al., 2006; GRYSEELS, 2012; LATIF et al., 2013; COLLEY et al., 2014). A distribuição das espécies do gênero *Schistosoma* de importância média, podem ser evidenciadas na **Figura 1**.

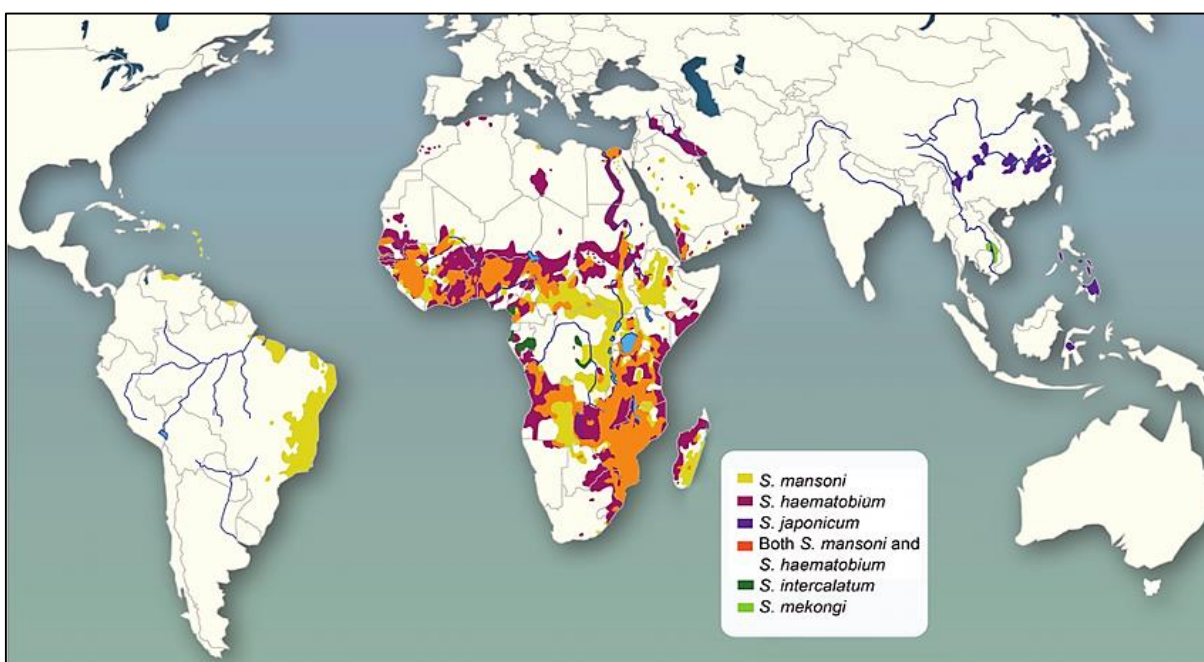


Figura 1 – Distribuição mundial de algumas espécies de *Schistosoma* capazes de infectar humanos (Fonte: WEERAKOON et al. 2015).

Estima-se que aproximadamente 240 milhões de pessoas estejam contaminadas por espécies de *Schistosoma* e que 700-800 milhões permaneçam em risco iminente de contrair a doença, pois residem em áreas endêmicas situadas principalmente nos países em

desenvolvimento localizados na África, Ásia e América Latina (GRYSEELS et al., 2006; STEINMANN et al., 2006; WHO, 2015; WEERAKOON et al., 2015). As infecções ocasionadas pelos trematódeos do gênero *Schistosoma* já foram notificadas em 78 países, sendo que em 19 deles não se tem ocorrido notificações de casos recentes, o que pode indicar a interrupção da doença (WHO, 2012; WEERAKOON et al., 2015). No entanto, contabilizam-se ainda cerca de 4,4 mil a 200 milhões de óbitos a cada ano (WHO, 2015; GBD, 2016), devido ao parasitismo e suas complicações, fazendo com que essa parasitose continue sendo importante para a saúde pública (VAN DER WERF et al., 2003). A esquistossomose perde apenas para a malária como a principal causadora de morbidade entre as doenças parasitárias (CHOI & YU, 2015).

No Brasil, os dados de prevalência dessa parasitose apontam valores entre 2,5 a 8 milhões de pessoas infectadas, sendo que 25 milhões vivem em áreas de risco de infecção (**Figura 2**) (KATZ & PEIXOTO 2000; CARDIM et al. 2011; ROLLEMBERG et al. 2011). Há registros de transmissão da doença em 18 estados da federação, além do Distrito Federal. As principais áreas endêmicas se situam nos estados de Alagoas, Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais e Pernambuco, enquanto que áreas focais são registradas no Ceará, Distrito Federal, Maranhão, Pará, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo (BRASIL, 2014).

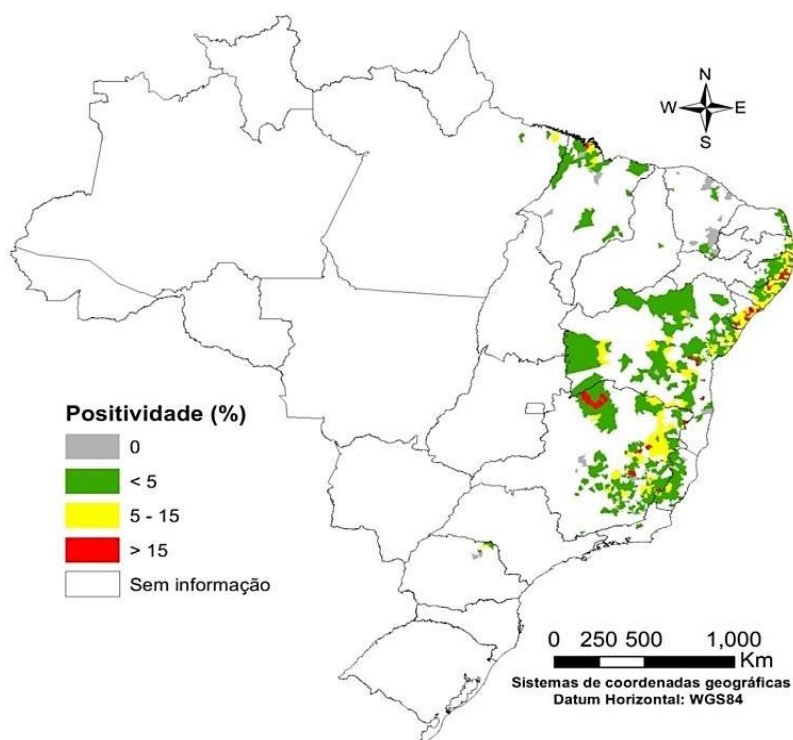


Figura 2 - Prevalência da esquistossomose mansoni no Brasil (2010 – 2015). **Fonte:** BRASIL (2014)

Nessas áreas, fatores econômicos, sociais e ecológicos têm contribuído para a contínua transmissão da doença ao longo dos anos. As precárias condições de saneamento básico, o baixo poder socioeconômico e nível educacional dos moradores das áreas endêmicas, os hábitos de vida (principalmente associados às atividades econômicas de pesca e agricultura), migração, a presença dos hospedeiros intermediários do parasito e o clima, são exemplos de condições que permitem a permanência da transmissão da esquistossomose (LOUREIRO, 1989; KLOOS et al., 2008; KLOOS et al., 2010).

De acordo com o Ministério da Saúde (2014), o programa de controle da esquistossomose no país, baseado principalmente no diagnóstico e tratamento dos indivíduos infectados residentes em áreas endêmicas da doença, ocasionou uma redução dos casos graves associados à alta carga parasitária. Entretanto, a dificuldade de identificar indivíduos com baixa carga parasitária através do diagnóstico do parasito pelos métodos tradicionais, também favorece a continuidade da transmissão da esquistossomose, mesmo em áreas onde programas de controle tem sido continuamente utilizado. Dessa forma, a utilização de métodos de diagnósticos alternativos para a detecção da infecção nesses pacientes é necessária, uma vez que já se tem demonstrado uma redução da acurácia no diagnóstico por meio da técnica de Kato-Katz nessas áreas (WHO, 2009; GRENFELL et al., 2013; KURE et al., 2015).

2.2 Aspectos biológicos e imunopatológicos da infecção por *S. mansoni*

O parasito *S. mansoni* possui um ciclo de vida heteróximo (**Figura 3**), o qual apresenta uma fase de reprodução assexuada no hospedeiro intermediário, que são algumas espécies de caramujos de água doce pertencentes ao gênero *Biomphalaria*, e uma de reprodução sexuada dentro do hospedeiro vertebrado, principalmente o ser humano (KATZ & ALMEIDA, 2003). Todavia, apesar de *S. mansoni* ser primariamente um parasito de humanos, outros primatas (NELSON, 1960; STANDLEY et al., 2011), bovinos (BARBOSA et al., 1962, MODENA et al., 2008) e algumas espécies de roedores (principalmente *Holochilus* spp. e *Nectomys* spp.) já foram encontrados naturalmente infectados pelo parasito (THÉRON et al., 1992; ALARCÓN DE NOYA et al., 1997), porém a sua real contribuição para a manutenção do parasito ainda é pouco conhecida.

Os caramujos hospedeiros pertencem ao gênero *Biomphalaria* (Preston, 1910), filo Mollusca Linnaeus, 1758, classe Gastropoda Cuvier 1797, subclasse Pulmonata Cuvier 1817, ordem Basommatophora Schmidt 1855 e família Planorbidae Rafinesque, 1815 (MALEK, 1985; PARAENSE, 2004; JARNE et al., 2011). Somente as espécies *B. glabrata* (Say, 1818), *B. tenagophila* (Orbigny, 1835) e *B. straminea* (Dunker, 1848), foram encontradas

naturalmente infectadas e têm importância na transmissão da esquistossomose no Brasil (PARAENSE, 1972).

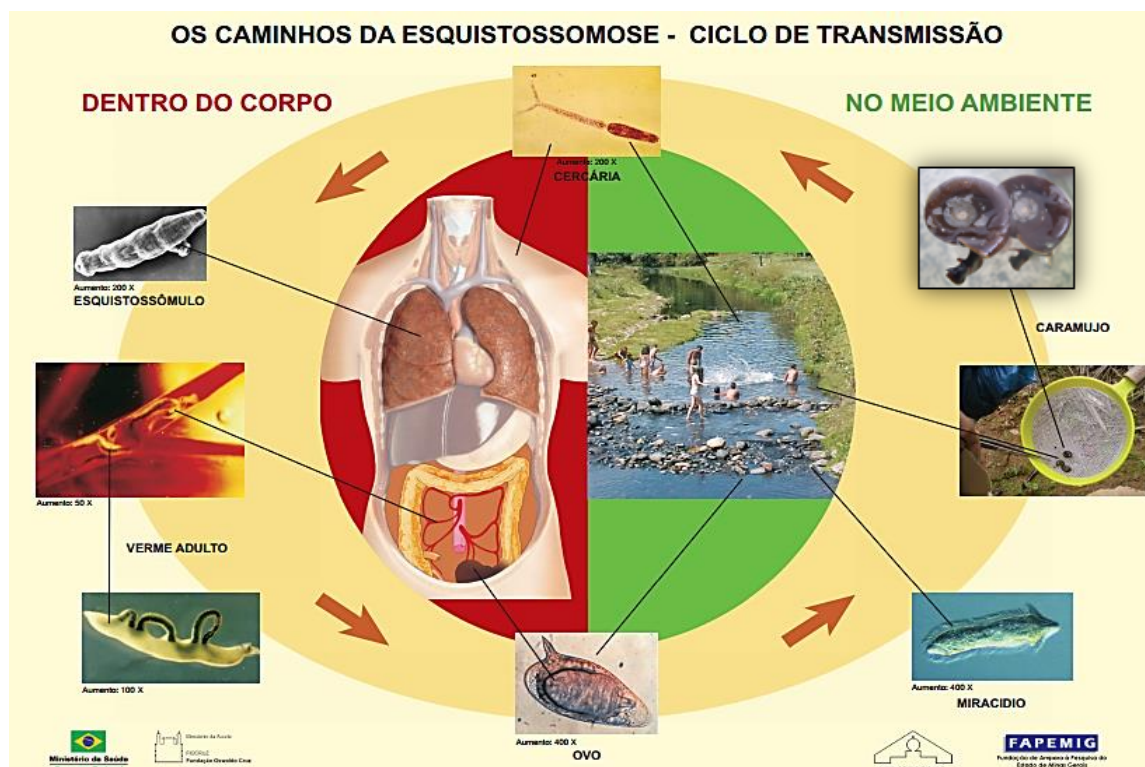


Figura 3 - Ciclo biológico de *S. mansoni*. Fonte: Schall et al. (2007) e modificado pelo autor.

No desenvolvimento do parasito, os ovos maduros de *S. mansoni* são eliminados nas fezes do hospedeiro vertebrado infectado e, ao entrar em contato com fontes hídricas, como rios e lagos, a larva ciliada, denominada miracídio, eclode do ovo, nada e encontra o seu hospedeiro intermediário (ROLLINSON & SIMPSON, 1987; JENKINS-HOLICK & KAUL, 2013).

De formato oval e revestido por placas ciliadas, o miracídio mede em torno de 150 a 170 μm de comprimento por 60 a 70 μm de largura (KATZ & ALMEIDA, 2003; NEVES et al., 2016). Durante a penetração no caramujo, os miracídios liberam o conteúdo das glândulas de adesão e penetração, perdem suas placas ciliadas e sofrem modificações fisiológicas, transformando-se em esporocistos primários após 72 horas. Em condições ideais de temperatura (entre 25°C e 28°C) ocorre a formação dos esporocistos secundários a partir do 14º dia após a penetração do miracídio. Os esporocistos secundários possuem uma dupla camada muscular abaixo de uma cutícula preenchida por espinhos em sua camada mais superficial. Estas características permitem a migração intratecidual dessas larvas através dos tecidos do molusco. A localização final do esporocisto secundário é principalmente nos

espaços intertubulares da glândula digestiva, local com abundante riqueza nutritiva. Porém, os esporocistos também podem se instalar nas glândulas reprodutivas do molusco (ovotesti), ocasionando uma inibição da reprodução desses animais quando infectados (COELHO et al., 2008).

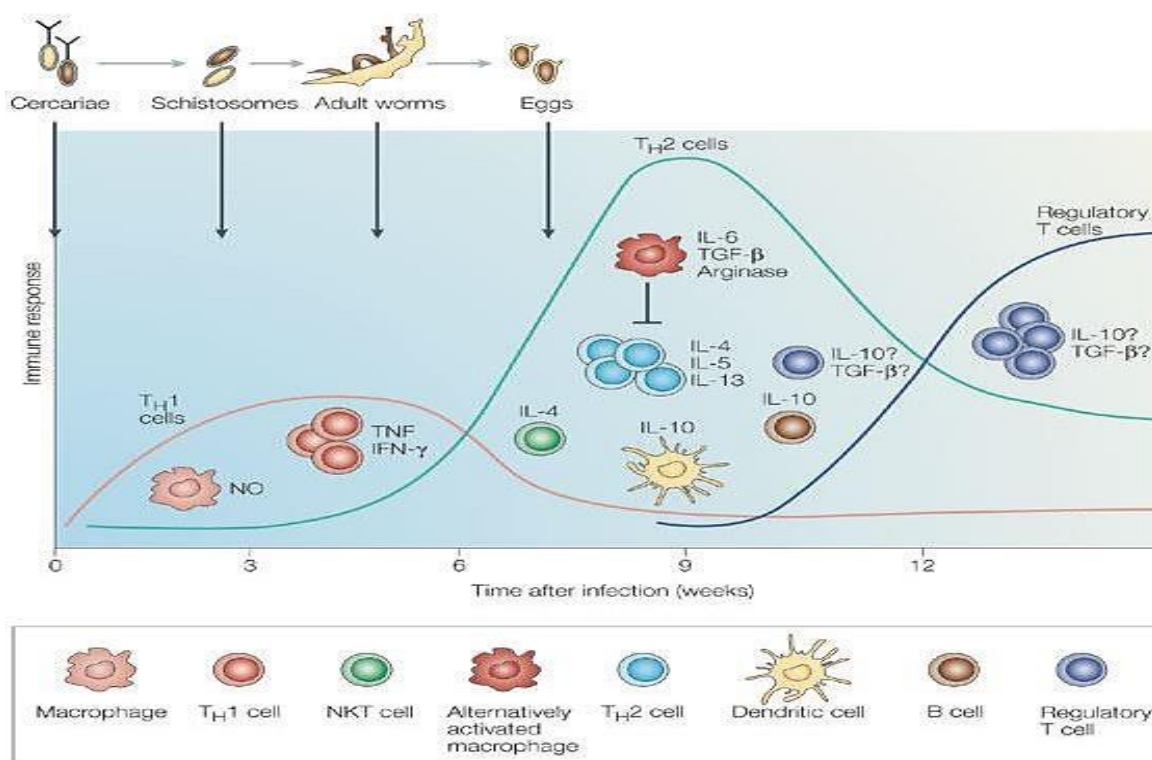
Estes esporocistos secundários sofrem ciclos de reprodução assexuada formando as cercárias, formas larvárias de *S. mansoni* que, liberadas no ambiente aquático, são infectantes ao ser humano. Condições como iluminação e temperatura da água exercem influência direta na liberação das cercárias nas coleções hídricas (BOGEA et al., 1996; WOLMARANS et al., 2002). A cercária apresenta uma cauda bifurcada de aproximadamente 300 μ m e dimensões corporais em torno de 0,2 mm de comprimento por 0,07 mm de largura (KATZ & ALMEIDA, 2003; NEVES et al., 2016). Durante o processo de penetração no tegumento do hospedeiro, as cercárias perdem a cauda sofrem modificações estruturais, fisiológicas e bioquímicas e se transformam em esquistossômulos (CURWEN & WILSON 2003; WHITFIELD et al., 2003).

Os esquistossômulos adaptam-se às condições fisiológicas do meio interno do hospedeiro, migram pelo tecido subcutâneo e alcançam o sistema circulatório. Pela corrente sanguínea e/ou linfática, os esquistossômulos atingem o ventrículo direito e são levados, via artéria pulmonar, aos pulmões. Dos pulmões migram aos vasos intra-hepáticos, preferencialmente, via circulação passiva, pela aorta para o sistema porta-hepático pela veia porta, ou circulando sistemicamente por vários órgãos antes de atingirem artérias que derivam no sistema porta-hepático (LENZI et al., 2008). Entretanto, também se admite que uma pequena parte dos esquistossômulos possa atingir os vasos intra-hepáticos migrando ativamente pela da veia cava e artéria hepática, ou ainda, por migração transdiafragmática (LENZI et al., 2008).

Na veia porta hepática, os vermes adultos amadurecem sexualmente, se acasalam e, só então migram para veia mesentérica inferior, onde a fêmea inicia a postura dos ovos entre 4 a 6 semanas após a penetração cercariana (BLOCH, 1980; ROLLINSON & SIMPSON, 1987; JENKINS-HOLICK & KAUL, 2013). O número de ovos produzidos diariamente pela fêmea de *S. mansoni* varia de acordo com a espécie do hospedeiro e da linhagem do parasito, porém, a maioria dos estudos indica a produção de 150-400 ovos/fêmea/dia da infecção (LENZI et al., 2008). Do total de ovos eliminados pelo parasito, cerca de 40% a 50% são capazes de aderir e atravessar o endotélio e a membrana basal do vaso sanguíneo, atravessar a mucosa intestinal e alcançar a luz desse órgão, sendo eliminado nas fezes (PEARCE & MACDONALD, 2002; WYNN et al., 2004). Mais da metade dos ovos produzidos pelas

fêmeas de *S. mansoni* fica retida na mucosa intestinal, ou quando não deixam os vasos, são carregados pelo fluxo sanguíneo e se acumulam nos órgãos internos, principalmente no fígado, onde se tornam alvo da resposta imune do hospedeiro (BOROS & WARREN, 1970; WARREN, 1982; BURKE et al., 2009; HAMS et al., 2013; CHUAH et al., 2014). Durante o processo de eliminação dos ovos, ocorre o desenvolvimento do miracídio, que caracteriza um ovo maduro. No caso de *S. mansoni*, os ovos maduros medem cerca de 150 μm de comprimento por 65 μm de largura, tamanho considerado grande (KATZ & ALMEIDA, 2003; NEVES et al., 2016). Os ovos do parasito são inicialmente encontrados nas fezes após 40 dias da infecção, reiniciando o ciclo (SIQUEIRA-BATISTA et al., 1998; LENZI et al., 2008; SOUZA et al., 2011).

A morbidade da esquistossomose esta associada às características da cepa do parasito e à carga parasitária, bem como a características do hospedeiro, a citar ao status nutricional e presença de co-morbidades, tipo e intensidade da resposta imunológica (KABATEREINE et al., 1999; DE JESUS et al., 2002; ABATH et al., 2006). A resposta imunológica do hospedeiro no decorrer da infecção por *S. mansoni* encontra-se sintetizada na **figura 4**, a seguir.



Nature Reviews | Immunology

Figura 4 – Produção de diferentes perfis de citocinas durante a infecção primária por *S. mansoni* em modelo murino. **Fonte:** Dunne & Cooke (2005).

Durante a migração e maturação dos vermes adultos, denominada de fase aguda pré-postural, o hospedeiro produz uma resposta imune de perfil Th1, que atinge maior ativação entre a 3ª e 5ª semana após a exposição à cercária (GRZYCH et al., 1991; PEARCE et al., 1991). A resposta de linfócitos Th1 é caracterizada pela produção de citocinas pró-inflamatórias como interferon gama (IFN- γ), interleucinas 2 (IL-2), IL-1, IL-12, IL-6, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (PEARCE & MACDONALD, 2002; DE JESUS et al., 2002; WYNN et al., 2004; WILSON et al., 2007). Dados obtidos com infecções em modelos experimentais deficientes na produção de uma resposta Th2 e Treg (IL-4^{-/-} e IL-10^{-/-}), a consequência da ativação da exacerbada da resposta Th1 está envolvida em intensa lesão tecidual, pois os camundongos apresentaram hemorragia intestinal, caquexia e lesão hepática, que foi associada a produção excessiva de TNF- α (BRUNET et al., 1997; HOFFMAN, CHEEVER; WYNN, 2000).

Na população humana, os estudos indicam que a maioria dos indivíduos infectados que vivem em áreas endêmicas são assintomáticos nesta fase, mas são relatados quadros de dermatite cercariana, que pode se manifestar como uma urticária local, minutos após a infecção pelas cercárias (GRYSEELS et al., 2006; BURKE et al., 2009). Eventualmente, coincidindo com a migração e maturação sexual dos vermes adultos, podem surgir sintomas associados à inflamação sistêmica como, febre elevada acompanhada de calafrios e significativa sudorese, mal-estar geral, astenia, tosse não produtiva, sintomas estes que são conhecidos como Síndrome de Katayama (COURA et al., 1970; GRYSEELS et al., 2006; BURKE et al., 2009; SOUZA et al., 2011).

Com o início da produção dos ovos (fase aguda postural ou pós-patente), inicia uma mudança no perfil dos mediadores imunológicos produzidos pelo hospedeiro, sendo observado aumento de produção de citocinas do tipo 2, como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, de quimiocinas como CCL11 e CCL24, que estimulam eosinofilia, diferenciação de macrófagos alternativamente ativados e a produção de IgE (CHEEVER et al., 1987, CHEEVER; HOFFMANN; WYNN, 2000; PEARCE & MACDONALD, 2002; ZIMMERMANN et al. 2003; PEARCE et al., 2004; BARTLEY et al., 2006; BURKE et al., 2009; HAMS et al., 2013). Em populações humanas, estudos indicam que níveis elevados de IgE estão intimamente correlacionados com a resistência à reinfecção e que níveis elevados de IgG4 anti-*Schistosoma* são correlacionados com o aumento da susceptibilidade ao parasito e da gravidade da doença (HAGAN et al., 1991; DUNNE et al., 1992, NEGRÃO-CORRÊA et al., 2014). Nessa fase costumam ocorrer os primeiros sintomas intestinais, devido à disseminação

dos ovos no intestino, provocando necroses e a formação dos granulomas (ANDRADE, 2004).

Vários autores demonstraram que os antígenos secretados/excretados pelo ovo do parasito (*Soluble Egg Antigens – SEA*) são os responsáveis pela indução da resposta Th2 detectada na fase pós-postural da infecção (PEARCE et al., 1991; STADECKER & HERNANDEZ, 1998; PEARCE & MACDONALD, 2002; MAIZELS & YAZDANBAKHSI, 2003; PEARCE et al., 2004). A estimulação da resposta do tipo 2 é responsável pela formação dos granulomas nos tecidos onde os ovos do parasito ficam retidos, pois induz o recrutamento e ativação de tipos celulares como eosinófilos, macrófagos alternativamente ativados e miofibroblastos ao redor dos ovos, que evoluem progressivamente para depósitos de fibrose, principalmente no intestino e no sistema porta hepático (LENZI et al. 1998; CHEEVER; HOFFMANN; WYNN, 2000). A resposta do tipo 2 alcança seu pico em aproximadamente oito semanas após o início da infecção por *S. mansoni* e é, então, modulada negativamente (PEARCE et al., 1991; PEARCE & MACDONALD, 2002; WYNN et al., 2004; WILSON et al., 2007). Este processo de modulação ocorre principalmente via IL-10 e TGF- β , que são produzidas por células regulatórias que atingem máxima ativação por volta da 11-12^a semana de infecção (ARAÚJO et al. 1996; PEARCE & MACDONALD 2002; WYNN et al. 2004; WILSON et al. 2007). O processo modulatório está envolvido com o prognóstico benigno da doença, uma vez que promove a redução do tamanho do granuloma (PEARCE & MACDONALD, 2002; LUNDY & LUKACS, 2013).

Considera-se que a partir do momento em que a resposta imunológica é modulada, o início da fase crônica é estabelecido. De acordo com estudos em humanos, três formas clínicas são bem evidentes e caracterizadas na esquistossomose crônica: intestinal, hepatointestinal e a forma mais grave denominada hepatoesplênica (BINA, 1996; BINA & PRATA, 2003; ANDRADE, 2004). Os sintomas clínicos da esquistossomose nessa fase são atribuídos à fibrose associada à intensidade da resposta granulomatosa induzidos por substâncias líticas liberadas pelos ovos do parasito (antígenos solúveis) (LENZI et al., 1998; WILSON et al., 2007; ANDRADE, 2009). O granuloma, ao mesmo tempo em que é danoso ao indivíduo, já que representa uma intensa reação celular, que pode evoluir para grave fibrose hepática, também é benéfico, na medida em que favorece a eliminação dos ovos pela mucosa intestinal (PEARCE & MACDONALD, 2002) e sequestra os antígenos liberados pelos ovos, os quais apresentam efeito hepatotóxico (HAMS et al., 2013). Assim, uma evolução mais benigna da esquistossomose depende da formação e modulação dos granulomas.

2.3 Epidemiologia do gênero *Leishmania*

As leishmanioses constituem um complexo grupo de doenças de caráter infeccioso causadas por parasitos do gênero *Leishmania* com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica, sendo transmitidas ao homem pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas. São doenças antroponozoonóticas tendo como reservatórios animais silvestres, domésticos e também o próprio ser humano (WHO, 2016; ALVAR et al., 2012).

Taxonomicamente, os parasitos do gênero *Leishmania* pertencem ao filo Sarcomastigophora Honigberg & Balamuth, 1963, classe Zoomastigophorea Calkins, 1909, família Trypanosomatidae Doflein, 1901, gênero *Leishmania* Ross, 1903 e subgêneros *Leishmania* Ross, 1903 e *Viannia* Lainson & Shaw, 1987 (LEVINE et al., 1980; AKHOUNDI et al., 2016). Esta subdivisão foi estabelecida devido ao fato das formas promastigotas do subgênero *Leishmania* desenvolverem tanto no intestino médio quanto no intestino anterior do inseto. Para o subgênero *Viannia*, as promastigotas possuem a região posterior do intestino do flebótomo como local inicial para o seu desenvolvimento, sendo que posteriormente migram para o intestino médio e anterior do inseto (SHAW, 1994; AKHOUNDI et al., 2016).

Atualmente, a leishmaniose está entre as seis doenças infecto-parasitárias mais importantes no mundo e é considerada negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), devido sua capacidade de produzir deformidades e também pela ineficiência das ações para o seu controle (WHO, 2010; REVEIZ et al., 2013). Estudos descrevem que 88 países de clima tropical e subtropical são afetados pelas leishmanioses, sendo a doença considerada de notificação compulsória em somente 32 desses países, tendo assim um número substancial de casos não reportados (GONTIJO & DE CARVALHO, 2003; BHATTACHARYA et al., 2006).

Estima-se que mais de 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de contrair as leishmanioses, sendo que aproximadamente 12 milhões se encontram acometidas por algum espectro clínico da doença (ALVAR et al., 2012; WHO, 2015). Por ano, a OMS estima uma incidência total de dois milhões de novos casos, que podem ser divididos em meio milhão de casos de Leishmaniose Visceral, distribuídos principalmente em Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal e Sudão e 1,5 milhões de casos da forma tegumentar, com distribuição predominante no Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, República Islâmica do Iran, Paquistão, Peru, Arábia Saudita, Síria e Tunísia (**Figura 5**).

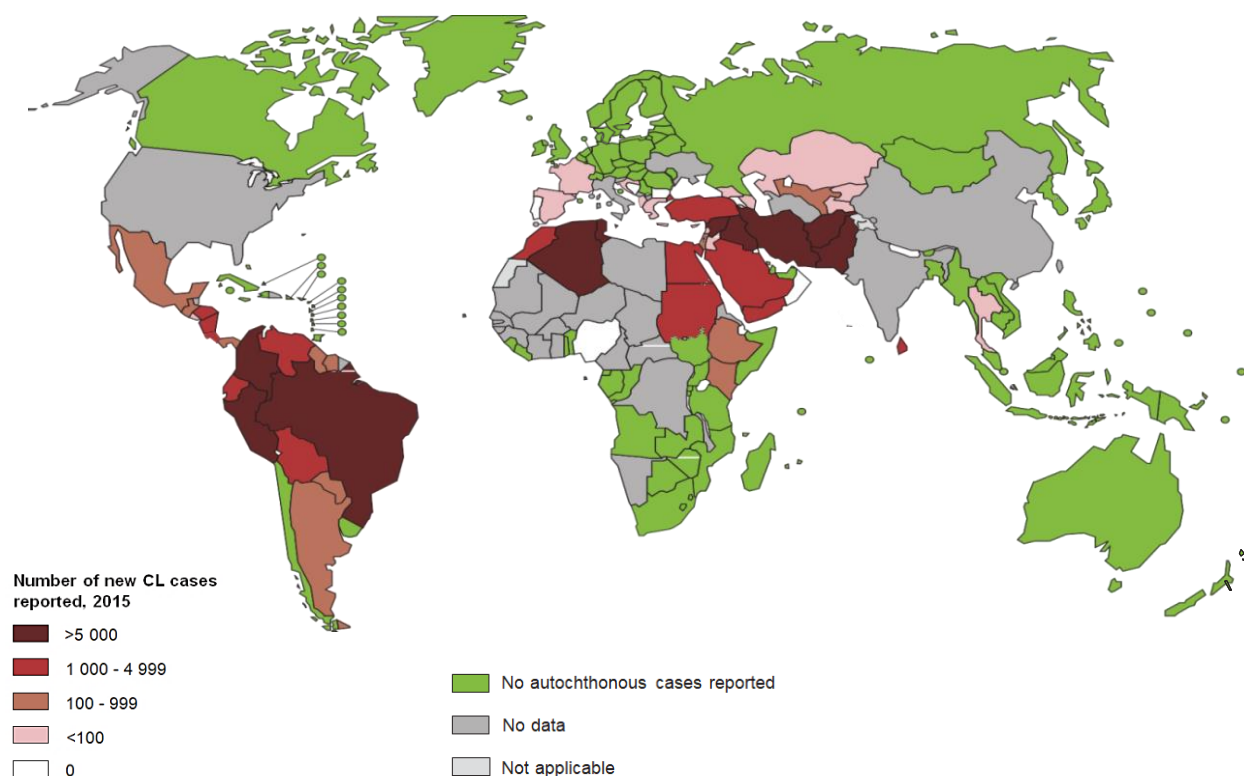


Figura 5. Status da endemicidade mundial de Leishmaniose Tegumentar. **Fonte:** (WHO, 2017).

No Novo Mundo, a principal forma da doença é a leishmaniose tegumentar americana (LTA), que se apresenta sob as formas clínicas: cutânea, mucosa, disseminada e cutânea difusa. Os casos da subforma mucosa (considerada a mais grave) são mais frequentes no Brasil, Peru e Bolívia (SAVOIA, 2015; WHO, 2015). A manifestação de cada uma dessas formas dependerá de vários fatores que vão desde fatores relacionados ao hospedeiro, como a resposta imune celular estabelecida durante a infecção, quanto aos intrínsecos do patógeno, além de fatores relacionados ao meio que também exercem um papel importante (BRAY et al., 1980).

As principais espécies de *Leishmania* causadoras de LTA no Brasil são: *L. (Viannia) braziliensis* e *L. (Viannia) guyanensis*, associadas com lesões cutâneas localizadas, disseminadas ou mucosas (oral, nasal e faríngea), e *L. (Leishmania) amazonensis*, relacionada com o desenvolvimento de lesões cutâneas localizadas ou disseminadas/difusas da LTA. Dentre estas espécies, *Leishmania (V.) braziliensis* é considerada a mais importante para a saúde pública, por ser responsável pela maioria dos casos de LTA no Brasil, assim como por sua capacidade de gerar graves lesões mucocutâneas mutilantes (ASHFORD, 2000; GONTIJO & DE CARVALHO, 2003; GUERRA et al., 2011). Entre os anos de 2007 a 2013,

os estados com maior número de registros confirmados de LTA foram: Minas Gerais (9.710 notificações), Pará (25.448), Bahia (25.396), Mato Grosso (19.552), Maranhão (15.785) e Amazonas (13.228). Ressalta-se que dentre as 12 mesorregiões do Estado de Minas Gerais, o Norte, onde está incluído o município de Januária, foi a que apresentou maior ocorrência da doença, com 3.185 casos notificados (MAGALHÃES & DA MOURA, 2015). A distribuição da área de ocorrência da LTA (cutânea localizada) no Brasil é demonstrada na **figura 6**, a seguir.

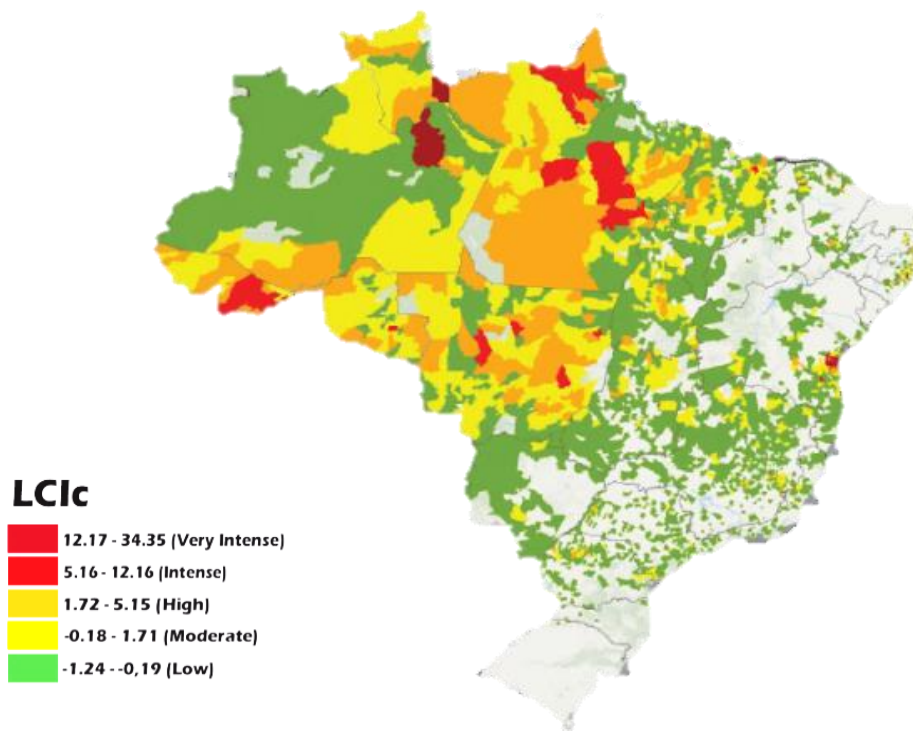


Figura 6. Distribuição dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana (cutânea localizada) no Brasil.
Fonte: (PAHO/WHO, 2016).

2.4 Leishmaniose tegumentar americana: ciclo do parasito

Leishmania é um protozoário que necessita de hospedeiros vertebrados e insetos vetores para se desenvolver, sendo estes responsáveis pela transmissão do parasito entre seus hospedeiros-reservatórios pelo repasto sanguíneo de flebotomíneos fêmeas infectadas pelas formas promastigotas (ALVAR et al., 2012; WHO, 2015). Esses vetores são pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* (Novo Mundo: América Latina) e *Phlebotomus* (Velho Mundo: Bacia do Mediterrâneo, Ásia e partes da África) e são classificados como dípteros da família Psychodidae e sub-família Phlebotominae (LAINSON & SHAW, 1987; ASHFORD, 2000). O desenvolvimento deste parasito encontra-se esquematizado na **figura 7**.

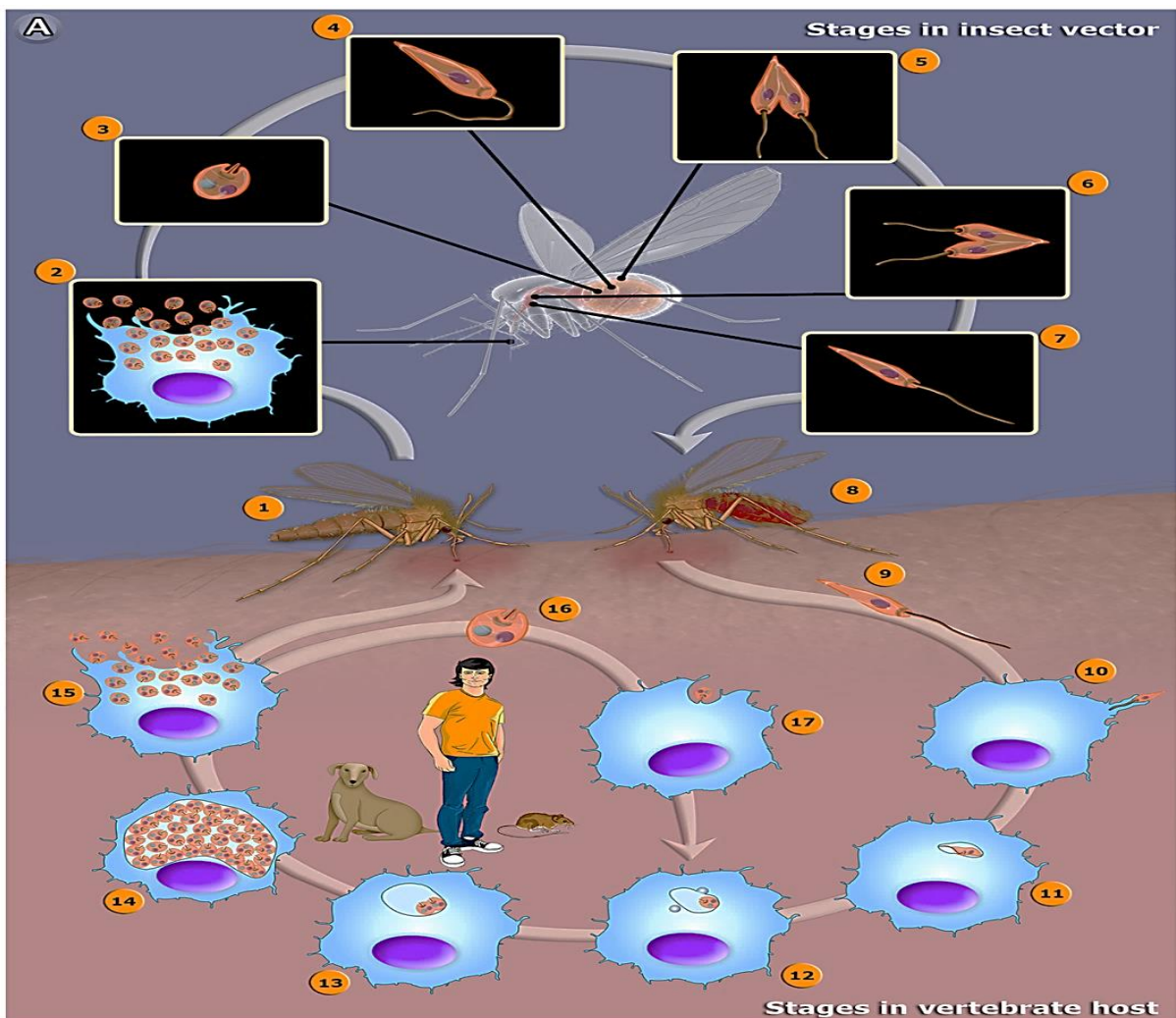


Figura 7. Ciclo de vida de *Leishmania* spp. causador da forma tegumentar da doença (A). A fêmea do flebotomíneo (1) durante o repasto sanguíneo se infecta através do hospedeiro vertebrado (mamífero) parasitado. Macrófagos infectados (2) com a forma amastigota. (3) Formas amastigotas. (4) Amastigotas transformando-se em promastigostas. (5) Promastigotas se multiplicando no intestino médio do flebótomo. (6) Promastigotas migrando em direção à válvula de estomodeu no intestino anterior e reiniciando a divisão celular. (7) Promastigotas se transformando em formas infectantes metacíclicas (8) A fêmea do flebotomíneo libera as promastigotas metacíclicas em um novo hospedeiro vertebrado (mamífero) via regurgitação durante o repasto sanguíneo (9) Promastigotas metacíclicas. (10) Promastigotas metacíclicas infectando o macrófago. (11) Promastigotas metacíclicas transformando-se em amastigotas (12) As amastigotas se ligam à membrana do vacúolo parasitóforo (13) Amastigotas multiplicando no vacúolo parasitóforo. (14) Intensa multiplicação das amastigotas. (15) Amastigotas rompendo a célula e sendo eliminadas. (16) Formas amastigotas. (17) Uma amastigota infectando um macrófago, podendo também ser ingerida por um novo repasto sanguíneo de uma fêmea de flebotomíneo (1), reiniciando o ciclo. Na região central da figura, encontram-se os mais importantes reservatórios envolvidos na manutenção do ciclo do parasito (Fonte: TEIXEIRA et al., 2013, com adaptações).

A transmissão para o homem e outros vertebrados ocorre quando as formas promastigotas são inoculadas na derme do hospedeiro enquanto flebotomíneos fêmeas infectados se alimentam de sangue. Após um período de quatro a oito horas, são interiorizadas

por células do sistema mononuclear fagocitário do hospedeiro, diferenciando-se em formas amastigotas. As amastigotas então se replicam até que eventualmente levam ao rompimento das células hospedeiras, liberando amastigotas que podem ser novamente fagocitadas. Acredita-se que sejam inoculadas naturalmente no hospedeiro vertebrado, pela picada, cerca de 1.000 formas promastigotas (MOUGNEAU et al., 2011). A continuidade do desenvolvimento do parasito ocorre com a ingestão de macrófagos infectados com as formas amastigotas no momento do repasto sanguíneo da fêmea do flebotomíneo. No tubo digestivo do flebotomíneo, os macrófagos se rompem e as amastigotas se transformam em formas flageladas denominadas promastigotas procíclicas. Essas formas se multiplicam intensamente, transformando-se posteriormente em formas alongadas denominadas nectomonas, que se aderem ao intestino médio do flebotomíneo. Após a digestão do sangue ingerido, estas formas migram para a região torácica do intestino, onde se transformam em promastigotas metacíclicas. Essas formas são infectantes para o hospedeiro vertebrado e migram para o esôfago, faringe e probóscide do flebotomíneo (LAINSON & SHAW, 1978). Estas serão inoculadas em um hospedeiro vertebrado no próximo repasto sanguíneo, reiniciando o ciclo (LIPOLDOVÁ et al., 2006; REITHINGER et al., 2007).

2.5 Imunopatologia e formas clínicas

De modo geral, as formas clínicas e a patogênese da leishmaniose tegumentar americana dependem da espécie do parasito, do vetor, além da constituição genética, estado nutricional e, sobretudo do tipo de resposta imune produzida pelo hospedeiro (ROGERS et al., 2002; CASTELLANO et al., 2009; REITHINGER et al., 2007; AMEEN, 2010).

Desde a inoculação das formas promastigotas do parasito na derme do hospedeiro vertebrado são observadas alterações de componentes séricos e celulares da imunidade inata que atuam no controle do parasito, entretanto, uma resposta mais específica, formada pela imunidade adaptativa é determinante para o controle parasitário e/ou na evolução da morbidade (STENGER & RÖLLINGHOFF, 2001; KEDZIERSKI, 2010; PRATES et al., 2011).

Inicialmente, constituintes das formas promastigotas do parasito, especialmente glicoproteínas (gp63) e açúcares (LPG) da membrana do parasito participam da inibição das vias clássicas e alternativas do sistema Complemento (BOGDAN & RÖLLINGHOFF, 1998), permitindo a sobrevivência dos parasitos que podem ser fagocitados por células residentes, como, células dendríticas, queratinócitos e células de Langerhans, assim como as recém-

recrutadas, como os neutrófilos, que são uma das primeiras células a chegarem ao local da infecção e interajam com o parasito (PETERS & SACKS, 2009; RITTER et al., 2004).

Há evidências contraditórias se os neutrófilos desempenham um papel protetor ou patogênico na leishmaniose. Estudos experimentais em camundongos e pesquisas *in vitro* utilizando-se cultura de células do sangue periférico de pacientes infectados, demonstraram que os neutrófilos são capazes de fagocitar o parasito, promovendo uma ação leishmanicida (PETERS et al., 2008; RIBEIRO-GOMES et al., 2012; CONCEIÇÃO et al., 2016). Neutrófilos residentes também são responsáveis por produzirem quimiocinas como CCL3 e CXCL1, que atuam atraindo monócitos e mais neutrófilos, entre outras células inflamatórias, para o sítio de invasão do parasito na pele (TEIXEIRA et al., 2006; CHARMOY et al., 2010). Entretanto, sugere-se que esses parasitos continuem viáveis no interior do vacúolo parasitóforo formado no interior dos neutrófilos, mesmo após essas células sofrerem apoptose. Os fragmentos apoptóticos de neutrófilos contendo amastigotas são então englobados por macrófagos, que durante esse processo não ativam a resposta anti-inflamatória e ação microbicida, o que acaba favorecendo tanto uma infecção silenciosa dos parasitos que ainda se encontram ativos dentro dos neutrófilos, quanto a multiplicação e desenvolvimento dos mesmos no interior dos macrófagos não ativados (VAN ZANDBERGEN et al., 2004).

Após esses eventos iniciais da infecção, as células dendríticas que amadurecem no sítio da infecção, migram para apresentar antígenos do parasito aos linfócitos TCD4⁺ virgens, que podem se diferenciar em diferentes perfis (CHATELAIN; VARKILA; COFFMAN, 1992; SYPEK et al., 1993). Nesse sentido, está bem documentado em modelos experimentais que a resistência à leishmaniose está relacionada ao desenvolvimento de resposta imune do perfil Th1 e à produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-12, IL-1, IFN- γ e fator de necrose tumoral (TNF- α) e/ou IL-2, que estimulam macrófagos a produzir óxido nítrico (NO), que tem importante papel na destruição das formas amastigotas do parasito (GREEN et al., 1990; LIEW et al., 1990; SACKS & NOBEN-TRAUTH, 2002; VON STEBUT, 2003; CASTELLANO et al., 2009). De modo inverso, a susceptibilidade à infecção está relacionada à resposta do tipo Th2, associada à produção de citocinas como, IL-4, IL-5 e/ou IL-13, que inibe a resposta Th1 e favorece a replicação e persistência dos parasitos no interior dos fagócitos (KROPF et al., 2005).

No entanto, diversos paradoxos ainda permanecem em relação aos perfis Th1/Th2 na imunoproteção e na imunopatologia da LT. Assim, embora a resposta Th1 e a produção de citocinas pró-inflamatórias tenham papéis fundamentais para a imunoproteção contra LT, a produção excessiva desses mediadores pode concomitantemente resultar em imunopatologia

grave (SACKS & NOBEN-TRAUTH, 2002; NYLÉN & EIDSMO, 2012; PASPARAKIS; HAASE; NESTLE, 2014). Por outro lado, assim como o desenvolvimento de uma resposta Th2 está associado à persistência parasitária no local da infecção, a produção destas citocinas anti-inflamatórias, mesmo em baixos níveis, inibe uma resposta pró-inflamatória do tipo 1 excessiva, fazendo com que o processo de cicatrização das lesões seja acelerado (KROPF et al., 2005; ALLEN; WYNN, 2011; GAUSE & WYNN, 2013; PASPARAKIS; HAASE; NESTLE, 2014).

Além da dicotomia existente entre os perfis Th1/Th2, outras subpopulações de células T, como Th17, por meio da produção de citocinas inflamatórias (IL-22, IL-17 e/ou IFN- γ) (SEDER; DARRAH; ROEDERER, 2008) e Treg por produção de citocinas reguladoras (IL-10 e/ou TGF- β), contribuem para a progressão ou melhoria da doença dependendo da espécie do parasito também das características genéticas do hospedeiro (WU; HUANG; MENDEZ, 2010).

Fica evidente que, de maneira semelhante ao descrito para a esquistossomose, o tipo de resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro também é um dos fatores responsáveis por determinar as diferentes manifestações clínicas da LT. Alguns estudos demonstram que pacientes com a forma cutânea localizada (LCL) desenvolvem ativação de linfócitos Th1 na região da lesão, com predominante produção de IFN- γ e IL-12 (VIEIRA et al., 2002; REIS et al., 2006). Assim como a produção da quimiocina CCL-2, que é descrita como sendo uma provável responsável pelo recrutamento de macrófagos mais maduros e/ou ativados, que controlam o desenvolvimento do parasito no local da lesão (RITTER et al., 1996). Mesmo perfil de linfócitos tem-se observado em pacientes portadores da forma mucosa, entretanto, Silveira e colaboradores (2009) descrevem que há uma potencialização na produção de citocinas do tipo Th1, como IFN- γ (seis vezes mais), o que poderia explicar a grande extensão das lesões causadas por essa forma clínica.

Para a forma cutânea difusa (LCD), pacientes infectados por *L. (L.) amazonensis* apresentam predomínio do perfil Th2, havendo concentrações substanciais de IL-4, IL-5 e TNF- α no soro e baixas concentrações de IFN- γ e IL-12. A LCD também é associada a elevados títulos de anticorpos e de IL-10 (INIESTA et al., 2002; REITHINGER, 2007; SCOTT & NOVAIS, 2016). Em relação à leishmaniose disseminada (LD), as respostas imunológicas são bem variadas e pouco caracterizadas, mas tem-se registrado que há uma diminuição de imunidade celular, principalmente de células TCD4+ e produção de IFN- γ , além de elevados títulos de anticorpos (CARVALHO et al., 1994; RIBEIRO-DE-JESUS et al., 1998).

2.6 Interação entre *S. mansoni* e outros parasitos

Em áreas endêmicas para esquistossomose mansoni, outras parasitoses são também frequentes, sendo relevante avaliar o impacto dos casos de coinfeção (CARVALHO et al., 2008). Sob o enfoque imunológico observou-se que animais coinfectados por helmintos, vírus, bactérias ou protozoários podem apresentar alterações no tipo e intensidade da resposta imune induzida em comparação aos animais com infecções únicas, sendo relatado tanto uma redução da resposta associada à proteção como uma potencialização da mesma, dependendo do modelo experimental (GRAHAM, 2002).

Utilizando hamsters como modelo experimental, Dolabella et al. (2007) relatam que a infecção por *S. mansoni* seguida pela inoculação com trofozoítos de *Entamoeba histolytica* resultou em aumento da morbidade e mortalidade dos animais, devido a um maior número de lesões amebianas no fígado. Outra associação bastante estudada é a relação entre *S. mansoni* e protozoários do gênero *Plasmodium*, nesse sentido, Laranjeiras e colaboradores (2008), estudando camundongos co-infectados por *S. mansoni* e *P. berghei*, relatam aumento da parasitemia do protozoário e, conseqüente diminuição na taxa de sobrevivência do hospedeiro em comparação com animais infectados somente por *Plasmodium*. Entretanto, os estudos não avaliaram a possível interferência da co-infecção no curso patológico e/ou ciclo biológico de *S. mansoni*.

Relata-se também que a cronologia em que ocorrem estas infecções pode influenciar os efeitos e a gravidade das parasitoses em seu hospedeiro (CHRISTENSEN et al., 1987). Nesse contexto, Marshall e colaboradores (1999) e Araújo e colaboradores (2001) demonstraram que em camundongos infectados por *Toxoplasma gondii* e posteriormente por *S. mansoni*, o hospedeiro apresentou uma esquistossomose de evolução mais branda. De modo inverso, quando *S. mansoni* antecedeu a infecção por *T. gondii*, o hospedeiro apresenta grave reação inflamatória no fígado, resultando em morte dos animais coinfectados. No caso de camundongos co-infectados por *Trypanosoma cruzi* e *S. mansoni*, Kloetzel e colaboradores (1973) relataram um aumento da parasitemia de *T. cruzi*, independente do intervalo entre as exposições, sendo que no caso da infecção por *T. cruzi* preceder a infecção por *S. mansoni*, a recuperação de vermes foi diminuída, sendo sugerido pelos autores que provável alteração na resposta imunológica nos animais coinfectados pudesse determinar estas diferenças, mas este suposto mecanismo não foi indentificado.

Com altas prevalências em diversas partes do mundo, parasitos como *Leishmania* spp. e *Schistosoma* spp. também têm grandes probabilidades de sobreporem suas áreas de

ocorrência, determinando quadros de coinfeção em um mesmo paciente. Entretanto, são situações ainda pouco documentadas em relação ao curso clínico e imunopatológico resultante dessa interação (O'NEAL, 2007; BUTTERWORTH et al., 1994).

Diante desse cenário, alguns modelos experimentais de coinfeção entre esses dois parasitos foram realizados. Dados de La Flamme e colaboradores (2002) demonstraram que camundongos coinfectados por *S. mansoni* e *L. major* apresentaram um atraso no aparecimento das lesões leishmanióticas, devido a uma supressão da resposta do tipo Th1, pela produção de IL-4, estimulada pela infecção por *S. mansoni*. No entanto, quando as lesões surgiram tardiamente, demoram mais para serem curadas, evento que coincidiu com o momento em que a imunopatologia da infecção por *S. mansoni* poderia estar sendo modulada via IL-10. Para Yole e colaboradores (2007), ao trabalharem com o mesmo modelo de coinfeção, verificaram que, no geral, a patologia do fígado em camundongos infectados somente por *S. mansoni* foi considerada de moderada a grave, a qual 60% dos camundongos deste grupo morreram após 10 semanas de infecção. Nesse mesmo período, houve um significativo aumento das lesões em camundongos coinfectados por *S. mansoni* e *L. major*. Em relação à esquistossomose, os camundongos coinfectados apresentaram uma patologia hepática de grau leve a moderado e nenhuma mortalidade foi verificada nesse grupo.

Em contrapartida, para humanos esses dados são pouco detalhados, porém algumas poucas pesquisas experimentais demonstram que a adição do antígeno Sm29 de *S. mansoni* em culturas de células mononucleares de sangue periférico de indivíduos com leishmaniose cutânea foi capaz de aumentar *in vitro* a produção de IL-10 e reduzir a produção das citocinas inflamatórias (INF- γ e TNF) por estas células (BAFICA et al., 2012). O mecanismo pelo qual as respostas Th2 induzidas por *S. mansoni* modulam as respostas Th1 simultâneas ainda não é conhecido. Fatores que potencialmente podem contribuir para a contra regulação da resposta Th1 incluem IL-10 e TGF- β , produzidas em níveis elevados durante a infecção durante a fase crônica da esquistossomose (GRZYCH; PEARCE; CHEEVER, 1991; PEARCE et al., 1991).

A eficácia do tratamento da leishmaniose tegumentar em quadros de coinfeção com helmintos, como *S. mansoni*, também deve ser investigada, uma vez que esse fator pode estabelecer falhas terapêuticas nos pacientes (REITHINGER et al., 2007). Pesquisas demonstram que pacientes infectados com helmintos demoram mais tempo para se curar quando também infectados por LTA, apresentando respostas imunes de tipo Th2 mais fortes, como refletido por maiores níveis de IgE e IL-5 (O'NEAL et al., 2007).

Assim, é de fundamental importância a realização de estudos de base populacional que permitam um melhor entendimento de possíveis alterações imunológicas e patológicas

relacionados à infecção por *S. mansoni* em pacientes que apresentam histórico para Leishmaniose Tegumentar Americana.

3. JUSTIFICATIVA

Em várias regiões do mundo, populações humanas estão expostas a uma comunidade diversificada de parasitos, favorecendo diferentes interações. Assim, entender as consequências dessas relações em um mesmo hospedeiro é importante para uma melhor compreensão dos fatores de risco e morbidade relacionados com uma determinada doença parasitária.

Dentre as parasitoses negligenciadas mais importantes para a saúde pública humana, destacam-se a Esquistossomose e Leishmaniose, devido a fatores como: elevado nível de morbidade relacionado às suas formas clínicas, altos índices de novos casos todos os anos, além de grande potencial de disseminação. A área de ocorrência dessas parasitoses é extensa e por vezes podem coexistir em uma mesma região, ocasionando quadros de comorbidades.

As infecções por *S. mansoni* produzem uma forte polarização da resposta imune celular para um perfil Th2 na fase crônica da doença, além de induzirem uma potente modulação da resposta imune via produção de IL-10 (PEARCE & MACDONALD 2002). Em contrapartida, na leishmaniose tegumentar a predominância de uma resposta imune do tipo 1 tem sido associado com controle da parasitemia, bem como, em casos intensos, a gravidade da lesão, enquanto que a estimulação da resposta Th-2 e regulatória tem papel no controle da lesão tecidual, mas também tem sido associada com a permanência e disseminação do parasito. Desta forma, hospedeiros co-infectados por estes parasitos podem apresentar alteração no balanço de citocinas e conseqüentemente na morbidade destas parasitoses. Nesse sentido, estudos em modelos murinos indicam que a associação entre esses dois parasitos promove um agravamento da patologia da leishmaniose, com o aparecimento de lesões tardias difíceis de serem curadas, além de persistência parasitária (LA FLAMME; SCOTT; PEARCE, 2002; YOLE et al., 2007). Por outro lado, o impacto da infecção por *L. major* em camundongos infectados por *S. mansoni* parece proteger os animais de uma patologia hepática mais severa, determinando menos mortalidade nesse grupo experimental em comparação aos monoinfectados por *S. mansoni* (YOLE et al., 2007).

Apesar desses casos de coinfeção serem detalhados em modelos experimentais, estudos de campo com populações humanas são raros, necessitando, portanto, de pesquisas mais detalhadas. Entretanto, alguns poucos estudos descrevem que pacientes infectados por helmintos, incluindo *S. mansoni*, desenvolveram mais casos da forma mucosa de *L. braziliensis*, má resposta ao tratamento, além de levarem mais tempo para curar suas lesões, quando comparado ao grupo de pessoas sem infecções por esses helmintos (AZEREDO-COUTINHO et al., 2015). Para O'Neal e colaboradores (2006), pacientes coinfectados com *L. braziliensis* e *S. mansoni* apresentaram lesões menores e seu tempo de cura foi

aproximadamente o dobro quando comparado com os pacientes mono infectados, demonstrando haver uma nítida interferência no curso imunopatológico da leishmaniose. Porém, sem maiores esclarecimentos sobre o curso da infecção por *S. mansoni* nesses casos de coinfeção.

Dessa forma, verifica-se a necessidade de uma melhor caracterização imunopatológica da influência de um histórico de Leishmaniose Tegumentar Americana em pacientes parasitados por *S. mansoni*, descrevendo possíveis impactos e fatores de risco envolvidos na morbidade da esquistossomose.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Caracterizar o efeito do histórico por Leishmaniose Tegumentar Americana na resposta imunopatológica induzida pela infecção por *Schistosoma mansoni* em pacientes com baixa carga parasitária.

4.2 Específicos

- Caracterizar a população de estudo (residentes do Distrito de Brejo do Amparo, município de Brejo do Amparo) em relação aos aspectos demográficos, socioeconômicos, e prevalência de parasitoses intestinais e esquistossomose;
- Identificar pessoas com histórico de Leishmaniose Tegumentar Americana na população de Brejo do Amparo, caracterizando os aspectos clínicos e epidemiológicos;
- Caracterizar aspectos demográficos, susceptibilidade e carga parasitária de pacientes infectados por *S. mansoni* com e sem histórico de infecção por LTA.
- Caracterizar de modo comparativo os níveis de citocinas (IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-33, IL-17, IL-27, TNF- α) e quimiocinas (CXCL10, CCL11, CCL17, CCL-5, CCL-3), bem como níveis séricos de IgE total entre os diferentes grupos de pacientes;
- Avaliar comparativamente aspectos hematológicos dos indivíduos infectados por *S. mansoni* e com ou sem histórico de LTA;
- Avaliar comparativamente alterações ultrassonográficas no fígado, baço e vesícula dos indivíduos infectados por *S. mansoni* com e sem histórico de LTA;

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Caracterização da área de estudo

A área selecionada para o presente estudo é o distrito rural de Brejo do Amparo ($15^{\circ}25'54''$ S e $44^{\circ}24'42''$ O), considerada uma região endêmica para Esquistossomose e Leishmaniose Tegumentar. Este Distrito está inserido no município de Januária, localizado na região Norte do estado de Minas Gerais, distante 603 Km da capital Belo Horizonte (**Figura 8**). O clima da região é predominantemente tropical, com temperaturas que variam entre 12 a 38°C e com chuvas escassas e irregulares; a população do município foi estimada em 68.247 habitantes, segundo dados do IBGE em 2015. A comunidade de Brejo do Amparo conta com 270 habitantes com a maior parte das famílias residindo nas margens dos córregos Pé da Serra, Tocantins e Santana, onde existem relatos da presença de caramujos da espécie *B. glabrata*, hospedeiros intermediários de *S. mansoni* no Brasil. Apesar de ser área endêmica de esquistossomose, os moradores não receberam tratamento nos dois anos anteriores a pesquisa. Os moradores são residentes fixos, cuja principal atividade econômica é o cultivo de cana-de-açúcar, milho e feijão. Neste distrito, toda a população que obedeceu aos critérios de inclusão foi incluída, caracterizando o estudo de base populacional (censitário).

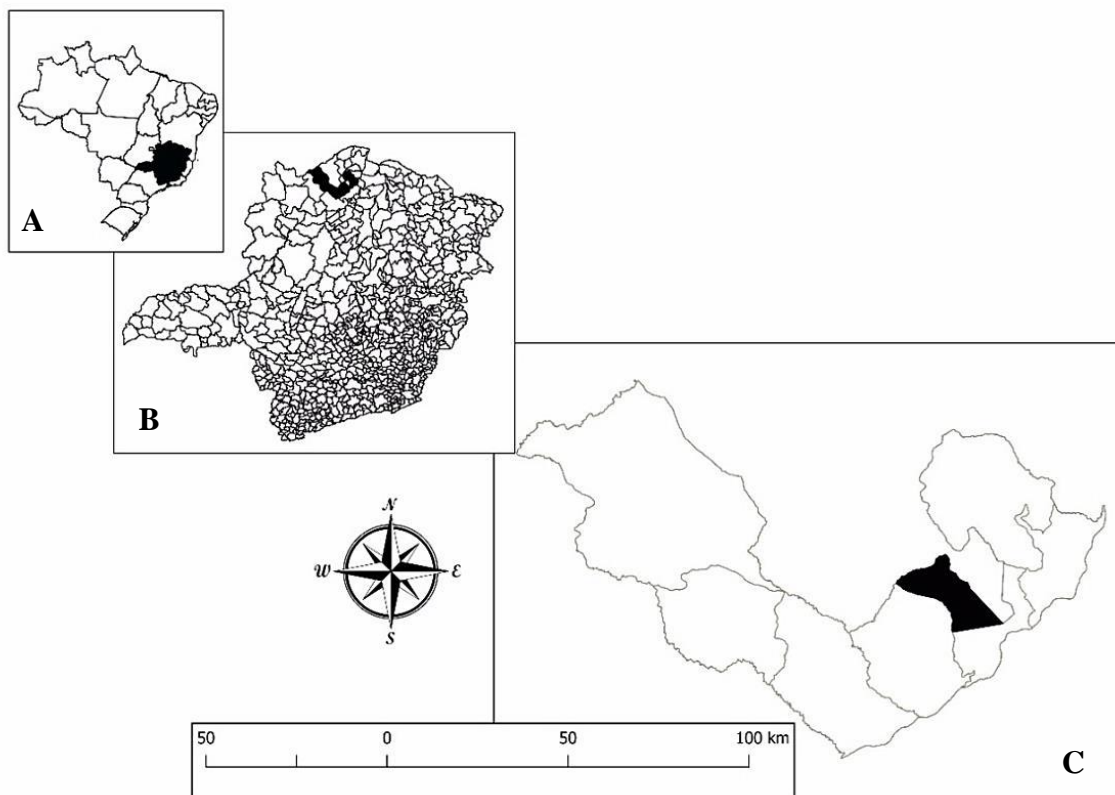


Figura 8. Localização da área de estudo. **A** – Minas Gerais. **B** – Januária. **C** – Brejo do Amparo. Fonte: Cardoso (2018).

5.2 Considerações éticas e delineamento da pesquisa para o estudo da esquistossomose

Este trabalho trata-se de um estudo transversal, observacional e retrospectivo, que é parte de um estudo populacional para determinar a eficácia de diversas metodologias no diagnóstico da esquistossomose em diferentes áreas do Brasil, com diferentes características eco-epidemiológicas. O estudo original obedeceu todos os critérios relacionados no STROBE (*The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). O projeto foi avaliado e aprovado pelo: Comitê de Ética em Pesquisa do CPqRR-COEP (CAAE: 21824513.9.0000.5091 e parecer: 518.888 - **anexo A**).

Todos os participantes do estudo ou seus representantes legais foram informados sobre o objetivo do projeto e possíveis riscos envolvidos na pesquisa. Após todos os esclarecimentos, foi solicitado aos indivíduos que concordaram em participar do estudo que assinassem um Termo de Consentimento Livre Esclarecido e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Todo procedimento de conduta ética foi realizado antes das coletas de amostras biológicas. Os resultados dos procedimentos realizados com a população foram individualmente encaminhados para cada paciente. Os indivíduos com exames de fezes positivos receberam tratamento oral gratuitamente no posto de saúde local, sendo utilizado para esquistossomose o Praziquantel (40-60 mg/kg), Albendazol (400 mg em dose única) para helmintos intestinais e metronidazol (250 mg / 2x / 5 dias) para controle de protozoários parasitos.

Critérios de Inclusão: moradores da região, com idade entre dois e 88 anos, de ambos os sexos, que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, que foi subdividido em três: menores de sete anos, maiores de sete e menores que 18 anos e maiores de 18 anos (**anexos B, C e D**, respectivamente). Os participantes foram instruídos a não utilizar nenhum medicamento antiparasitário durante o período de coleta de material biológico.

Critérios de Exclusão: indivíduos que não consentiram em participar do estudo ou não assinaram o TCLE; mulheres grávidas; indivíduos portadores de doenças cognitivas, psiquiátricas e distúrbios de comportamento, que pudessem de alguma forma interferir na habilidade do voluntário de entender e cooperar com o protocolo de estudo.

A partir do quantitativo de pacientes que aceitaram participar do estudo e que atenderam aos critérios de inclusão, demos prosseguimento às próximas etapas que encontram-se esquematizadas na **Figura 9**.

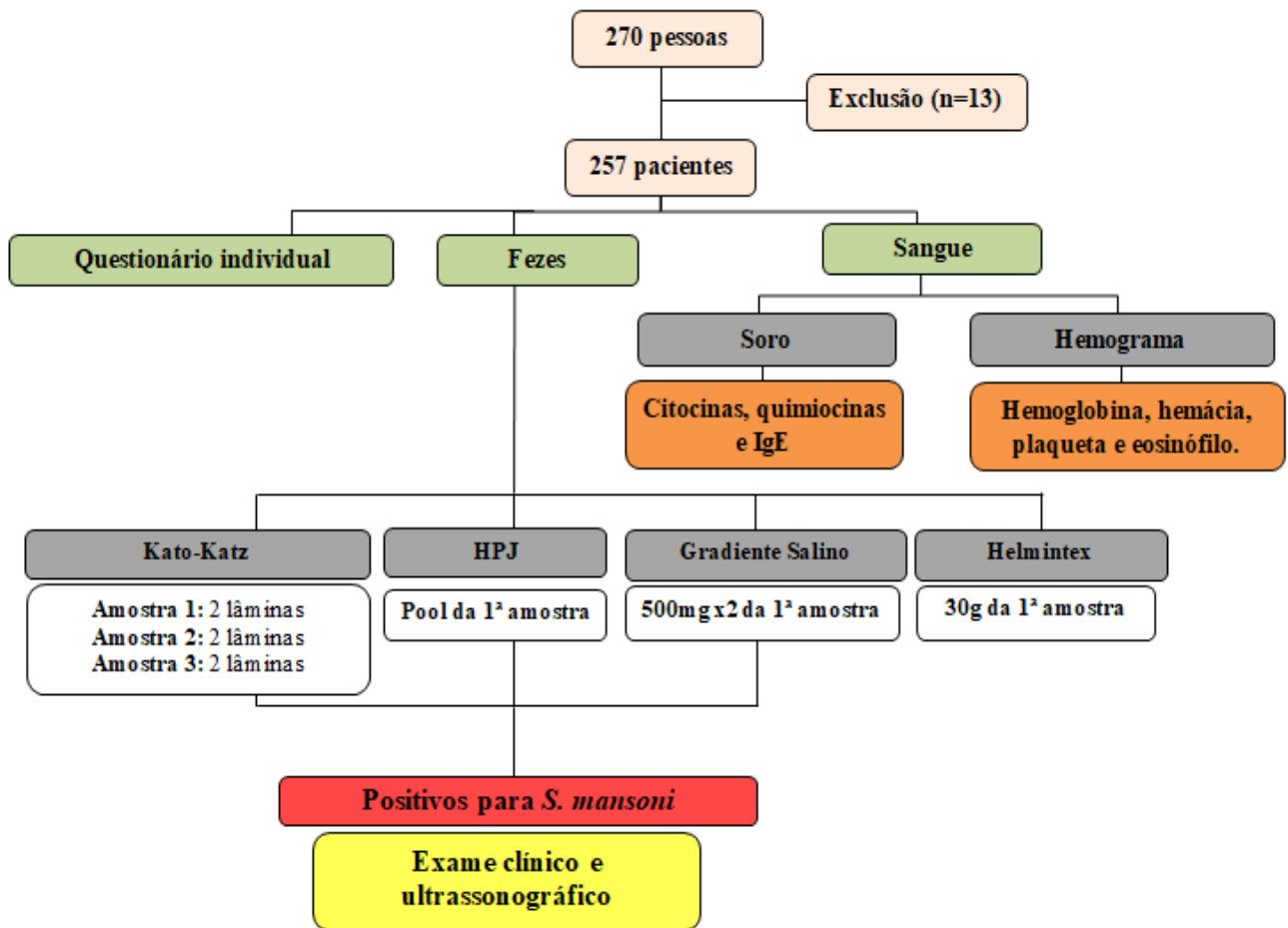


Figura 9. Delineamento do estudo para a obtenção de informações sociodemográficas, amostras para os testes imunopatológicos e determinação dos casos de *S. mansoni* e outros helmintos e protozoários intestinais em pacientes do Distrito de Brejo do Amparo, Januária, Minas Gerais, Brasil.

5.3 Aplicação do questionário socioeconômico

Após a seleção dos pacientes, foi aplicado o questionário socioeconômico (**anexo E**), no qual um membro de cada residência foi selecionado para responder às questões socioeconômicas, demográficas e ocupacionais do núcleo familiar. Além do questionário com os dados familiares também foi aplicado um questionário individual com informações clínicas relevantes ao estudo da esquistossomose e informações sobre o histórico de leishmaniose tegumentar. Os questionários foram pré-codificados e aplicados por entrevistadores previamente treinados. As informações obtidas foram utilizadas para o abastecimento do banco de dados.

5.4 Coleta e processamento das amostras para detecção dos pacientes infectados por *Schistosoma mansoni*

A infecção por *S. mansoni* na população de estudo foi identificada pela combinação de exames parasitológicos, conforme apresentado na **figura 9**. A primeira amostra fecal foi recolhida em recipiente de plástico de 500mL, suficiente para uma evacuação completa. As outras duas amostras eram menores e foram coletadas em potes de plástico de 80mL. Todas as amostras foram levadas para o laboratório de campo em Januária e imediatamente processadas para realização de análises parasitológicas.

O material fecal da primeira coleta foi utilizado para: preparação de 14 lâminas de Kato-Katz (KATO & MIURA, 1954, modificado por KATZ et al., 1972); 500mg das fezes foram destinadas para a confecção da técnica de Gradiente Salino (COELHO et al., 2009); 30g do material foi utilizado para realização da técnica de Helmintex (TEIXEIRA et al., 2007); e o restante processado para realização do método de sedimentação espontânea (HPJ) (HOFFMAN; PONS; JANER, 1934). A segunda e terceira amostras de fezes de cada indivíduo foram utilizadas para realização de duas lâminas de Kato-Katz por amostra. Os métodos de Gradiente Salino e Helmintex® foram utilizados como testes qualitativos apesar de permitirem a análise quantitativa. Para determinar a carga parasitária, pelo método de Kato-Katz, o número médio de ovos de *S. mansoni* obtidos de seis lâminas (duas lâminas de cada amostra fecal), foi calculada e multiplicada por 24 para estimar o número total de ovos de *S. mansoni* por grama de fezes (opg) (KATZ et al., 1972). Entretanto, atribui-se um quantitativo de 2 ovos/g. de fezes aos pacientes que porventura viessem a apresentar resultado positivo para infecção por *S. mansoni* nos testes parasitológicos qualitativos (Helmintex® e Gradiente Salino), e que tivessem as 6 amostras de Kato-Katz negativas (≤ 3 ovos/g fezes). A coleta e processamento dessas amostras de fezes foram realizados segundo Oliveira e colaboradores (2018) para a comparação dos testes de diagnóstico para detecção de *S. mansoni*. Esses dados foram armazenados no banco de dados utilizado no presente estudo.

5.5 Avaliação clínica, ultrassonográfica (US) e construção do score de morbidade para *S. mansoni*

Os indivíduos com infecção comprovada por *S. mansoni* pelos exames parasitológicos de Kato-Katz, Gradiente Salino e HPJ, foram convidados para comparecer ao exame clínico (**anexo F**) seguida de ultrassonografia abdominal (**anexo G**), que foi realizada por clínico na Secretaria de Saúde de Januária. Inicialmente, cada indivíduo passou pelo exame clínico, para verificação de idade, altura, peso, histórico de infecção por *S. mansoni* e *Leishmania* sp.,

através de uma ficha clínica individual (**anexo F**). Posteriormente, o clínico realizou a palpação abdominal do fígado e do baço de cada paciente em decúbito dorsal, durante respiração profunda. Foram considerados palpáveis, quando a borda foi sentida abaixo do rebordo costal esquerdo (TAVARES-NETO & PRATA 1990; LAMBERTUCCI et al., 2001).

A avaliação ultrassonográfica (US) foi realizada pelo mesmo clínico, empregando-se o equipamento portátil, modelo Toshiba 660A, transdutor convexo de 3,5 MHz, seguindo a metodologia descrita anteriormente por Coutinho (1990) e Lambertucci e colaboradores (2000). Obtiveram-se ao final as medidas para: lobo direito do fígado (longitudinal e antero-posterior), lobo esquerdo do fígado (longitudinal e antero-posterior), diâmetro do baço, diâmetro da veia porta e espessura da parede dos ramos secundários, espessura da parede da vesícula e linfonodos (número e diâmetros).

No presente estudo, a morbidade dos indivíduos foi classificada por aspectos clínicos e pelo método quantitativo definido pelo protocolo de Niamey (RICHTER et al., 1996), que foi revisto por Richter (2000) e colaboradores (2001), utilizando as medidas obtidas pelo exame ultrassonográfico. Posteriormente, os dados de ultrassonografia foram utilizados para montar um score clínico de morbidade associada à Esquistossomose. Para tanto, os valores obtidos na ultrassonografia para cada parâmetro (tamanho do fígado, tamanho do baço, espessura da parede da vesícula, diâmetro da veia porta no hilo e espessura das veias hepáticas secundárias) foram pontuados de acordo com a estatura do indivíduo, seguindo a tabela apresentada no protocolo Niamey (RICHTER et al., 1996).

Conforme a **tabela 1**, medidas que apresentaram variação de até dois desvios padrões do esperado para altura do indivíduo, foram consideradas normais e pontuadas com zero; medidas com variação maior que dois e menor ou igual a quatro desvios padrões, foram consideradas alteradas e valores com diferença maior que quatro desvios padrões foram considerados como muito alterados. Medidas da espessura da parede da vesícula também foram avaliadas para a determinação da morbidade para esquistossomose, a qual se adotou o padrão de $\leq 4\text{mm}$, como espessuras normais (pontuação de zero) e $> 4\text{mm}$, como alteradas (pontuação de quatro). Para obter o score clínico de cada indivíduo infectado avaliado, os pontos obtidos nos diferentes parâmetros foram somados.

Tabela 1. Categorização e pontuação das medidas ultrassonográficas utilizadas para a construção do score de morbidade para *S. mansoni*.

Órgãos analisados	≤ 2SD	Pontuação	2SD < x ≤ 4SD	Pontuação	> 4SD	Pontuação
Lobo direito do fígado	Normal	0	Aumentado	1	Muito aumentado	2
Lobo esquerdo do fígado	Normal	0	Encurtado	1	Muito encurtado	2
Diâmetro da Veia porta	Normal	0	Aumentado	4	Muito aumentado	6
Baço	Normal	0	Aumentado	1	Muito aumentado	6
Ramos secundários do fígado	Normal	0	Aumentado	3	Muito aumentado	7

5.6 Avaliação hematológica e imunológica

Juntamente com a primeira amostra de fezes, cada participante também foi convidado a fornecer uma amostra de sangue venoso. Essas coletas foram realizadas com os pacientes em jejum e no período da manhã. Em adultos, o volume de sangue retirado foi de 5mL e armazenado em tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA - Ethylenediamine tetraacetic acid) e mais 15 mL em tubo sem anticoagulantes. Em crianças ou adolescentes (6-17 anos) o mesmo volume para o armazenamento em tubos contendo EDTA foi utilizado, entretanto, reduziu-se para 10 mL a quantidade de sangue para a estocagem em tubos sem anticoagulantes.

As amostras de sangue contendo EDTA foram encaminhadas para laboratório especializado para realização do hemograma completo. Para o presente estudo, os dados referentes ao nível de hemoglobina e quantidade de hemácias, eosinófilos e plaquetas, cujas alterações podem estar associadas à presença e gravidade de infecções parasitárias avaliadas, foram resgatados das fichas individuais dos participantes e adicionados ao banco de dados para análises.

No laboratório de campo, os tubos contendo amostras de sangue coletada sem EDTA foram centrifugados durante 15 minutos a 2.000 rpm para a obtenção do soro. O soro obtido foi separado em alíquotas de 500µl em tubos eppendorf, que foram armazenadas em freezer a -20°C e utilizadas para a quantificação dos níveis das citocinas e quimiocinas: IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-33, IL-17, IL-27, TNF- α , CXCL10, CCL11, CCL17, CCL-5, CCL-3 utilizando a técnica de Imunoensaio enzimático - ELISA sanduiche, com testes comercialmente disponíveis (R&D Systems, USA).

De modo resumido, para as citocinas e quimiocinas, placas de 96 poços com área reduzida (Half Area Microplates) e alta capacidade de ligação (Costar Corning, York County, Maine, EUA), foram sensibilizadas, colocando-se anticorpo de captura específico para cada citocina ou quimiocina, na concentração previamente estabelecida pelo fabricante para cada uma delas. Logo após, as placas foram seladas e incubadas *overnight* a 4°C. No dia seguinte, as microplacas foram lavadas 3 vezes com Tampão fosfato (PBS) contendo 0,5% Tween 20 (Sigma) para a retirada do excesso de anticorpos de captura que não realizaram ligação na placa. Posteriormente, as microplacas foram incubadas por 1h a temperatura ambiente com tampão PBS/Tween contendo 1% albumina bovina (BSA-Sigma) para bloqueio de ligações inespecíficas. Após o bloqueio, as placas foram novamente lavadas com PBS/Tween e amostras de soro de cada indivíduo, diluídos 1:2 em PBS/Tween contendo 0,1% de BSA (tampão diluente), ou amostras de concentrações conhecidas da citocina/quimiocina a ser determinada foram adicionadas à placa e incubadas por 2h em temperatura ambiente. Cada amostra e a curva padrão foi testada em duplicada. Em seguida, as microplacas foram lavadas por mais três vezes e incubadas por mais 2h com solução diluente contendo o anticorpo de detecção conjugado à biotina na diluição determinada pelo fabricante. Após novo ciclo de lavagem, as placas foram incubadas por 30 minutos com PBS/BSA 0,1% contendo Streptoavidina conjugada à peroxidase, na diluição de 1:200. Após novo ciclo de lavagem, a reação foi revelada pela adição do substrato (H₂O₂ + tetrametilbenzidina em concentração 1:1; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Após 20 min de incubação a reação foi interrompida pela adição de solução 4N de H₂SO₄ e a absorbância foi medida em leitor de ELISA (VersaMax, Molecular Devices, California, EUA), com comprimento de onda de 450nm e as concentrações de citocinas nas amostras estabelecidas a partir de interpolação com os dados da curva padrão utilizando o programa Softmax Pro 6.4.

Para a quantificação da concentração de IgE total no soro dos pacientes, foi utilizado um kit comercialmente disponível (Bethyl Laboratories Inc, Montgomery, TX, USA), sendo os ensaios realizados de acordo com as instruções do fabricante. De maneira resumida, placas de 96 poços (Nunc Maxisorp, Nunc International, Rochester, NY, USA) foram sensibilizadas com anticorpo purificado anti-IgE humano diluído em tampão 0,1M carbonato-bicarbonato (pH 9,6), durante uma hora. Nos intervalos de cada etapa de incubação as placas foram lavadas cinco vezes com tampão Tris-NaCl (Tris 50 mM, NaCl 0,14M contendo 0,005 % Tween 20, pH 8,0). Após bloqueio da placa com tampão Tris-NaCl acrescido de 1% de albumina bovina (BSA- Sigma), amostras de soro obtidas dos pacientes e diluídas 1:100 em tampão Tris-NaCl contendo 0,1% BSA ou amostras com concentrações conhecidas de IgE

purificada para curva padrão foram aplicadas à placa e incubadas por 1h a temperatura ambiente. Após novo ciclo de lavagem, foi adicionada às placas o anticorpo de detecção fornecido pelo kit (anti-IgE de camundongos, conjugado a HRP, diluído 1:40.000 em tampão de diluição) e as placas foram novamente incubadas por 1h a temperatura ambiente. Em seguida as placas foram lavadas e a reação revelada com adição da solução de substrato contendo Tetra-metil-benzidina (TMB) (R&B Systems, Minneapolis, MN, USA). Após 20 minutos a reação foi interrompida com solução contendo 4N de ácido sulfúrico (H₂SO₄) e a leitura realizada em leitor de microplacas (Versa Max) no comprimento de onda de 450 nm. A concentração de IgE nas amostras foi calculada pela interpolação do resultado da leitura de absorbância das amostras na curva padrão, a sensibilidade do teste é de 2,0 ng/mL.

5.7 Seleção dos pacientes com histórico de Leishmaniose Tegumentar Americana

Para identificação dos indivíduos com histórico de leishmaniose tegumentar, foram utilizados os dados do questionário socioeconômico individual e da avaliação clínica. De forma complementar, também foram avaliados os prontuários (**anexo H**) dos pacientes com LTA que foram atendidos no Centro de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses de Januária (CTPLJ) “Martha Bethânia Lima”, mantido pelo convênio entre a Secretaria de Saúde da Prefeitura Municipal de Januária e o Departamento de Parasitologia – ICB – UFMG, sob a coordenação do Dr. Stefan Geiger. Entre os prontuários existentes foram selecionados os casos de pacientes residentes em Brejo do Amparo que foram atendidos entre 2006 e 2015, pela busca de compatibilidade de nome e endereço entre os prontuários e os questionários individuais da área de estudo. As informações contidas nos prontuários, como confirmação de diagnóstico parasitológico de leishmaniose pelo teste de Montenegro e/ou biópsia, data do diagnóstico, tempo de tratamento, dados de recidivas e/ou reinfeção, números de lesões, número de membros afetados e forma clínica da doença (tegumentar ou mucosa) foram digitalizados, sendo em seguida realizada dupla entrada desses dados em planilhas do programa Excel[®]. O uso dos dados dos pacientes acompanhados pelo CTPLJ em pesquisas de Leishmaniose tem a aprovação prévia do Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 69370517.3.0000.5149 e parecer: 2.175.476 – **anexo I**). As etapas dessa pesquisa para obtenção desses dados são sumarizadas na **figura 10**, a seguir.

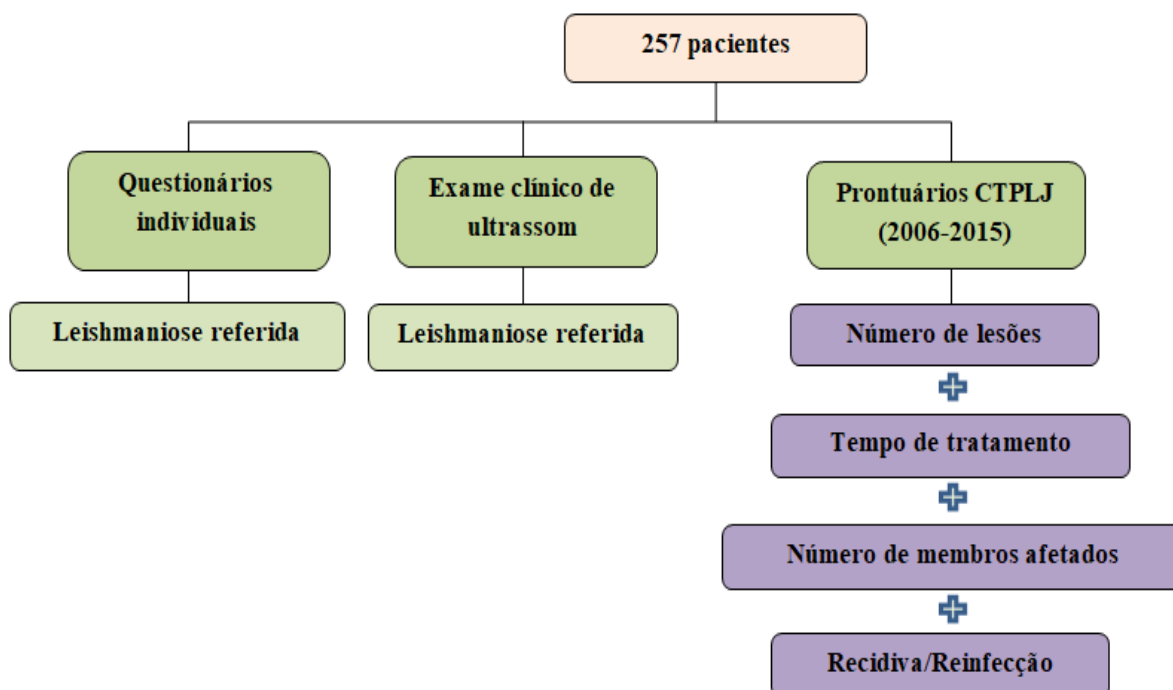


Figura 10. Delineamento do estudo longitudinal e transversal para a determinação dos casos de LTA em pacientes do Distrito de Brejo do Amparo, Januária, Minas Gerais, Brasil.

5.8 Análises estatísticas

As bases de dados foram geradas usando o EPI-INFO versão 6.04. A verificação do padrão de normalidade dos dados foi realizada através pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste estatístico do qui-quadrado foi realizado quando comparado duas variáveis categóricas. Para a comparação das médias dos dados paramétricos entre mais de dois grupos, utilizaram-se o teste ANOVA (One-way) seguido pelo teste de Turkey para múltiplas comparações. Foi utilizado o teste T de Student, quando comparado apenas dois grupos. As medianas dos dados com distribuição não paramétrica foram submetidas ao Teste Kruskal-Walls para comparação entre mais de dois grupos, seguido pelo teste de Dunn's para múltiplas comparações. Ao comparar somente dois grupos, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$. Para a realização desses testes, utilizaram-se os softwares GraphPad Prism versão 6 (Prism Software, Irvine, Califórnia, EUA) e o STATA versão 11.1 (Stata Corporation, 2010).

6. RESULTADOS

6.1 Caracterização da população

Na região de Brejo do Amparo, 257 pessoas residentes fixos aceitaram participar do estudo, concordando e atendendo a todos os critérios de inclusão, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido – TCLE. Desse quantitativo, 122 pessoas eram do sexo masculino (47,47%) e 135 (52,53%), do sexo feminino. A idade dentro dessa população amostral variou entre 2 a 88 anos, obtendo-se uma mediana (M_d) de 32 e intervalo dos interquartis (IIQ) de 15 e 51 anos. Para as mulheres, a mediana foi de 32 e IIQ de 17-50 anos. Para os homens, obtivemos mediana de 32 e IIQ de 14,75-72.

Entre os 257 indivíduos que concordaram em participar do estudo, 229 (89%) responderam ao questionário socioeconômico. Sendo assim, foi possível detectar que o nível de escolaridade da população é baixo, sendo que 145 indivíduos (63,3%) declararam não saber ler ou leem com dificuldade e apenas 43 (18,7%) indivíduos têm ensino médio completo. O nível de desemprego na população de Brejo do Amparo também é elevado, visto que apenas 83 (36,2%) dos moradores declararam ter vínculo empregatício. Mais da metade dos moradores (55,8%) alegam não ter nenhum tipo de renda e 34% tem renda menor ou igual a um salário mínimo (**Tabela 2**).

Tabela 2. Características socioeconômicas dos moradores 229 moradores do Distrito de Brejo do Amparo, Januária, Minas Gerais.

ESCOLARIDADE		n (%)
Analfabeto e/ou semianalfabeto		145 (63,3%)
Ens. fundamental completo		33 (14,4%)
Ensino médio completo		43 (18,7%)
Ensino superior completo		8 (3,4%)
RENDA		
Sem renda		128 (55,8%)
≤ 1 salário mínimo		78 (34,0%)
1 a 2 salários mínimos		21 (9,1%)
≥2 salários mínimos		3 (1,3 %)

6.2. Prevalência de parasitos intestinais e *S. mansoni*

Todos os indivíduos que participaram do estudo entregaram pelo menos uma amostra de fezes. Houve uma variação de acordo com a técnica parasitológica utilizada (HPJ=249; Kato-Katz=236; Gradiente Salino=197; Helmintex=218). Após todas as análises foi possível constatar que 190 pessoas (74%) estavam infectadas por algum tipo de parasito (protozoários e/ou helmintos). Houve maior prevalência de parasitoses em mulheres 105/135 (77,77%), do

que em homens 85/122 (70%). As espécies de protozoários intestinais e helmintos identificadas na população de estudo e suas respectivas prevalências foram descritos na **Tabela 3**. Dentre os protozoários intestinais detectados, somente *Giardia lamblia* (n=3; 1,16%) e *Entamoeba histolytica/dispar* (n=08; 3,11%) são considerados patogênicos. Entre as helmintososes, a maior prevalência obtida foi de infecção por *S. mansoni*, onde quase metade da população de estudo encontra-se parasitada (n=119; 46,30%). Também foi detectado 23 indivíduos (aproximadamente 9% de prevalência) com ovos de ancilostomídeos nas fezes. Não houve diferença na prevalência de infecção por *S. mansoni* entre homens e mulheres e entre as diferentes faixas etárias, quando se considerou os 119 positivos da população total (**Tabela 4**).

Tabela 3. Descrição dos parasitos presentes na população (n=257) de Brejo do Amparo.

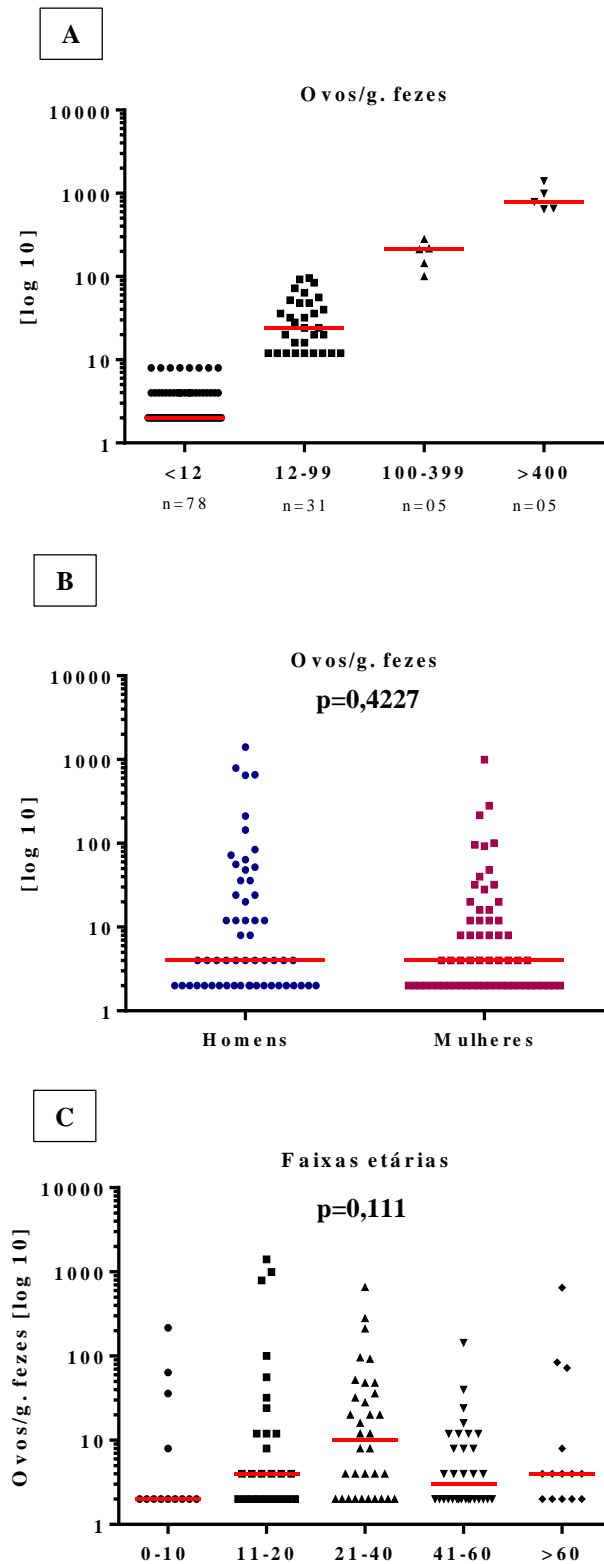
		Prevalência N (%)
Protozoários	<i>Entamoeba coli</i>	25 (9,72)
	<i>Endolimax nana</i>	22 (8,56)
	<i>Blastocyst</i> sp.	10 (3,89)
	<i>E. histolytica/dispar</i>	08 (3,11)
	<i>Giardia lamblia</i>	03 (1,16)
	<i>Iodamoeba</i> sp.	02 (0,77)
	<i>E. hartmanni</i>	01 (0,39)
Helmintos	<i>Schistosoma mansoni</i>	119 (46,30)
	Ancilostomídeo	23 (8,95)
	<i>Trichuris trichiura</i>	1 (0,39)
	<i>Enterobius vermicularis</i>	1 (0,39)
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	1 (0,39)
Total		190 (100)

Tabela 4. Relação entre as variáveis sociais e casos de pacientes infectados por *S. mansoni*.

Variáveis	N	%	p
Sexo			0,898
Masculino	57	47,9	
Feminino	62	52,1	
Total	119	100	
Idade			0,168
0 - 10 anos	13	10,92	
11 - 20 anos	26	21,85	
21 - 40	34	28,57	
41 - 60	32	26,89	
> 60	14	11,76	
Total	119	100	

Valor de p obtido pelo do teste do Qui-quadrado.

A carga parasiária dos indivíduos infectados por *S. mansoni* apresentaram uma mediana de 4 ovos/g fezes (IIQ de 2-20 opg.), características de uma população com baixa carga. Foi verificado que 109 indivíduos, que representa cerca de 92% dos infectados, eliminaram menos que 100 ovos/g de fezes e apenas cinco indivíduos infectados eliminaram mais de 400 ovos/g fezes, que é considerado como uma infecção intensa pela Organização Mundial de Saúde - OMS (**Figura 11A**). Não foi verificado diferenças estatisticamente significativas na quantidade de ovos do parasito eliminado por homens e mulheres ou entre as diferentes faixas etárias avaliadas nesta população (**Figuras 11B e C**).



Figuras 11. Intensidade da infecção por *Schistosoma mansoni* entre residentes de Distrito Rural de Brejo do Amparo, Januária, MG. A - Distribuição da quantidade de pacientes infectados por *S. mansoni* nos diferentes níveis de carga parasitária. B – Intensidade da infecção por *S. mansoni* entre homens e mulheres. Comparação testada pelo teste de Mann-Whitney C – Intensidade da infecção nas diferentes faixas etárias. Comparações entre medianas testadas pelo cálculo de Kruskal Wallis.

6.3 Identificação e caracterização de histórico de leishmaniose tegumentar na população de estudo

Utilizando as informações obtidas dos questionários individuais, do exame clínico e dos prontuários de pacientes com LTA de Brejo do Amparo atendidos no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose da Secretaria Municipal de Saúde de Januária “Martha Bethania Lima”, foi possível identificar 93 indivíduos (36,2%) da população de estudo que tinham histórico de LTA, sendo 43 do sexo masculino (46,24%) e 50 do sexo feminino (53,76%), não sendo verificadas diferenças estatísticas de histórico de LTA entre gêneros ($p=0,969$). A faixa etária com ocorrência significativamente maior de relatos de LTA foi entre 41–60 anos ($n=31$; 33,33%; $p=0,0290$).

Dentre os 93 indivíduos com histórico de LTA presentes na população do estudo, 51 (54,8%) pacientes estavam infectados por *S. mansoni*. Entre os 164 indivíduos que não apresentam histórico de LTA, somente 68 (41,5%) estavam infectados pelo helminto, dados que indicam que a prevalência de esquistossomose foi significativamente maior nos indivíduos com histórico de LTA em comparação aos sem histórico ($p=0,0390$).

Entre os 93 indivíduos com histórico de LTA, 41 (44%) tinham prontuário de acompanhamento no CTPLJ, sendo possível confirmar o parasitismo pela positividade de exames específicos (biópsia e/ou teste de Montenegro), e caracterizar aspectos clínicos e terapêuticos relacionados à infecção. Entre estes indivíduos, foi observado predomínio da forma cutânea de LTA ($n=40$; 97,56%), localizada em um membro (92,68%), sendo que a maioria apresentava apenas uma lesão (80,5%). Entretanto, em cerca de 80% dos casos o tratamento foi longo e houve recidivas/reinfecção em aproximadamente 22% dos indivíduos acompanhados (**Tabela 5**).

Tabela 5. Descrição das características clínicas dos pacientes do Distrito de Brejo do Amparo atendidos no Centro de Tratamento das Leishmanioses da Secretaria Municipal de Saúde de Januária (2006-2015).

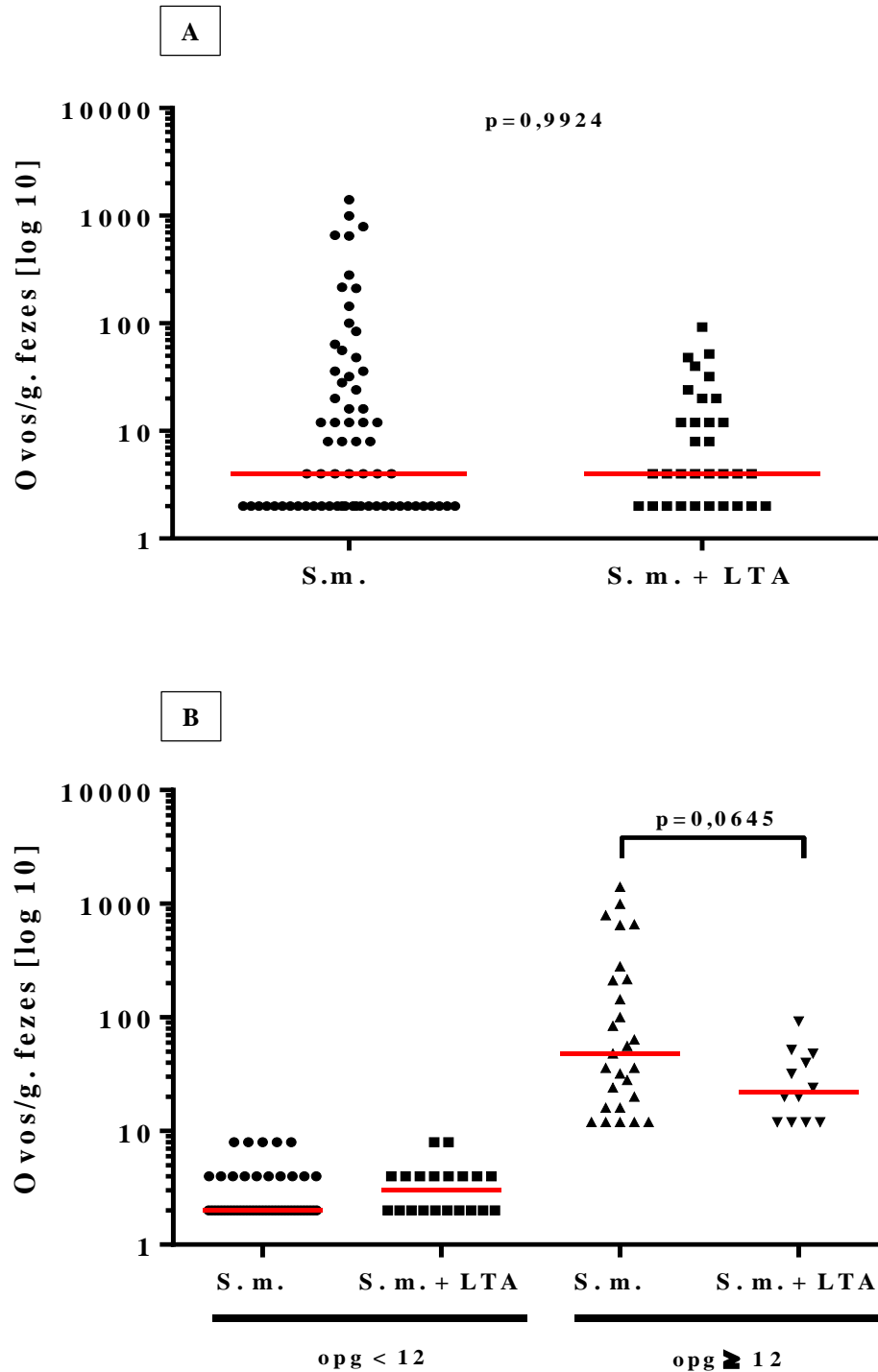
Número de lesões N (%)	1 lesão 33 (80,48%)	2 lesões 4 (9,76%)	> 2 lesões 04 (9,76%)	Total 41
Forma clínica LTA N (%)	Cutânea 40 (97,56%)	Cutâneo-mucosa 01 (2,44%)		41
Nº de membros N (%)	1 membro 38 (92,68%)	> 1 membro 3 (7,32%)		41
Tempo de tratamento* N (%)	< 30 dias 06 (14,63%)	> 30 dias 32 (78,04%)		38
Recidiva/Reinfecção N (%)	Não 32 (78,05%)	Sim 9 (21,95%)		41

*três pacientes sem dados para essa informação.

Apesar de somente 41 pacientes apresentarem informações sobre a infecção por LTA, outros 19 também relataram histórico de infecção nos últimos 10 anos (dados obtidos nas fichas individuais e no exame clínico), totalizando 60 indivíduos, destes cerca 64% relatam que as lesões características foram observadas nos últimos cinco anos. Os outros 33 indivíduos que relataram já ter apresentado LTA, descreveram que as lesões ocorrem há mais de 10 anos e não foi possível obter nenhum registro desta infecção no serviço de saúde do município e, portanto, estes indivíduos não foram incluídos nas demais análises do estudo.

Entre os 60 indivíduos com relato recente de LTA, 32 (53,33%) apresentaram infecção por *S. mansoni*, prevalência mais elevada que no restante da população que não apresenta histórico de LTA (n=68; 41,5%; p=0,210).

Ao avaliar a carga parasitária de *S. mansoni* em indivíduos com e sem histórico recente de LTA foi verificado que o número de ovos do helminto eliminados nas fezes dos indivíduos destes grupos foi estatisticamente semelhante (**Figura 12A**). Entretanto, quando os dados da carga parasitária foram categorizados em indivíduos com baixa carga parasitária ($opg \leq 12$) e os demais infectados ($opg > 12$), observou-se uma nítida diminuição no número de ovos eliminados pelos pacientes que possuíam histórico de LTA (p=0,0645) (**Figura 12B**).



Figuras 12. Intensidade da infecção por *S. mansoni* em pacientes com e sem histórico de Leshmaniose Tegumentar Americana (LTA). A- Comparação da intensidade da infecção por *S. mansoni* na população com ou sem histórico de LTA. B - Comparação da intensidade da infecção por *S. mansoni*, após categorização dos indivíduos em $opg < 12$ (S. m., $n=41$; S. m. + LTA, $n=20$) e $opg \geq 12$ (S. m., $n=27$; S. m. + LTA, $n=12$). Comparações realizadas pelo do teste de Mann-Whitney.

6.4 Parâmetros imunológicos e hematológicos da população do estudo

Para avaliar as alterações imunológicas e hematológicas, foram utilizados indivíduos que coletaram sangue e tiveram resultados parasitológicos negativos em todos os testes realizados e que não possuíam histórico de Leishmaniose (n=39), assim como os indivíduos com infecção confirmada de *S. mansoni* e sem qualquer histórico de LTA (n=55). Dentre os 60 pacientes com histórico recente de LTA, somente 50 tinham amostra de sangue em volume suficiente para as análises, sendo que 28 apresentavam infecção por *S. mansoni* (S.m + LTA) e os 22 restantes somente apresentaram histórico de LTA nos últimos 10 anos.

As citocinas IL-6 e IL-27 e as quimiocinas CCL-11, CCL-17, CCL-3, CCL-5 e CXCL-10 tiveram concentrações mensuráveis no soro da maioria dos indivíduos avaliados. Conforme apresentado na **Tabela 6**, é possível verificar que a concentração sérica de IL-6, CXCL-10, CCL-11 e CCL5 foi estatisticamente semelhante nos diferentes grupos de pacientes.

Tabela 6. Mediana e interquartil da concentração sérica de IL-6, IL-27, CCL11, CCL-17, CCL-3, CCL-5 e CXCL-10 nos diferentes grupos de pacientes negativos e que apresentavam diversos perfis de infecção parasitária.

	Negativos	S. m.	LTA	S. m. + LTA	P
	M _d (IIQ 25 – 75%)	M _d (IIQ 25 – 75%)	M _d (IIQ 25 – 75%)	M _d (IIQ 25 – 75%)	
IL-6	2,0 (0-6,0)	4,0 (1,5 – 8,0)	4,00 (0-8,0)	4,0 (0 – 6,0)	0,4109
IL-27	580,0 (253,8 – 790,3)	316,0 (156 – 624)	211,0 (143,0-428,0)	415,5 (176,3-607,8)	0,0676
CCL-11	81,5 (21,0 – 189,8)	56,5 (26,25 – 190,0)	56,5 (9,75-119,5)	93,5 (29,75-235,5)	0,4673
CCL-17	205,0 (129,0 – 882,0)	336,0 (180,5 – 2.148)	168,0 (57,0-623,0)	241,0 (131,8-861,5)	0,2814
CCL-3	4.700 (2.900 – 11.810)	7.410 (3.360 – 13.630) [‡]	2.910 (1.720-5.833) [‡]	6.660 (3.360-21.893) [‡]	0,0038*
CCL-5	14.269 (8.411 – 39.381)	11.727 (7.000 – 22.167)	8.784 (6.923-17.241)	12.788 (6.181-28.106)	0,6685
CXCL-10	123,5 (61,5 – 188,0)	124 (77,0 – 194,0)	109,0 (91,0-147,0)	108,5 (62,50-147,8)	0,5156

Unidades utilizadas: citocinas e quimiocinas (pg/mL);

* diferença estatística significativa obtida entre os grupos por meio do teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste Dunn's.

[‡] simboliza os grupos de pacientes que apresentaram os valores estatísticos significativamente diferentes entre si.

Em contraste, a concentração sérica de CCL3 foi estatisticamente diferente entre os grupos de pacientes, sendo observado níveis elevados desta quimiocina nos indivíduos infectados por *S. mansoni* com ou sem histórico de LTA, em comparação ao grupo de indivíduos que apresentam somente infecção anterior por LTA. Porém, o grupo de pacientes

parasitados por *S. mansoni* e com histórico de LTA apresentou níveis séricos de CCL-3 ligeiramente inferiores quando comparada aos pacientes com infecção somente para *S. mansoni* (Tabela 6 e Figura 13). A concentração de CCL-17 também apresentou tendência de elevação de seus níveis séricos nesses mesmos grupos de pacientes, mas com menores valores nos pacientes infectados por *S. mansoni* e que tinham histórico de LTA, apesar dessas alterações não serem estatisticamente significantes (Tabela 6). Por outro lado, nota-se que IL-27 obteve níveis séricos elevados nos indivíduos não infectados e nos pacientes com histórico de LTA e que também apresentavam infecção por *S. mansoni*.

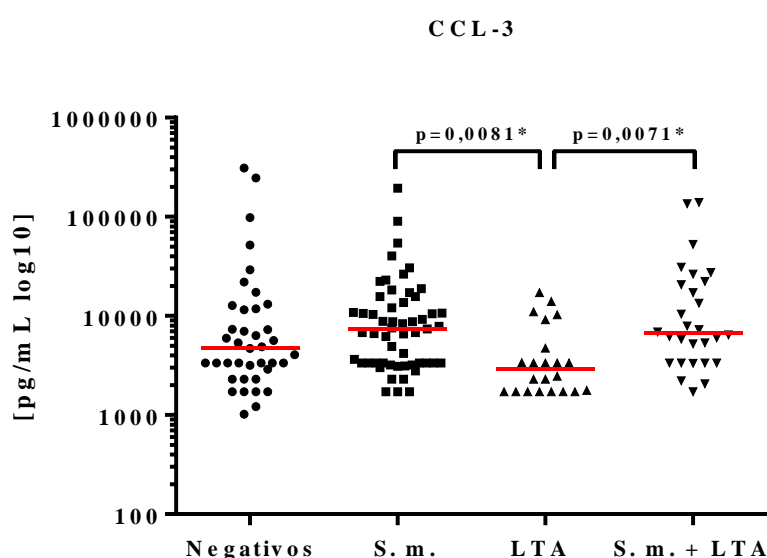
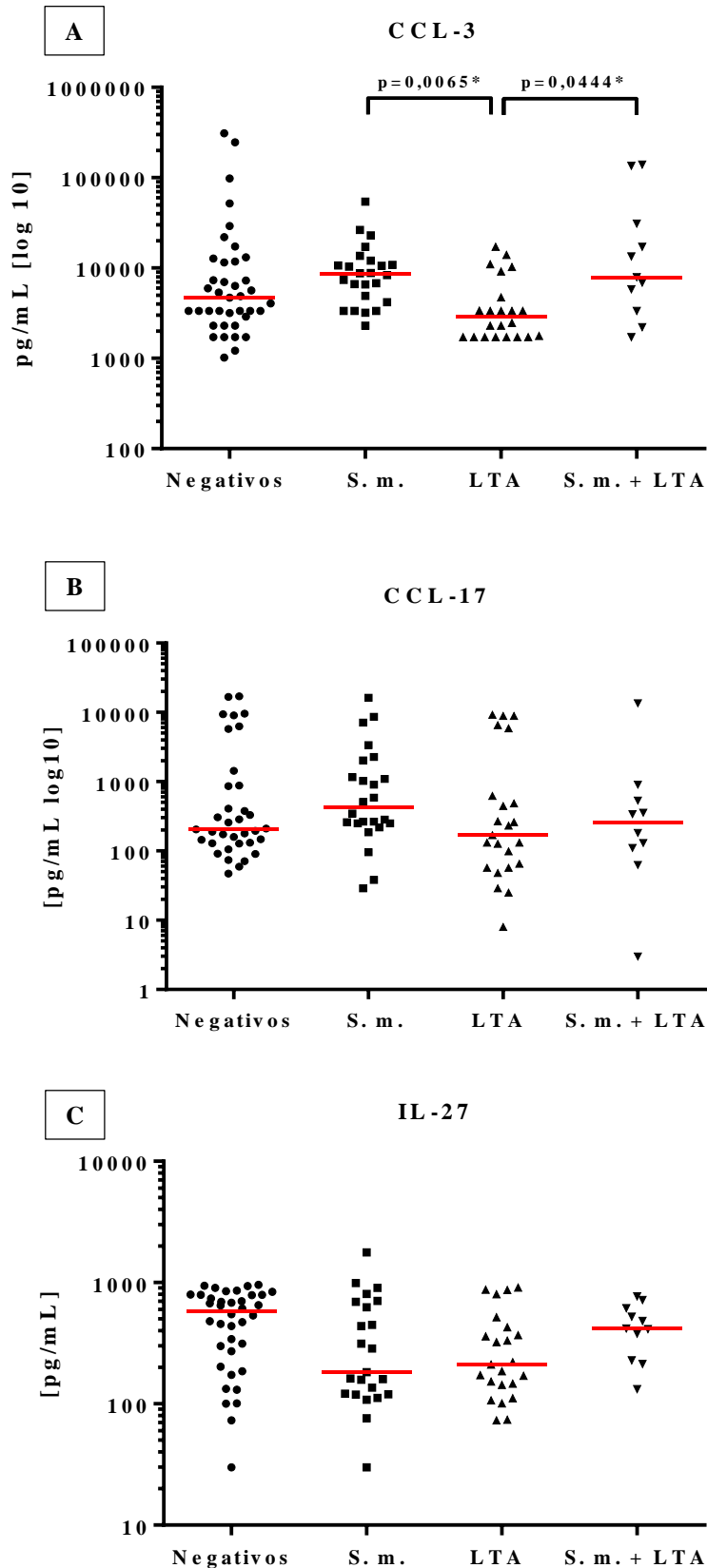


Figura 13. Concentração sérica de CCL3 em indivíduos negativos e com diferentes perfis de infecção por *S. mansoni* e histórico de LTA. Negativos= indivíduos sem histórico de LTA e com ausência de qualquer infecção parasitária (n=39); S. m.= indivíduos parasitados por *S. mansoni* e sem historporico de LTA (n=55). LTA = indivíduos que apresentaram somente histórico para LTA (n=28). S. m. + LTA= indivíduos com infecção para *S. mansoni* e histórico para LTA (n=22). Comparação entre os grupos realizada pelo teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste Dunn's. (*) estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

Quando apenas os indivíduos com carga parasitária mais elevada ($opg \geq 12$) foram analisados, perfil semelhante de resposta imune foi observado. Os níveis séricos de CCL-3 permaneceram significativamente elevados nos grupos de pacientes infectados por *S. mansoni* independente de apresentarem histórico por LTA ou não, mas com uma discreta redução entre os indivíduos parasitados por esse helminto que apresentavam infecção anterior por LTA (Figura 14. A). O mesmo verificado para os níveis da quimiocina CCL-17 (Figura 14. B). Por sua vez, os níveis séricos de IL-27 permaneceram elevados entre os pacientes infectados por *S. mansoni* e que apresentavam infecção anterior por LTA (Figura 14. C).



Figuras 14. Concentração sérica das quimiocinas CCL-3 (A), CCL-17 (B) e da citocina IL-27 (C) em indivíduos negativos e infectados por *S. mansoni* com opg. ≥ 12 com e sem histórico de LTA. Negativos= indivíduos sem histórico de LTA e com ausência de qualquer infecção parasitária (n=39); S. m.= indivíduos parasitados por *S. mansoni* e sem histórico de LTA (n=55). LTA = indivíduos que apresentaram somente histórico para LTA (n=28). S. m. + LTA= indivíduos com infecção para *S. mansoni* e histórico para LTA (n=22). Comparação entre os grupos realizada pelo teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste Dunn's. (*) estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

A maioria dos indivíduos avaliados não apresentou níveis séricos detectáveis das citocinas IL-17, TNF- α , IL-10, IL-33, IL-13 e IL-5. Assim, foi avaliada a frequência de indivíduos respondedores de cada uma dessas citocinas em cada grupo. Dentre as poucas amostras que apresentaram níveis detectáveis, as medianas de concentração foram comparativamente analisadas nos diferentes grupos de pacientes (**Tabela 7**). Foi possível verificar que a frequência de indivíduos respondedores e a mediana da concentração sérica de TNF- α , IL-5, IL-13 foi semelhante nos diferentes grupos de indivíduos. Entretanto, a frequência de indivíduos que apresentam níveis séricos detectáveis de IL-17 foi maior entre os somente infectados por *S. mansoni* ($p=0,003$). Apenas um paciente parasitado por *S. mansoni* e com histórico de LTA apresentou concentração detectável de IL-10, sugerindo que possa existir uma baixa produção dessa citocina nesse grupo de pacientes. Apesar de não ter sido verificado diferença significativa na frequência de indivíduos que apresentam níveis séricos detectáveis de IL-33, a maior porcentagem de respondedores foi detectada entre os somente infectados por *S. mansoni*; entretanto, a concentração desta citocina foi ligeiramente elevada entre os respondedores que apresentavam *S. mansoni* e histórico de LTA (**Figura 15**). Devido a um baixo número de amostras, não foram analisados os níveis destas citocinas entre os indivíduos com carga parasitária um pouco mais elevada ($opg. \geq 12$).

Tabela 7. Frequência de indivíduos que apresentam níveis séricos detectáveis de TNF- α , IL-17, IL-5, IL-13 e IL-33 entre os pacientes dos diferentes grupos. Mediana e interquartis das concentrações categóricas das citocinas com baixa detecção entre os diferentes grupos de pacientes negativos e que apresentavam diversos perfis de infecção parasitária.

	Negativos	S. m.	LTA	S. m. + LTA	p^(a e b)
TNF-α					
Não detectável	33 (91,67%)	44 (83,2%)	21 (91,30%)	25 (89,29%)	0,580 ^a
Detectável	03 (8,33%)	09 (16,68%)	02 (8,70%)	03 (10,71%)	
M_d (IIQ 25-75%)	46 (31,0-266,0)	15,0 (3,5-182,0)	19,5 (10,0-29,0)	8,0 (3,0-32,0)	0,5531 ^b
IL-17					
Não detectável	37 (7,37%)	45 (81,82%)	22 (100%)	28 (100%)	0,003 ^{a*}
Detectável	01 (2,63%)	10 (18,18%)	0	0	
M_d (IIQ 25-75%)	22 (22)	25,5 (7,5-253,8)	0	0	0,7424 ^b
IL-5					
Não detectável	35 (94,59%)	43 (87,76%)	15 (75%)	19 (82,61%)	0,188 ^a
Detectável	02 (5,41%)	06 (12,24%)	05 (25%)	04 (17,39%)	
M_d (IIQ 25-75%)	7,9 (2,2-13,68)	9,15 (7,1-14,03)	12,38 (6,3-30,11)	5,44 (2,02-8,26)	0,2934 ^b
IL-13					
Não detectável	14 (41,18%)	24 (50%)	11 (57,89%)	12 (57,14%)	0,581 ^a
Detectável	20 (58,52%)	24 (50%)	08 (42,11%)	09 (42,86%)	
M_d (IIQ 25-75%)	29 (17,75-101,3)	99 (30,0-218,3)	92 (46,75-133,8)	76 (17,00-251,0)	0,2593 ^b
IL-33					
Não detectável	22 (59,46%)	27 (58,70%)	14 (66,67%)	15 (62,50%)	0,931 ^a
Detectável	15 (40,54%)	19 (41,30%)	07 (33,33%)	09 (37,50%)	
M_d (IIQ 25-75%)	170 (31-2.545)	312 (65-2.016)	93 (58-150)	1.313 (168,5-3.152)	0,3168 ^b
IL-10					
Não detectável	33 (86,84%)	48 (88,89%)	18 (78,26%)	27 (96,43%)	0,254 ^a
Detectável	05 (13,16%)	06 (11,11%)	05 (21,74%)	01 (3,57%)	
M_d (IIQ 25-75%)	200 (23-507,5)	215,5 (135-451,3)	25 (12,5-69,0)	692 (692)	0,0724 ^b

^a = valor de p obtido a partir do teste do Qui-quadrado;

^b = valor de p obtido pelo teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste Dunn's;

* = estatisticamente significativo (p<0,05).

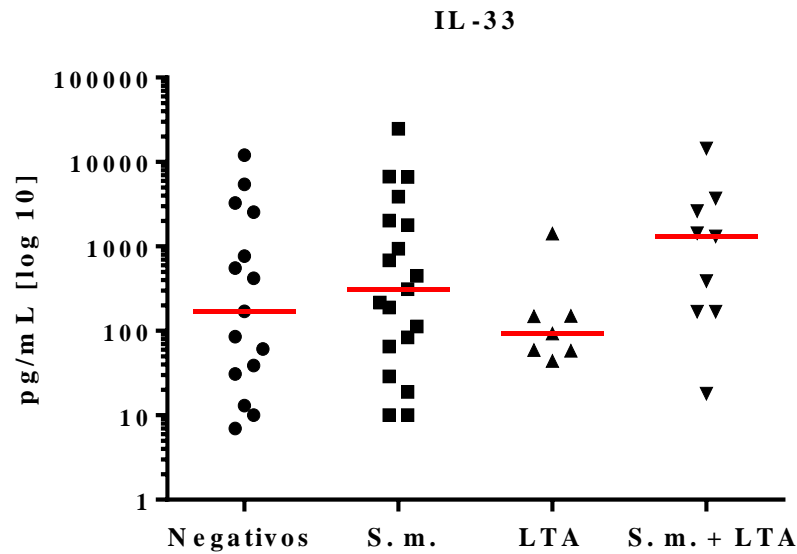


Figura 15. Concentração sérica de IL-33 detectável em indivíduos negativos e com diferentes perfis de infecção por *S. mansoni* e histórico de LTA. Negativos= indivíduos sem histórico de LTA e com ausência de qualquer infecção parasitária (n=39); S. m.= indivíduos parasitados por *S. mansoni* e sem histórico de LTA (n=55). LTA = indivíduos que apresentaram somente histórico para LTA (n=28). S. m. + LTA= indivíduos com infecção para *S. mansoni* e histórico para LTA (n=22). Comparação entre os grupos realizada pelo teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste Dunn's.

Além dos diferentes tipos de citocinas e quimiocinas avaliadas nas amostras de soro dos pacientes, níveis da imunoglobulina da classe E (IgE) total também foram quantificados e comparados entre os diferentes grupos, bem como, realizada uma contagem diferencial para eosinófilos circulantes no sague periférico dos pacientes por meio do hemograma, já que elevações destes elementos estão associados a uma resposta imune de perfil Th2. Os resultados desses parâmetros tanto para a população total de estudo, quanto para os indivíduos com carga parasitária um pouco mais elevada ($\text{opg} \geq 12$), estão descritos na **figura 16**.

A concentração sérica de IgE total foi bastante variada na população de estudo, com indivíduos que apresentaram valores bastante elevados desta imunoglobulina nos diferentes grupos, incluindo os parasitologicamente negativos no momento da análise, não sendo verificado diferença estatística na concentração sérica de IgE nos indivíduos infectados ou não, com ou sem histórico de LTA (**Figura 16A**), mesmo considerando o subgrupo de indivíduos com carga parasitária maior que 12 opg (**Figura 16B**). Entretanto, mais uma vez observou-se que a mediana da concentração IgE foi menor nos indivíduos com histórico de LTA e superior nos indivíduos infectados por *S. mansoni*, com ou sem histórico de LTA.

O número de eosinófilos circulantes não foi estatisticamente diferente nos diferentes grupos de indivíduos, independente da carga parasitária de *S. mansoni* (Figura 16C e D). Porém, foi verificado que a frequência de pacientes com eosinofilia (valores superiores a 500 eosinófilos por mm^3) foi superior nos somente infectados por *S. mansoni*. Ao considerar os pacientes infectados por *S. mansoni* e com $\text{opg.} \geq 12$ foi verificado que 54,17% (n=13) dos indivíduos somente infectados por *S. mansoni* não apresentavam níveis aumentados de eosinófilos circulantes, enquanto cerca de 92% (n=11) dos pacientes com histórico de LTA e parasitados por *S. mansoni* apresentaram níveis normais de eosinófilos circulantes, havendo uma diferença significativa ($p=0,0240$) de frequência de eosinofilia nestes grupos.

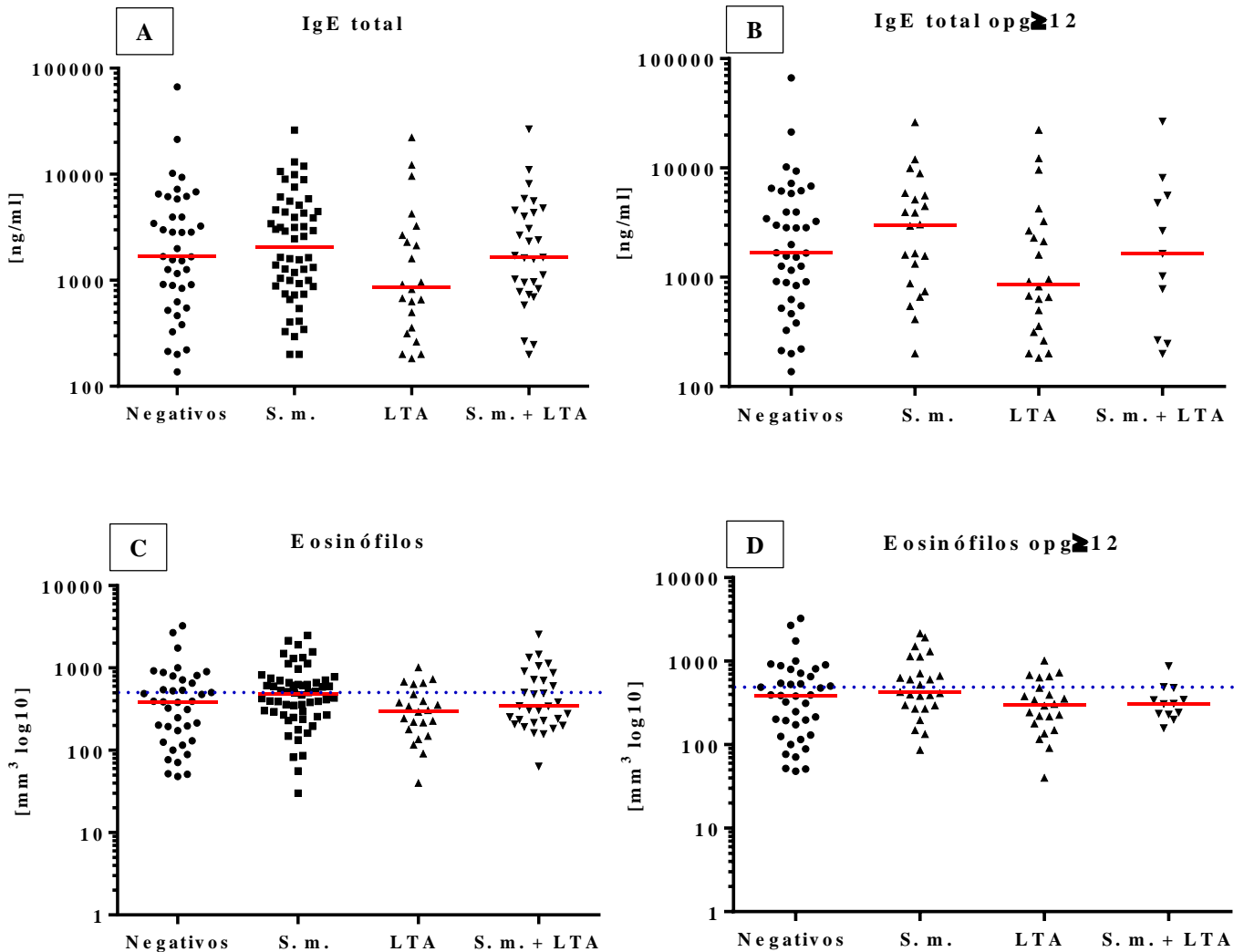


Figura 16. Concentração sérica de IgE total e níveis de eosinófilos circulantes em indivíduos negativos e com diferentes perfis de infecção por *S. mansoni*, com variadas cargas parasitárias. A- Níveis séricos de IgE total nos diferentes grupos de indivíduos sem e com categorização **(B)** da carga parasitária de *S. mansoni*. **C-** Níveis de eosinófilos nos diferentes grupos de indivíduos sem e com categorização **(D)** da carga parasitária de *S. mansoni*. (.....) corresponde ao valor de 500 eosinófilos/mm³ de sangue, limite superior de normalidade. Negativos= indivíduos sem histórico de LTA e com ausência de qualquer infecção parasitária (n=39); S. m.= indivíduos parasitados por *S. mansoni* e sem histórico de LTA (n=55); com op \geq 12 (n=25). LTA = indivíduos que apresentaram somente histórico para LTA (n=28). S. m. + LTA= indivíduos com infecção para *S. mansoni* e histórico para LTA (n=22); com op \geq 12 (n=12). Comparação entre os grupos realizada pelo teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste Dunn's.

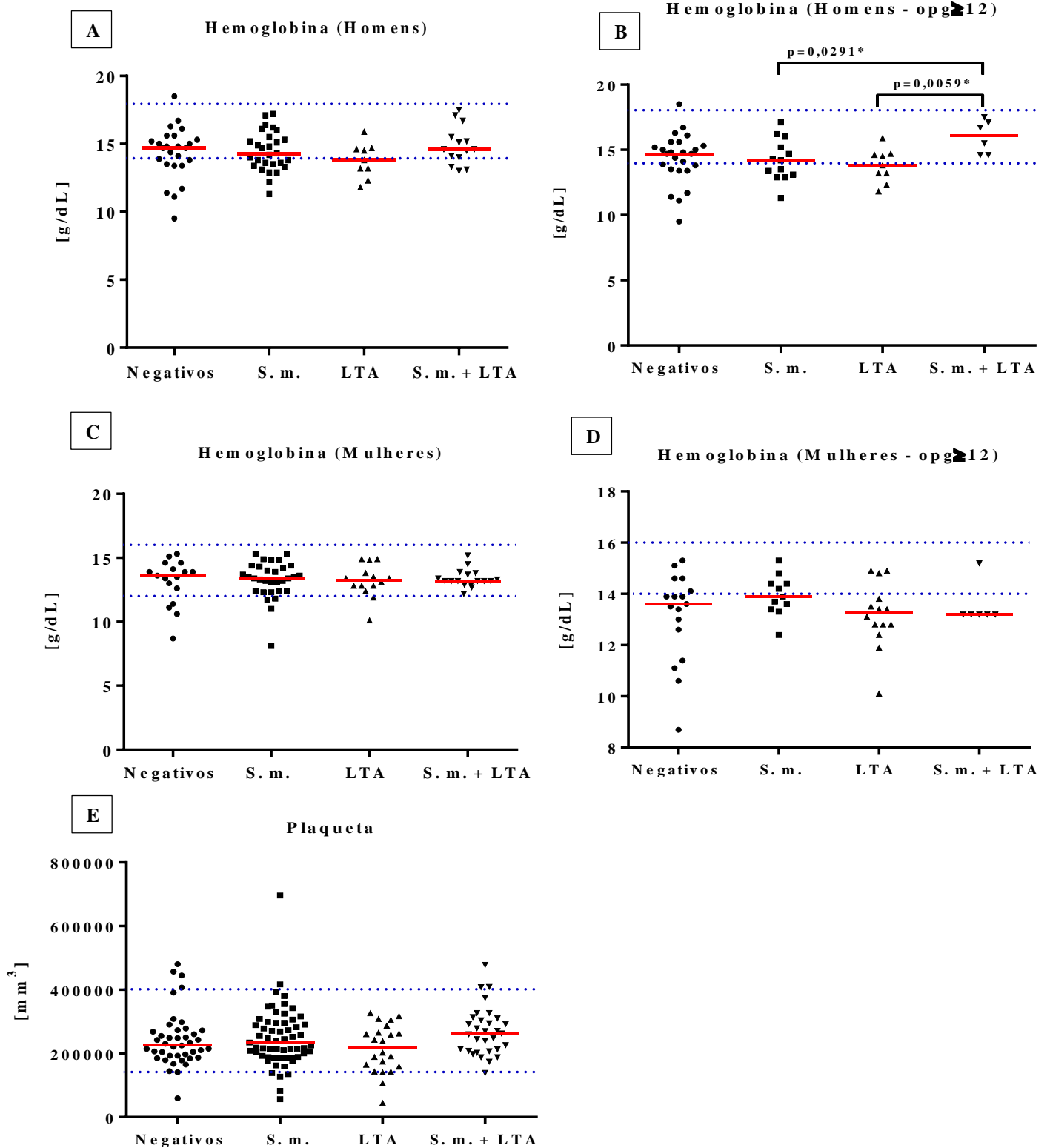
De maneira semelhante, os níveis de hemoglobina e a quantidade de hemácias em pacientes homens e mulheres, bem como a quantidade de plaquetas não apresentou diferença estatística entre os diferentes grupos (**Tabela 8**).

Tabela 8. Mediana e interquartis dos níveis de hemoglobina, quantidade de hemácia e plaqueta nos indivíduos negativos, com histórico de LTA e nos pacientes infectados por *S. mansoni*, com e sem histórico de LTA, na população de estudo.

	Negativos	S. m.	LTA	S. m. + LTA	P
	M _d (IIQ 25 – 75%)	M _d (IIQ 25 – 75%)	M _d (IIQ 25 – 75%)	M _d (IIQ 25 – 75%)	
▪ Hemoglobina					
Homens	14,70 (13,45-15,45)	14,25 (13,43 -15,45)	13,80 (12,75– 14,65)	14,60 (13,83 – 15,80)	0,4551
Mulheres	13,60 (12,00 – 14,35)	13,40 (12,40 – 14,30)	13,25 (12,70-14,05)	13,20 (13,05 – 13,75)	0,9104
▪ Hemácia					
Homens	5,30 (5,12-5,59)	5,21 (4,84 -5,56)	4,92 (4,83-5,44)	5,30 (5,08 – 5,96)	0,3107
Mulheres	4,95 (4,63 – 5,35)	4,90 (4,61 – 5,24)	5,0 (4,41-5,17)	5,13 (4,62 – 5,30)	0,7330
▪ Plaquetas					
	227.500 (191.500-272.250)	234.10 ³ (189.10 ³ -296.10 ³)	220.10 ³ (154.250-270.500)	263.10 ³ (208.10 ³ -310.10 ³)	0,1231

Unidades utilizadas: Hemácia milhões/mm³; Hemoglobina: g/dL e Plaquetas: mm³.

Entretanto, ao avaliar a frequência de indivíduos abaixo da faixa de normalidade destes parâmetros hematológicos em cada grupo de indivíduos, foi verificado que um maior número de indivíduos com níveis baixos de hemoglobina e com plaquetopenia estava no grupo de pessoas infectadas por *S. mansoni* ou com histórico de LTA, enquanto que a maioria dos indivíduos infectados e com histórico de LTA apresentaram estes parâmetros hematológicos dentro da normalidade (**Figuras 17. A, C e E**). De forma complementar, realizaram-se as mesmas comparações estatísticas somente entre o grupo de pacientes com carga parasitária mais elevada (opg.≥12) (**Figuras 17. B e D**), sendo verificado níveis de hemoglobina significativamente superiores em homens parasitados por *S. mansoni* e que relataram ter tido LTA nos últimos 10 anos, quando comparado aos homens que só apresentaram infecção por *S. mansoni* ou LTA (**Figura 17. B**), sugerindo um possível papel protetor do histórico de LTA em parâmetros associados à patologia da esquistossomose.



Figuras 17. Concentração dos diferentes parâmetros hematológicos de pacientes negativos e com infecção por *S. mansoni* e/ou histórico de LTA. Níveis de hemoglobina (Hb) em homens sem categorização de opg. \geq 12 (A), com categorização de opg. (B) e em mulheres sem categorização (C), com categorização de opg. \geq 12 (D). Níveis de plaquetas (E). (.....) simboliza o ponto de corte no valor de normalidade para cada parâmetro. Negativos= indivíduos sem histórico de LTA e com ausência de qualquer infecção parasitária (n=39); S. m.= indivíduos parasitados por *S. mansoni* e sem histórico de LTA (n=55), com opg. \geq 12 (n=25). LTA = indivíduos que apresentaram somente histórico para LTA (n=28). S. m. + LTA= indivíduos com infecção para *S. mansoni* e histórico para LTA (n=22), com opg. \geq 12 (n=12). Comparação entre os grupos realizada pelo teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste Dunn's. (*) estatisticamente significativo (p<0,05).

6.5 Perfil organométrico, clínico e morbidade de *S. mansoni*

Um total de 79 dos 119 pacientes infectados para *S. mansoni* (66,38%) compareceram ao exame clínico e ultrassonográfico. As medidas dos principais parâmetros ultrassonográficos associados à morbidade da esquistossomose foram utilizadas neste estudo. Conforme observado na **tabela 9**, as medidas do comprimento longitudinal do lobo esquerdo e direito do fígado, diâmetro do baço, diâmetro da veia porta, espessura da parede das veias hepáticas secundárias e da parede da vesícula não foram estatisticamente diferentes nos indivíduos infectados com *S. mansoni* (n=54) comparado aos indivíduos infectados por *S. mansoni* e que tinham histórico de LTA (n=25) que realizaram o exame ultrassonográfico. Também não foi observado diferença nestas medidas quando foi avaliado somente indivíduos com $\text{opg} \geq 12$ de ambos os grupos, ou seja, infectado por *S. mansoni* e com histórico de LTA (dados não apresentados).

Tabela 9. Tamanho do fígado e baço, diâmetro da veia porta e espessura das veias hepáticas secundárias e da vesícula em indivíduos infectados por *S. mansoni* (S.m.) comparado aos infectados por *S. mansoni* com histórico de LTA (S.M. + LTA).

Órgãos	S. m. (n=54)	S. m. + LTA (n=25)	p ^b
	M _d (IIQ 25 – 75%) ^a	M _d (IIQ 25 – 75%) ^a	
▪Lobo direito do fígado	134,5 (123,2 -148,3)	130 (117,5-145,0)	0,3768
▪Lobo esquerdo do fígado	71,5 (58,9-80,5)	72,1 (61,1-80,9)	0,9104
▪Diâmetro do Baço	110,0 (98,5-117,3)	110,0 (105,0-117,5)	0,5591
▪ Diâmetro da veia porta	14,85 (12,8-16,5)	15,20 (13,78-16,70)	0,6657
▪ Média da espessura das paredes dos ramos secundários do fígado	1,88 (1,5-2,2)	1,93 (1,6-2,4)	0,6580
▪Espessura da parede da vesícula	2,3 (1,9-2,7)	2,4 (1,9-3,0)	0,5339

^a valores correspondem a mediana (interquartis) das medidas em mm obtidas pela ultrassonografia abdominal de cada paciente;

^bValor de p obtido pelo teste de Mann-Whitney;

Adicionalmente, foi avaliada a frequência de indivíduos infectados por *S. mansoni*, com ou sem histórico de LTA, que apresentaram valores organométricos anormais em relação a sua altura, conforme padronizado no guia de Niamey (RICHTER et al., 1996) para

caracterizar morbidade da esquistossomose pelas medidas ultrassonográficas. Foi verificado que, apesar da frequência de indivíduos com valores ultrassonográficos alterados ser mais elevada no grupo de indivíduos somente infectados por *S. mansoni* em comparação aos com histórico de LTA, estes dados não foram estatisticamente significantes (**Tabela 10**). Também não houve diferença estatisticamente significativa quando a frequência de alterações ultrassonográficas foi comparada somente entre os pacientes com $\text{opg} \geq 12$ dos dois grupos – monoinfectados com *S. mansoni* e infectados com *S. mansoni* e histórico de LTA (dados não apresentados).

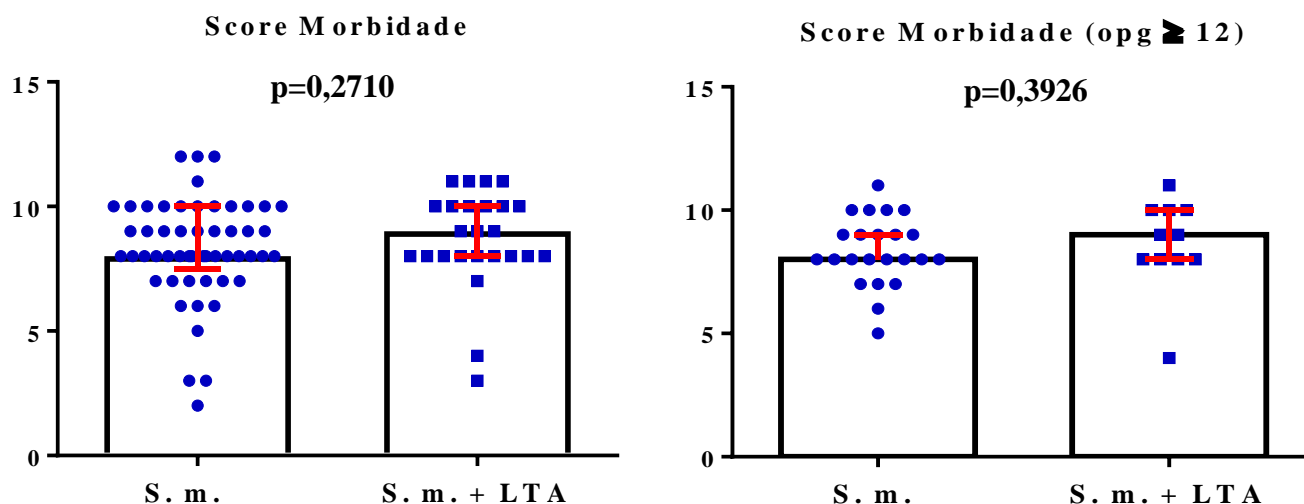
Tabela 10. Frequência de valores ultrassonográficos alterados ou não relativos ao tamanho do fígado, diâmetro do baço, da veia porta e espessura das veias hepáticas secundárias e da vesícula em indivíduos infectados por *S. mansoni* (S.m.), sem ou com histórico de LTA (S.m. + LTA).

Órgãos	Grupos		p
	S. m. (%) (n=54)	S. m. + LTA (%) (n=25)	
Tamanho longitudinal do lobo direito do fígado			
Não alterado	0	0	-
Alterado	54 (100%)	25 (100%)	
Tamanho longitudinal do lobo esquerdo do fígado			
Não alterado	06 (4%)	01 (14,82%)	0,164
Alterado	46 (96%)	24 (85,18%)	
Diâmetro do Baço			
Não alterado	44 (81,5%)	20 (80%)	0,420
Alterado	10 (18,5%)	05 (20%)	
Diâmetro da veia porta			
Não alterado	04 (7,4%)	02 (8%)	0,414
Alterado	50 (92,6%)	23 (92%)	
Espessura da parede da vesícula			
Não alterado	53 (98,15%)	25 (100%)	0,308
Alterado	01(1,85%)	0	
Média da espessura da parede dos ramos secundários do fígado			
Não alterado	50 (92,6%)	24 (96%)	0,623
Alterado	04 (7,4%)	01 (4%)	

Valor de p obtido através do teste do Qui-quadrado.

A somatória da pontuação obtida para as alterações de cada parâmetro ultrassonográfico em cada paciente, seguindo o procedimento especificado na **Tabela 1**, gerou o score de morbidade de *S. mansoni*. Os dados apresentados na **Figura 18** mostram que não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre estes grupos, tanto

considerando todos os indivíduos infectados por *S. mansoni* (**Figura 18A**) ou quando somente os pacientes com carga parasitária um pouco mais elevada ($\text{opg} \geq 12$) foram analisados (**Figura 18B**).



Figuras 18. Score de morbidade para esquistossomose dos pacientes infectados por *S. mansoni* com ou sem histórico de LTA. **A** – Comparação de score de morbidade de esquistossomose em pacientes dos grupos S. m. ($n=54$, $M_d=8$) e S. m. + LTA ($n=25$, $M_d=9$). **B** - Comparação de score de morbidade em pacientes com carga parasitária maior ou igual a 12 ovos/g. de fezes com histórico ou não por LTA recente (S. m., $n=23$, $M_d=8$; S. m. + LTA, $n=11$, $M_d=9$). Dados obtidos pelo teste de Mann-Whitney. (S. m.) = indivíduos parasitados por *S. mansoni* e sem histórico de LTA; (S. m. + LTA) = indivíduos com infecção para *S. mansoni* e histórico para LTA.

Durante o exame ultrassonográfico, o clínico também caracterizou a fibrose hepática, baseado na consistência do órgão e na observação de espessamento nas veias hepáticas centrais ou periféricas, independente da medida do espessamento. Entre os indivíduos examinados, 62 (78,5%) foram categorizados como com ausência de fibrose, ou seja, indivíduos com fígado de aspecto e consistência normais e superfície lisa e sem espessamento das veias, conforme ilustrado na **Figura 19A e B**. Os 17 indivíduos restantes mostraram deposição visível de colágeno em algumas veias hepáticas periféricas e/ou centrais, sendo que 11 desse total (64,7%) foram categorizados com fibrose leve, (**Figura 19 C**) e os outros quatro (35,3%) com fibrose moderada (**Figura 19D**). Nenhum paciente na população de estudo apresentou fibrose classificada como grave pelo clínico.



Figura 19. Diagnóstico por imagem obtido pelo exame de ultrassom. A – Contorno sem alterações de um lobo do fígado de um paciente do grupo dos negativos. **B-** Ausência de fibrose na veia porta. **C** – Fibrose hepática leve na parede da bifurcação porta. **D** – Fibrose moderada central e periférica na veia porta.

Dentre os 54 pacientes infectados por *S. mansoni* e que não apresentavam histórico de LTA, 24% (n=13) apresentavam fibrose em qualquer um dos níveis, em contrapartida, somente 16% (n=4) dos 25 indivíduos parasitados por *S. mansoni* e com histórico de LTA, encontravam-se com esse diagnóstico clínico. Ao categorizar-se a gravidade dessa fibrose dentre os casos confirmados pelo exame clínico e ultrassom, a maioria dos pacientes parasitados por *S. mansoni* e com histórico para LTA apresentaram somente o grau leve (n=3; 75%). Por outro lado, os pacientes que apresentaram o grau de fibrose moderado, foram em

sua maioria os que estavam infectados por *S. mansoni* e sem histórico para LTA (n=7; 53,85%) (p=0,452). Esses dados encontram-se descritos na **tabela 11**, a seguir.

Tabela 11. Frequência da ocorrência de fibrose e dos seus diferentes graus de gravidade, em indivíduos infectados por *S. mansoni* (S.m.) comparado aos infectados por *S. mansoni* e com histórico de LTA (S.M. + LTA), sendo a detecção de fibrose realizada pelo exame clínico e ultrassom.

Fibrose clínica	Grupos		p
	S. m. (%) (n=54)	S. m. + LTA (%) (n=25)	
Ausente	41 (76%)	21(84%)	0,417
Presente	13 (24%)	04 (16%)	
Intensidade da fibrose			0,452
Leve	07 (53,85%)	03 (75%)	
Moderada	06 (46,15%)	01 (25%)	
Grave	-	-	

Valor de p obtido pelo teste do Qui-quadrado.

Apesar dos dados relativos ao exame clínico e ultrassonográfico não serem estatisticamente significativos, eles sugerem que pacientes somente infectados com *S. mansoni* e sem histórico de LTA apresentem sinais mais graves de fibrose. Entretanto, é preciso considerar a existência de outras doenças hepáticas e o alcoolismo nessa população.

7. DISCUSSÃO

O presente trabalho se propôs a estudar eventuais efeitos na resistência ou susceptibilidade da esquistossomose em pacientes com baixa carga parasitária, residentes em uma área rural endêmica e com histórico de Leishmaniose Tegumentar Americana. Essas duas parasitoses determinam alto grau de morbidade em populações humanas, com chances elevadas de sobreporem suas áreas de ocorrência, ocasionando casos de coinfeção (CARVALHO et al., 2008; ELMAHALLAWY et al., 2014; WHO, 2015).

De modo geral, as 257 pessoas do Distrito de Brejo do Amparo que foram selecionadas e aceitaram participar desse estudo, apresentaram fatores socioeconômicos predominantes relacionados com a baixa renda e ao menor grau de instrução, pois foi verificada uma taxa de 63,3% (n=145) de analfabetos e semianalfabetos além de que, mais da metade da população estudada não apresentava renda (55,89%; n=128). Aliada a esse fato, uma diversificada presença de parasitos intestinais e uma alta prevalência de *S. mansoni* foi demonstrada, onde 190 pacientes (74%) estavam infectados pelo menos por um espécime. Baixo nível educacional e sócio-econômico tem sido associado com alta prevalência de infecção parasitária em outros estudos epidemiológicos realizados no Brasil, como os achados de Assis e colaboradores (2013) em uma aldeia indígena Maxakali, que obtiveram uma taxa de 84,3%; e os dados encontrados por Palmeira et al. (2010) no estado de Alagoas, que dentre os 640 escolares examinados, houve uma prevalência de 69,7% de positivos para algum parasito intestinal.

As infecções parasitárias causadas por helmintos e protozoários intestinais, estão entre as mais prevalentes em humanos, principalmente em países subdesenvolvidos. Em áreas endêmicas, algumas espécies podem ocasionar uma morbidade e mortalidade significativa. Estima-se que essas infecções afetem aproximadamente 3,5 bilhões de pessoas em todo o mundo e causem doenças em outras 450 milhões (SCHUSTER & CHIODINI, 2001; HAQUE, 2007; MACHADO; SANTOS; COSTA-CRUZ, 2008). Sendo que a alta prevalência está intimamente relacionada à qualidade do saneamento e da ausência de cuidados com a higiene (ANDRADE et al., 2010).

Para a população de Brejo do Amparo, a maior prevalência foi para *S. mansoni*, que acometeu quase metade dos pacientes, mas sem diferenças significativas nas diferentes faixas etárias e entre os gêneros. A prevalência de esquistossomose detectada no presente estudo foi mais elevada que a obtida em 2015 para o Distrito de Brejo do Amparo, que foi representada por um percentual de 4,9% (BRASIL, 2018). Esse fato pode ser justificado pelo uso de uma combinação de quatro métodos parasitológicos e de um grande volume de material fecal para examinar as amostras dos pacientes, permitindo identificar indivíduos infectados mesmo

aqueles que eliminaram um número muito baixo de ovos nas fezes. Essa combinação de testes é de grande importância para não subestimar a real frequência de parasitoses em estudos populacionais (KING & BERTSCH, 2013; SAUGAR et al., 2015). Em relação à carga parasitária, a maior parte da população ficou enquadrada, de acordo com a classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002), dentro do perfil de baixa carga parasitária ($opg \leq 100$), não havendo diferenças entre homens e mulheres e entre faixas etárias.

Ao contrário do observado no presente estudo, outras pesquisas demonstram que homens apresentam maior prevalência da esquistossomose (NUNES et al., 2005; GUIMARÃES & TAVARES-NETO, 2006; ENK et al., 2010), bem como alguns autores descrevem que os homens apresentam maior intensidade na carga parasitária para *S. mansoni* que as mulheres (MOZA et al. 1998; KABATEREINE et al. 2004). Para Guimaraes e Tavares-Neto (2006) e Palmeira et al. (2010), quando realizaram estudo sobre a prevalência da esquistossomose na Bahia e em alguns municípios de Alagoas, respectivamente, observaram que o comportamento social favorece que indivíduos do sexo masculino estejam mais expostos a ambiente de risco de contaminação, devido atividades de lazer ou ocupacionais, como banho, pesca e práticas esportivas. Em levantamento epidemiológico realizado na Bahia (2003-2006), Neres e colaboradores (2011) descrevem que os indivíduos mais jovens são os que apresentam maior prevalência (10-29 anos). No entanto, essa taxa geralmente pode diminuir com a idade adulta, provavelmente devido a uma tendência na redução do número de contatos com águas contaminadas (GAZZINELLI et al. 2001; SCOTT et al. 2003; COLLEY et al., 2014). É possível que os indivíduos mais jovens apenas eliminem mais ovos do parasito nas fezes e assim sejam mais facilmente diagnosticados nos estudos que utilizam apenas uma lâmina de fezes para o diagnóstico.

Ressalta-se ainda que o grau de escolaridade de uma pessoa pode influenciar para o aumento de sua susceptibilidade a diversas parasitoses. De acordo com Arantes e colaboradores (2015), uma elevada prevalência para esquistossomose está diretamente relacionada ao baixo nível de renda e escolaridade, o que ratifica nossos resultados. Segundo Guimarães e colaboradores (1985), os maiores índices de infecção por *S. mansoni* foram encontrados entre os trabalhadores rurais que residiam em casas de pior qualidade e entre aqueles cujos chefes de família eram analfabetos. Da mesma forma, Ximenes et al. (2003) realizando estudo em uma área da zona urbana de Pernambuco, verificaram que os indivíduos das casas cujos chefes moravam em lares com melhor nível socioeconômico tinham menor

risco de se infectarem por *S. mansoni*, demonstrando nitidamente que esses fatores contribuem de maneira direta para uma maior ocorrência desse parasito na população.

Na população de Brejo do Amparo, os indivíduos com histórico de LTA encontravam-se principalmente na faixa etária de 41 a 60 anos, sem diferenças entre gênero, caracterizadas como forma cutânea e com lesão localizada. Diferente do observado no presente estudo, levantamentos epidemiológico realizados por Monteiro e colaboradores (2008) no Estado do Paraná e por Maia e colaboradores (2017) no Acre, relatam que a maioria dos indivíduos infectados por *L. braziliensis* eram do sexo masculino. Com relação a faixa etária acometida por LTA, alguns autores (STOLF et al., 1993; D'ÁVILA et al., 2004) descrevem que essa doença acontece com mais frequência no momento mais produtivo da vida dos pacientes, fase em que são mais requisitados para o trabalho que podem os levar a ficarem expostos aos fatores de risco para a infecção por *Leishmania*. Esta característica também foi observada na população de estudo, principalmente se considerarmos que os indivíduos relataram presença e/ou histórico de LTA nos últimos 10 anos. A predominância de LTA cutânea e localizada também foi relatada em outros estudos realizados no Brasil, onde o número de lesões mais comuns variou entre uma a três, com maior incidência da forma cutânea sobre a cutânea-mucosa (LIMA FILHO & STEINDEL, 1998; GUERRA et al., 2006; DA SILVA et al., 2014).

Para LTA, baixo nível educacional da população também foi associado com maior risco de adquirir a doença. Em Montes Claros, estado de Minas Gerais, dos 2072 pacientes que foram diagnosticados em um período de dez anos (2000-2010), cerca de 36 % tinham somente o ensino fundamental incompleto (DA SILVA et al., 2014). Outro estudo sobre a escolaridade dos pacientes infectados por LTA realizado no estado do Acre mostrou que, das 8516 notificações feitas de 2001 a 2006, 25,8% (n=1775) e 22,7% (n=1558) deles tinham apenas de um a três e quatro a sete anos de estudo, respectivamente (SILVA & MUNIZ, 2009).

Nossos dados indicam que indivíduos com histórico de LTA foram mais susceptíveis a infecção por *S. mansoni*, mas estes indivíduos mostraram uma tendência de eliminar número menor de ovos do helminto. É possível que exposição ao protozoário e/ou o tratamento recente para LTA em nossos pacientes, possa ter alterado o tipo de resposta imune desencadeada frente à infecção ativa por *S. mansoni*, o que pode afetar a susceptibilidade e a quantidade de ovos eliminados.

Nesse contexto, diversos trabalhos demonstram que células do sangue periférico de pacientes com LTA, mesmo após seis meses de tratamento, continuam a produzir citocinas de perfil Th1 (IFN- γ e TNF- α) e Th17 (IL-17) quando estimuladas *in vitro* por antígenos do

parasito *L. (V.) braziliensis* (BRELAZ-DE-CASTRO et al., 2012). Também existem evidências experimentais que a eliminação e/ou redução do protozoário após tratamento com antimonial pode contribuir para estimular uma resposta Th1 mais intensa, uma vez que esse tipo de resposta não é mais modulado por mecanismos regulatórios estimulados pela presença de *Leishmania* (BERGER & FAIRLAMB, 1992). Além disso, o tratamento com antimonial induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, estimulando a manutenção de um perfil imune celular do tipo 1 nos pacientes tratados (KOCYIGITE et al., 2002; MUNIZ-JUNQUEIRA & PAULA-COELHO, 2008).

Interessantes achados também foram verificados por Reis (2008), ao avaliar a resposta linfoproliferativa e a produção de citocinas em pacientes com LTA, antes e 12 meses após o término do tratamento quimioterápico (com Glucantime), pela estimulação de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) com a fração antigênica solúvel de *L. (V.) braziliensis*. De acordo com seus resultados, houve uma elevada resposta proliferativa antes e após tratamento. Embora sem diferença estatística, ao comparar-se esses dois momentos, as citocinas produzidas foram IFN- γ e IL-10, sugerindo-se dessa forma, a atuação de mecanismos de regulação imunológica com a participação de células T de memória e regulatórias, mesmo após longo período pós-tratamento.

Dessa forma, um possível mecanismo envolvido na redução da carga parasitária em pacientes com *S. mansoni* e com histórico de LTA, seria o estabelecimento prévio de um ambiente inflamatório do tipo Th1 pela *Leishmania* que poderia atuar no controle de esquistossômulos e redução da carga parasitária. Nesse sentido, modelos de vacinas experimentais contra esquistossomose utilizando cercárias irradiadas, demonstraram que a resposta imunoprotetora desenvolvida por camundongos foi do tipo Th1, conferindo-lhes uma taxa de 70%-80% de proteção (COULSON, 1997). Nitidamente, este tipo de imunidade não está associado com a fase adulta do parasito, nem com a patologia induzida pelo ovo, mas é estimulada pelos esquistossômulos danificados pela radiação durante a sua migração e amadurecimento (COELHO et al., 2008). Em humanos, a ativação predominante de células Th1 por antígenos do esquistossômulo tem sido relacionada à proteção naturalmente adquirida em indivíduos naturalmente resistentes à infecção (CORREA-OLIVEIRA et al., 2000).

Além disso, uma resposta do tipo Th1 poderia também estar induzindo em uma possível falha no estabelecimento efetivo de uma resposta imune do tipo Th2, essencial para a eliminação de ovos de *S. mansoni* retidos na mucosa intestinal, que pode ter contribuído para baixa eliminação de ovos de *S. mansoni* nos pacientes com histórico recente de LTA. Vale ressaltar que os indivíduos com histórico de LTA apresentaram níveis séricos

ligeiramente inferiores de CCL-17, citocina da resposta inata do tipo-2, em relação aos somente infectados por *S. mansoni*. De modo interessante, foi previamente relatado que o aumento da concentração sérica de CCL-17 está associado com maior carga parasitária de *S. mansoni* em humanos (GEIGER et al., 2013). Adicionalmente, chama-se atenção para a significância dos resultados encontrados em relação à menor frequência eosinofilia em pacientes infectados por *S. mansoni* (opg.≥12) e com histórico de LTA, pois os eosinófilos estão, entre outras células, envolvidos no papel de eliminação dos ovos de *S. mansoni* nas fezes, através do granuloma intestinal (DAMINAN, 1987). Neste sentido, Lenzi, Lenzi e Sobral (1987) também relataram, ao analisarem segmentos intestinais de camundongos infectados, que os ovos prestes a serem liberados no lúmen intestinal estavam sempre envoltos por reação inflamatória, especialmente ocasionada por uma eosinofilia aumentada. Esses autores explicam que os produtos de eosinófilos são os responsáveis pela corrosão da membrana basal e a destruição ou descamação das células epiteliais superpostas, abrindo, como consequência, canais de passagem dos ovos para as fezes.

A interação imunopatológica entre Leishmaniose Tegumentar Americana e Esquistossomose, foi parcialmente avaliada em modelos experimentais. Experimentos utilizando camundongos coinfectados por *S. mansoni* e *L. major* demonstraram que esse helminto foi capaz de polarizar uma resposta imune para um perfil Th2, reduzindo os mecanismos Th1 pró-inflamatórios necessários para a eliminação efetiva de *Leishmania*, ocasionando uma alteração na patologia da leishmaniose e persistência do parasito (LA FLAMME; SCOTT; PEARCE, 2002; MAIZELS & YAZDANBAKHS, 2003; HARTGERS; YAZDANBAKHS, 2006; SPECHT & HOERAUF, 2007; YOLE et al., 2007; ABRUZZI & FRIED, 2011). Entretanto, esses estudos não demonstram se a resposta Th2 foi totalmente polarizada durante essa interação infecciosa, o que poderia ocasionar uma possível alteração também na morbidade por *S. mansoni*.

Nesse sentido, ao analisarmos os níveis séricos das diferentes citocinas, quimiocinas, além dos níveis de IgE total e quantidade de eosinófilos circulantes no sangue dos indivíduos da população de estudo, foi possível demonstrar que a infecção por *S. mansoni* estimulou de fato uma resposta de perfil Th2, independente desses indivíduos apresentarem histórico ou não para LTA, mas esta resposta foi menos acentuada no grupo de pacientes parasitados por *S. mansoni* e que apresentavam uma infecção anterior por LTA. Esse fato foi demonstrado pela redução mais nítida dos níveis de IgE, eosinófilos, e quimiocinas associadas a subpopulação de linfócitos T helper do tipo 2, como CCL-17 e CCL-3 (ZLOTNIK & YOSHIE, 2000; PARK et al., 2001), nesse grupo de indivíduos.

Em contrapartida, a concentração sérica da citocina IL-27, que está associada a um perfil Th1 durante infecções parasitárias por *L. major*, *L. donovani*, *T. gondii* e *T. cruzii* (HUNTER et al., 2004), foi baixa nos indivíduos infectados por *S. mansoni* sem histórico de LTA, e elevada nos infectados com histórico de LTA, sugerindo que a resposta Th2 induzida pelo verme poderia estar sendo regulada por um perfil Th1 ainda persistente nos indivíduos com histórico de LTA. Ainda em relação aos pacientes parasitados por *S. mansoni* e com histórico de infecção por LTA, foi possível observar que os níveis de IL-33 (perfil Th2), foram bem elevados entre esses indivíduos, demonstrando haver um perfil misto de resposta imune sendo estimulado (Th1/Th2). Poucos indivíduos apresentaram níveis séricos detectáveis de IL-10, o que nos impossibilita de avaliar o papel deste importante mediador imunológico neste processo.

Além dos eosinófilos, os níveis da quimiocina CCL-3 apresentaram-se também estatisticamente diferentes entre os grupos, pois pacientes parasitados por *S. mansoni*, com ou sem histórico de LTA, apresentaram níveis séricos elevados dessa citocina, quando comparado com os níveis observados pelo grupo de indivíduos que apresentavam somente relato para LTA. Diversas pesquisas propõem que essa quimiocina seja um indicativo de morbidade na esquistossomose, pois já se tem relatado uma alta correlação entre os níveis de CCL3 e a forma clínica hepatoesplênica em humanos (FALCÃO et al., 2002; SOUSA-PEREIRA et al., 2006) e que indivíduos com concentração plasmática de CCL3 (> 400 pM) tem risco de 10 a 14 vezes maior de exibir a forma hepatoesplênica da doença (FALCÃO et al., 2002; SOUZA et al., 2005). Mesmos em pacientes infectados por *S. mansoni* e com baixa carga parasitária, a concentração sérica de CCL-3 foi positivamente associada com espessamento fibrótico das veias hepáticas (OLIVEIRA et al., 2018). É interessante observar que na população avaliada neste estudo foi verificado que uma menor concentração sérica de CCL-3 no grupo de pacientes infectados por *S. mansoni* e com histórico de LTA, sendo que estes indivíduos também apresentaram menor frequência de fibrose mais grave, sugerindo que este mecanismo possa estar associado a uma possível diminuição na morbidade da esquistossomose nesses indivíduos.

Para os dados relativos aos parâmetros hematológicos, ao comparar-se os pacientes dos diferentes grupos, nenhuma evidência estatisticamente significativa foi observada. Porém, ao comparar-se os grupos de pacientes com $\text{opg} \geq 12$, foi verificado uma diminuição significativa dos valores de hemoglobina em indivíduos do sexo masculino infectados por *S. mansoni*, em relação àqueles parasitados por esse helminto, mas também com histórico de infecção por LTA, indicando outro provável fator benéfico dessa interação para os pacientes

com esquistossomose, pois algumas pesquisas sugerem que há uma relação inversa entre o grau de infecção causada por *S. mansoni* e as concentrações de hemoglobina (SALIH; MARSHAL; RADALOWICZ, 1979; STURROCK et al., 1996).

Uma diminuição dos níveis de hemoglobina é considerada como um indicativo de anemia ferropriva, sendo essa diminuição intimamente relacionada com os baixos níveis de ferro do paciente (MOURA et al., 1990; WHO, 2001). Alguns autores propõem que infecções por helmintos como, *S. mansoni*, ancilostomídeos, *T. trichiura* e *A. lumbricoides*, podem ocasionar uma biodisponibilização de ferro reduzida para o hospedeiro, pois além de ser um micronutriente essencial para esses parasitos, estes podem ocasionar microfissuras na mucosa intestinal, resultando em uma diminuição da absorção do ferro (BUNDY & COOPER, 1989; FARINAZZO et al., 1997; OLSEN et al., 1998). Esses dados mantêm certa realação com nossos achados em relação à carga parasitária de pacientes com *S. mansoni* (opg. ≥12) e com histórico de LTA, pois a redução dos ovos eliminados por esses indivíduos poderia indicar uma menor quantidade de vermes adultos acasalados estabelecidos nos ramos mesentéricos e portanto, uma menor espoliação sanguínea poderia está sendo determinada.

Ainda em relação aos dados do hemograma, destaca-se a associação entre diminuição da contagem de plaquetas com as formas graves da esquistossomose (SOUZA; TOLEDO; BORGES, 2004; SOUZA et al. 2002). Lambertucci e colaboradores (2007), estudando 60 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, mostraram que o número de plaquetas abaixo de 140.000mm^3 tem alta especificidade e sensibilidade para diagnosticar essa forma grave de esquistossomose, além disto a plaquetopenia também estava associada com maior intensidade da fibrose hepática. Na população avaliada neste estudo, não houve nenhum indivíduo com morbidade grave associada a esquistossomose, a mediana da quantidade de plaquetas circulantes estava dentro da faixa de normalidade e os valores não foram estatisticamente diferentes entre os grupos de indivíduos examinados. Entretanto, cinco pacientes apresentavam plaquetopenia entre os infectados com *S. mansoni* e sem histórico de LTA, enquanto nenhum paciente apresentou níveis reduzidos de plaquetas entre os infectados com histórico de LTA. É importante lembrar que este grupo de indivíduos infectados também não apresentou fibrose mais grave.

Outra forma de verificar a morbidade da esquistossomose é pela utilização da ultrassonografia (US), pois é um método considerado o mais próximo do ideal na avaliação da doença (ABDEL-WAHAB et al., 1993; KARIUKI et al., 2001). Além fácil utilização, não ser invasivo e apresentar baixo custo (ABDEL-WAHAB et al., 1992; RICHTER et al., 2000a), a avaliação pela US identifica e classifica a fibrose periportal (FPP), além de permitir

dimensionar a espessura de diferentes órgãos, sendo importante para verificar a ocorrência de hepatoesplenomegalia e confirmação do exame clínico (DOMINGUES & NOVAIS, 2004; MENDES, 2005).

De acordo com nossos resultados, nenhuma medida contínua de cada órgão analisado, foi significativamente diferente ao compara-se as medianas desses valores entre os diferentes grupos de pacientes. Alguns autores descrevem que pessoas infectadas por *S. mansoni* apresentam um aumento do lobo esquerdo e redução do lobo direito, achado que ocorre em torno de 81% dos pacientes infectados, assim como o baço que se apresenta frequentemente aumentado de volume (entre 90 e 100% dos casos) (CERRI; ALVES; MAGALHÃES, 1984; PARANAGUÁ-VEZOZZO & CERRI, 1992). Essas mesmas características organométricas foram observadas por Azeredo e colaboradores (2010) ao estudarem comparativamente três áreas com diferentes endemicidades (alta: Brejo do Espírito Santo, estado da Bahia; média: Chonim de Baixo, distrito de Governador Valadares, estado de Minas Gerais; baixa endemicidade: município de Bananal, estado de São Paulo). Nesse estudo foi verificado que o espessamento periportal, a esplenomegalia, o espessamento da parede da vesícula biliar, a redução do lóbulo direito e a dilatação dos vasos do portal apresentaram maior frequência na região altamente endêmica, com diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$). Entretanto, é importante destacar que as formas iniciais da esquistossomose apresentam alterações hepatoesplênicas leves, podendo apresentar dificuldades em sua caracterização por meio da ultrassonografia (MACHADO; ROSA; CERRI 2002).

De modo complementar, ao utilizarmos o protocolo de Niamey (RICHTER et al., 1996) que foi revisto por Richter (2000) e colaboradores (2001), para a atribuição de scores de cada órgão, ficou demonstrado que os valores anatômicos irregulares foram mais frequentemente atribuídos aos pacientes parasitos por *S. mansoni* e sem histórico de infecção por LTA, mesmo entre aqueles com $\text{opg} \geq 12$. Apesar da presença de irregularidades organométricas, poucos indivíduos infectados da população de Brejo do Amparo foram identificados como portadores de fibrose hepática e, os poucos de apresentaram espessamento visível das veias hepáticas foram clinicamente avaliados como portador de fibrose leve ou moderada. Os casos de fibrose em pacientes infectados é resultado da reação granulomatosa que se desenvolve em resposta a antígenos liberados pelos ovos de *S. mansoni* que ficam retidos nos pequenos ramos venosos portais, via estímulo de uma resposta imune do tipo Th2 (BOROS & WARREN, 1970; ANDRADE, 2009), sendo considerada como um indicativo de morbidade.

Dessa forma, verificou-se que a maioria dos pacientes infectados por *S. mansoni* sem histórico de LTA e que fizeram o exame, apresentaram maior frequência de fibrose e nos graus mais elevados. Estes dados corroboram os resultados com estudos em modelos experimentais de coinfeção entre *S. mansoni* e *L. major*, Yole e colaboradores (2007) que descreveram que camundongos apresentaram uma patologia hepática de grau leve a moderado, resultando na sobrevivência dos animais durante todo o experimento, demonstrando haver certa proteção hepática resultante dessa interação. Levando-se em consideração que a formação de fibrose está envolvida com a resposta imune do perfil Th2 (PEARCE & MACDONALD, 2002), de acordo com nossos resultados do perfil imunológico de pacientes infectados por *S. mansoni* e com histórico de LTA, verificou-se que apesar desse perfil ter sido estimulado, o mesmo não foi totalmente polarizado quando comparado com os pacientes infectados somente por *S. mansoni*, o que poderia explicar o fato de uma maior frequência de fibrose e nos graus mais elevados, ter sido observada nos pacientes infectados somente por *S. mansoni*. Entretanto, são dados que ainda não foram totalmente elucidados em populações humanas e que ainda precisam de estudos mais detalhados.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

- Na população de Brejo do Amparo, a baixa escolaridade, alto nível de desemprego e a precária estrutura sanitária dos residentes pode justificar a elevada taxa de parasitismo por *S. mansoni*.
- A infecção por *S. mansoni* foi a parasitose de maior prevalência, atingindo cerca de 46% dos residentes de Brejo do Amparo, mas a maioria dos indivíduos infectados apresentou baixa carga parasitária.
- Cerca de 36% dos indivíduos avaliados na comunidade relataram histórico de leishmaniose tegumentar americana, a maioria deles com registro recente de infecção e com predominância da forma cutânea localizada em um membro e com lesão única.
- Os indivíduos com histórico de LTA foram mais susceptíveis a infecção por *S. mansoni*, mas mostraram uma tendência de redução na carga parasitária desse helminto nos pacientes com $\text{opg} \geq 12$.
- A maioria dos indivíduos examinados não apresentou elevação sérica dos mediadores imunológicos, independente do status parasitológico. Entretanto, níveis elevados de mediadores da resposta inata e da frequência de eosinofilia indicam indução de resposta imune do tipo-2 nos indivíduos infectados por *S. mansoni*, independente do histórico de LTA, sendo a polarização da resposta menos evidente nos infectados com histórico de LTA.
- Apesar dos valores médios de hemoglobina e da quantidade de hemácia e plaqueta ter sido semelhante nos diferentes grupos de pacientes examinados neste estudo, a frequência de indivíduos com anemia e plaquetopenia foi maior nos indivíduos somente infectados por *S. mansoni* em comparação aos infectados com histórico de LTA, especialmente no subgrupo de indivíduos maior carga parasitária ($\text{opg} \geq 12$).
- A avaliação ultrassonográfica dos indivíduos infectados por *S. mansoni* não revelou alterações significativas nas medidas de tamanho de fígado e baço, bem como no espessamento de veia porta e suas ramificações e vesícula biliar entre os infectados e infectados com histórico de LTA. Entretanto, houve maior frequência de indivíduos com fibrose mais grave entre os que estavam infectados e não tinham histórico de LTA.
- Em resumo, concluímos que os dados apresentados sugerem que um histórico para Leishmaniose Tegumentar pode influenciar a susceptibilidade e carga parasitária, bem como modular alguns sinais clínicos associados à esquistossomose, mesmo em pacientes com baixa carga parasitária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABATH, F. G. C. & KATZ, N. **Desenvolvimento de vacinas para Esquistossomose mansoni: estado atual e perspectivas.** In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. (orgs). *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, p. 1009-1028, 2008.
- ABATH, F. G. C.; MORAIS, C. N.; MONTENEGRO, C. E.; WYNN, T. A.; MONTENEGRO, S. M. Immunopathogenic mechanisms in schistosomiasis: what can be learnt from human studies? **Trends in Parasitology**, vol. 22, n. 2, p. 85-91, 2006.
- ABDEL-WAHAB, M. F.; ESMAT, G.; FARRAG, A.; EI-BORAEY, Y. A.; STRICKLAND, G. T. Grading of hepatic schistosomiasis by the use of ultrasonography. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 46, n. 4, p.403-408, 1992.
- ABDEL-WAHAB, M. F.; STRICKLAND, G. T. Abdominal ultrasonography for assessing morbidity from schistosomiasis. 2. Hospital studies. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 87, n. 2, p. 135-137, 1993.
- ABRUZZI, A. & FRIED, B. Coinfection of *Schistosoma* (Trematoda) with bacteria, protozoa and helminths. **Advances in Parasitology**, vol. 77, p. 1–85, 2011.
- AKHOUNDI, M.; KUHL, K.; CANNET, A.; VOTÝPKA, J.; MARTY, P.; DELAUNAY, P.; SERENO, D. A Historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004349, 2016.
- ALARCÓN DE NOYA, B.; POINTIER, J. P.; COLMENARES, C.; THÉRON, A.; BALZAN, C.; CESARI, I. M.; GONZALES, S.; NOYA, O. Natural *Schistosoma mansoni* infection in wild rats from Guadeloupe: parasitological and immunological aspects. **Acta Tropica**, vol. 68, n. 1, p. 11-21, 1997.
- ALIBERTI, J.; SOUZA, C. R.; SCHITO, M.; HIENY, S.; WELLS, T.; HUFFNAGLE, G. B.; SHER, A. CCR5 provides a signal for microbial induced production of IL-12 by CD8 dendritic cells. **Nature Immunology**, vol. 1, p. 83–87, 2000.
- ALLEN, J. E.; WYNN, T. A. Evolution of Th2 Immunity: a rapid repair response to tissue destructive pathogens. **PLoS Pathogens**, vol. 7, n. 5, p. e1002003, 2011.
- ALVAR, J.; VÉLEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J.; JANNIN, J.; DEN BOE, M.; WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **Plos One**, vol. 7, n. 5, p. 1-12, 2012.
- AMEEN, M. Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. **Clinical and Experimental Dermatology**, vol. 35, n. 7, p. 699-705, 2010.
- AMORIM, J. P. Infestação experimental e natural de murídeos pelo *Schistosoma mansoni* (Nota prévia). **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, vol. 5, p. 219-22, 1953.

ANDRADE, E. C.; LEITE, I. C. G.; RODRIGUES, V. de O.; CESCA, M. G. Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Revista APS (Atenção Primária à Saúde)**, vol. 13, n. 2, p.231-240, 2010.

ANDRADE, Z. A. Schistosomiasis and liver fibrosis. **Parasite Immunology**, vol. 31, n. 11, p. 656-663, 2009.

ANDRADE, Z. A. Hepatopathy Schistosomal. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 99, suppl.1, p. 51-57, 2004.

ARAÚJO, M. I.; BLISS, S. K.; SUZUKI, Y.; ALCARAZ, A.; DENKERS, E. Y.; PEARCE, E. J. Interleukin-12 promotes pathologic liver changes and death in mice coinfecting with *Schistosoma mansoni* and *Toxoplasma gondii*. **Infection and Immunity**, vol. 69, p. 1454–1462, 2001.

ARAÚJO, M. I.; DE JESUS, A. R.; BACELLAR, O. Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis. **European Journal of Immunology**, vol. 26, p. 1399-1403, 1996.

ARAÚJO, M. I.; HOPPE, B.S.; MEDEIROS, JR. M.; CARVALHO, E. M. *Schistosoma mansoni* infection modulates the immune response against allergic and auto-immune diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 99, n. 5, suppl. 1, p. 27–32, 2004.

ASHFORD, R. W. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. **International Journal for Parasitology**, vol. 30, p. 1269-1281, 2000.

ASSIS, E. M. D.; OLIVEIRA, R. C. D.; MOREIRA, L. E.; PENA, J. L.; RODRIGUES, L. C.; COELHO, G. L. L. M. Prevalência de parasitos intestinais na comunidade indígena Maxakali, Minas Gerais, Brasil, 2009. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 29, n.4, p.681-690, 2013.

AZEREDO, L. M.; QUEIROZ, L. C. D.; MARINHO, C. C.; ESPÍRITO SANTO, M. C. C. D.; CHAMMAS, M. C.; RUIZ-GUEVARA, R.; PRATA, A.; ANTUNES, C. M. F.; LAMBERTUCCI, J. R.; CERRI, G. G. Sonographic and hemodynamic findings of schistosomiasis mansoni: Doppler sonography assessment in endemic areas. **Radiologia Brasileira**, vol. 43, n. 2, p. 69-76, 2010.

AZEREDO-COUTINHO, R. B. G., PIMENTEL, M. I., ZANINI, G. M., MADEIRA, M. F., CATALDO, J. I., SCHUBACH, A. O.; QUINTELLA, L. P.; DE MELLO, C. X.; MENDONÇA, S. C. Intestinal helminth coinfection is associated with mucosal lesions and poor response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. **Acta tropica**, vol. 154, p. 42-49, 2016.

BAFICA, A. M. B.; CARDOSO, L. S.; OLIVEIRA, S. C.; LOUKAS, A.; GÓES, A.; OLIVEIRA, R. R.; CARVALHO, E. M.; ARAÚJO, M. I. Changes in T-Cell and Monocyte Phenotypes In Vitro by *Schistosoma mansoni* Antigens in Cutaneous Leishmaniasis. **Journal of Parasitology Research**, vol. 2012, p.520308, 2012.

BARBOSA, F. S.; BARBOSA, I.; ARRUDA, F. *Schistosoma mansoni*: natural infection of cattle in Brazil. **Science**, vol. 138, n. 3542, p. 831, 1962.

BARRON, L.; WYNN, T. A. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages. **American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**, vol. 300, n. 5, p.723-728, 2011.

BARTLEY, P. B.; RAMM, G. A.; JONES, M. K.; RUDELL, R. G.; LI, Y.; MCMANUS, D. P. A contributory role for activated hepatic stellate cells in the dynamics of *Schistosoma japonicum* egg-induced fibrosis. **International Journal for Parasitology**, vol. 36, n. 9, p. 993-1001, 2006.

BAUMGART, M.; TOMPKINS, F.; LENG, J.; HESSE, M. Naturally occurring CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells are an essential, IL-10-independent part of the immunoregulatory network in *Schistosoma mansoni* egg-induced inflammation. **The Journal of Immunology**, vol. 176, p. 5374-5387, 2006.

BERGER, B. J. & FAIRLAMB, A. H. Interactions between immunity and chemotherapy in the treatment of the trypanosomiasis and leishmaniasis. **Parasitology**, vol. 105, p. 71-78, 1992.

BHATTACHARYA, S. K.; SUR, D.; KARBWANG, J. Childhood visceral leishmaniasis. **Indian Journal of Medical Research**, vol. 123, n. 3, p. 353, 2006.

BINA, J. C. & PRATA, A. Schistosomiasis in hyperendemic area of Taquarandi: I - *Schistosoma mansoni* infection and severe clinical forms. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 36, n.2, p.211-6. 2003.

BINA, J. C. Estudo de variáveis que podem influenciar na evolução da esquistossomose mansônica: efeito da terapêutica específica e da interrupção da transmissão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 29, n. 6, p. 629-630, 1996.

BLOCH, E. H. In vivo microscopy of schistosomiasis. II. Migration of *Schistosoma mansoni* in the lungs, liver, and intestine. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 29, n. 1, p. 62-70, 1980.

BOGEA, T.; FAVRE, T. C.; ROTENBERG, L.; SILVA, H. S.; PIERI, O. S. Circadian pattern of cercarial emergence in *Schistosoma mansoni* (Plathelmyntes: Digenea) from isolated *Biomphalaria glabrata*. **Chronobiology International**, vol. 13, n. 2, p. 93-101, 1996.

BOOTH, M.; MWATHA, J. K.; JOSEPH, ., JONES, F. M.; KADZO, H.; IRERI, E.; KAZIBWE, F.; KEMIJUMBI, J.; KARIUKI, C.; KIMANI, G.; OUMA, J. H.; KABATEREINE, N. B.; VENNERVALD, B. J.; DUNNE, D. W. Periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection is associated with low IL-10, low IFN-gamma, high TNF-alpha, or low RANTES, depending on age and gender. **Journal of Immunology**, vol. 15, p. 1295-1303, 2004.

BOROS, D. L. & WARREN, K. S. Delayed hypersensitivity-type granuloma formation and dermal reaction induced and elicited by a soluble factor isolated from *Schistosoma mansoni* eggs. **Journal of Experimental Medicine**, vol. 132, n. 3, p. 488-507, 1970.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância da leishmaniose tegumentar americana**. 2 ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância da Esquistossomose Manson**. 2014; 142 p. **Brasileiro de Medicina**, vol. 63, n. 5/6, p. 82-104, 1992.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação do Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/pce/cnv/pceMG.def>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

BRAY, R. S. **Leishmaniasis**. In: Immunological investigation of tropical parasitic diseases, edit. PorHouba, V. London: Churchill Livingtone, p. 65-74, 1980.

BRELAZ-DE-CASTRO, M. C.; DE ALMEIDA, A. F.; DE OLIVEIRA, A. P.; DE ASSIS-SOUZA, M.; DA ROCHA, L. F.; PEREIRA, V. R. Cellular immune response evaluation of cutaneous leishmaniasis patients cells stimulated with *Leishmania (Viannia) braziliensis* antigenic fractions before and after clinical cure. **Cellular Immunology**, vol. 279, n.2, p.180-186, 2012.

BRUNET, L. R.; FINKELMAN, F. D.; CHEEVER, A. W.; KOPF, M. A.; & PEARCE, E. J. IL-4 protects against TNF-alpha- mediated cachexia and death during acute schistosomiasis. **Journal of Immunology**, vol. 159, p. 777-785, 1997.

BUNDY, D. A. P. & COOPER, E. S. *Trichuris* and trichuriasis in humans. **Advances in Parasitology**, vol. 28, p. 107-173, 1989.

BURKE, M. L.; JONES, M. K.; GOBERT, G. N.; LI, Y. S.; ELLIS, M. K.; MCMANUS, D. P. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. **Parasite Immunology**, vol. 31, n. 4, p. 163-176, 2009.

BUTTERWORTH, A. E.; CURRY, A. J.; DUNNE, D. W.; FULFORD, A. J.; KIMANI, G.; KARIUKI, H. C.; KLUMPP, R.; KOECH, D.; MBUGUA. G.; OUMA. J. H. Immunity and morbidity in human schistosomiasis mansoni. **Tropical and Geographical Medicine**, vol. 46, p. 197-208, 1994.

BUTTERWORTH, A. E.; WASSOM, D. L.; GLEICH, G. J.; LOEGERING, D. A.; DAVID, J. R. Damage to schistosomula of *Schistosoma mansoni* induced directly by eosinophil major basic protein. **The Journal of Immunology**, 122, 221-229, 1979.

CÁCERES-DITTMAR, G.; TAPIA., F. J.; SANCHEZ, M. A.; YAMAMURA, M.; UYEMURA, K.; MODLIN, R. L.; BLOOM, B. R.; CONVIT, J. Determination of the cytokine profile in American cutaneous leishmaniasis using the polymerase chain reaction. **Clinical & Experimental Immunology**, vol. 91, p. 500-505, 1993.

CARDIM, L. L.; FERRAUDO, A. S.; PACHECO, S. T. A.; REIS, R. B.; SILVA, M. M. N.; CARNEIRO, D. D. M. T.; BAVIA, M. E. Análises espaciais da identificação das áreas de risco para a esquistossomose mansônica no município de Lauro de Freitas, Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 27, n. 5, p. 899- 908, 2011.

CARVALHO, A.T.; FILHO, O. A. M; JESUS, A. R. **A resposta imune na forma crônica da esquistossomose mansoni.** In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. *Schistosoma mansoni* & Esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, p.701-716, 2008.

CARVALHO, E. M.; BARRAL, A.; COSTA, J. M. L.; BITTENCOURT, A.; MARSDEN, P. Clinical and disseminated immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**, vol. 56, p. 315-325, 1994.

CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**, 2008.

CASTELLANO, L. R.; FILHO, D. C.; ARGIRO, L.; DESSEIN, H.; PRATA, A.; DESSEIN, A.; RODRIGUES, V. Th1/Th2 immune responses are associated with active cutaneous leishmaniasis and clinical cure is associated with strong interferon- γ production. **Human Immunology**, vol. 70, p. 383-390, 2009.

CHATELAIN, R.; VARKILA, K.; COFFMAN, R.L. IL-4 induces a Th2 response in *Leishmania major*-infected mice. **Journal of Immunology**, vol. 148, p. 1182–1187, 1992.

CHEEVER, A. W.; DUVALL, R. H.; HALLACK, T. A. J. R.; MINKER, R. G.; MALLEY, J. D.; MALLEY, K. G. Variation of hepatic fibrosis and granuloma size among mouse strains infected with *Schistosoma mansoni*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 37, n. 1, p. 85-97, 1987.

CHEEVER, A. W.; HOFFMANN, K. F.; WYNN, T. A. Immunopathology of schistosomiasis mansoni in mice and men. **Immunology Today**, vol. 21, n. 9, p. 465-466, 2000.

CHENSUE, S. W.; WARMINGTON, K. S.; ALLENSPACH EJ, L. U. B.; GERARD, C.; KUNKEL, S. L.; LUKACS, N. W. Differential expression and cross-regulatory function of RANTES during mycobacterial (type 1) and schistosomal (type 2) antigen-elicited granulomatous inflammation. **Journal of Immunology**, vol. 163, p. 165-173, 1999.

CHOI, M. & YU, J. Who Neglects Neglected Tropical Diseases? – Korean Perspective. **Journal of Korean Medical Science**, vol. 30, suppl 2, p. 122–130, 2015.

CHUAH, C; JONES, M. K.; BURKE, M. L.; MCMANUS, D. P.; GOBERT, G. N. Cellular and chemokine-mediated regulation in schistosome-induced hepatic pathology. **Trends in Parasitology**, vol. 30, n. 3, p. 141-150, 2014.

COELHO, P. M. Z.; ANDRADE, Z. de A.; BORGES, C. M. da C; RIBEIRO, F.; BARBOSA, L. Evolução de *Schistosoma mansoni* no hospedeiro intermediário. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. (orgs). *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, pp. 147-160, 2008.

COELHO, P. M. Z.; JURBERG, A. D.; OLIVEIRA, Á. A.; KATZ, N. Use of a saline gradient for the diagnosis of schistosomiasis. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 104, n. 5, p. 720-723, 2009.

COLLEY, D. G; BUSTINDUY, A. L.; SECOR, W. E.; KING, C. H. Human schistosomiasis. **The Lancet**, vol. 383, n. 9936, p. 2253–2264, 2014.

COULSON, P. S. The radiation-attenuated vaccine against schistosomes in animal models: paradigm for a human vaccine? **Advances in Parasitology**, vol. 39, p. 271-336, 1997.

CONCEIÇÃO, J.; DAVIS, R.; CARNEIRO, P. P.; GIUDICE, A.; MUNIZ, A. C.; WILSON, M. E.; CARVALHO, E. M.; BACELLAR, O. Characterization of neutrophil function in human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*. **Plos Neglected Tropical Diseases**, vol. 10, p. e0004715, 2016.

CORREA-OLIVEIRA, R.; RODRIGUES CALDAS, I.; ASSIS MARTINS-FILHO, O.; CARVALHO QUEIROZ, C.; LAMBERTUCCI, J. R.; RENAN CUNHA-MELO, J.; SOARES SILVEIRA, A.; PRATA, A.; WILSON, A.; GAZZINELLI, G. Analysis of the effects of treatment of human *Schistosoma mansoni* infection on the immune response of patients from endemic areas. **Acta Tropica**, vol. 77, n. 1, p. 141-146, 2000.

COURA, J. R.; CAMILLO-COURA, L.; KALACHE, A.; ARGENDO, C. A. Esquistossomose aguda autóctone de foco na cidade do Rio de Janeiro. Estudo de 22 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 4, n. 6, p. 387-397, 1970.

COUTINHO, A. D. A new dynamic approach to the diagnosis of Symmers' fibrosis on schistosomiasis by ultrasound. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, vol. 32, n. 2, p. 73-77, 1990.

COUTINHO, S. G.; DA CRUZ, A. M.; BERTHO, A. L.; SANTIAGO, M. A.; DE LUCA, P. M. Immunologic patterns associated with cure in human American cutaneous leishmaniasis **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, vol. 31, p. 139-142, 1998.

COUTINHO, S. G.; OLIVEIRA, M. P.; DA CRUZ, A. M.; DE LUCA, P. M.; MENDONÇA, S. C.; BERTHO, A. L.; SOONG, L.; MCMAHON-PRATT, D. T-cell responsiveness of American cutaneous leishmaniasis patients to purified *Leishmania pifanoi* amastigote antigens and *Leishmania braziliensis* promastigote antigens: immunologic patterns associated with cure. **Experimental Parasitology**, vol. 84, n. 2, p. 144-155, 1996.

CURWEN, R. S. & WILSON, R. A. Invasion of skin by schistosome cercariae: some neglected facts. **Trends Parasitology**, vol. 19, n.2, p. 63-66, 2003.

D'ÁVILA, S. C. G. P.; SILVA, J.; MEDOLA, B. O.; SHIBUKAWA, R. H. Estudo retrospectivo dos casos de leishmaniose tegumentar americana diagnosticada no laboratório de patologia do Hospital de Base da FAMERP nos anos de 1995-2000, com enfoque clínico e anatomopatológico. **Arquivos de Ciências da Saúde**, vol. 11, n. 2, p. 2-5, 2004.

DA SILVA, P. L. N.; VERSIANI, C. M. C.; CHAGAS, R. B.; DA ROCHA, R. G., MAJUSTE, R.; DA SILVA, J. S. Estudo da leishmaniose tegumentar americana na cidade de Montes Claros/MG: aspectos epidemiológico, clínico e terapêutico. **Journal of the Health Sciences Institute**, vol. 32, n. 1, p. 38-42, 2014.

DA CRUZ, A. M.; BITTAR, R.; MATTOS, M.; OLIVEIRA-NETO, M. P.; NOGUEIRA, R.; PINHO-RIBEIRO, V.; AZEREDO-COUTINHO, R. B.; COUTINHO, S. G. T-cell mediated immune responses in patients with cutaneous or mucosal leishmaniasis: long-term evaluation after therapy. **Clinical and Vaccine Immunology**, vol. 9, n. 2, p. 251-256, 2002.

DAMIAN, R. T. The exploitation of host immune responses by parasites. **The Journal of Parasitology**, vol. 73, p. 1-13, 1987.

DE JESUS, A. R.; SILVA, A.; SANTANA, L. B.; MAGALHÃES, A.; DE JESUS, A. A.; DE ALMEIDA, R. P.; RÊGO, M. A.; BURATTINI, M. N.; PEARCE, E. J.; CARVALHO, E. M. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. **The Journal of Infectious Disease**, vol. 185, p. 98–105, 2002.

DOLABELLA, S. S.; COELHO, P. M. Z.; BORÇARI, I. T.; MELLO, N. A. S. T.; ANDRADE, Z. D. A.; SILVA, E. F. Morbidity due to *Schistosoma mansoni*-*Entamoeba histolytica* coinfection in hamsters (*Mesocricetus auratus*). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 40, n. 2, p. 170-174, 2007.

DUNNE, D. W. & PEARCE, E. J. Immunology of hepatosplenic schistosomiasis mansoni: a human perspective. *Microbes and Infection*, vol. 1, p. 533-560, 1999.

ELMAHALLAWY, E. K.; SAMPEDRO MARTINEZ, A.; RODRIGUEZ-GRANGER, J.; HOYOS-MALLECOT, Y.; AGIL, A.; NAVARRO MARI, J. M.; GUTIERREZ FERNANDEZ, J. Diagnosis of leishmaniasis. **Journal of Infection in Developing Countries**, vol. 8, n. 8, p. 961-972, 2014.

ELSE, K. J. & FINKELMAN, F. D. Intestinal nematode parasites, cytokines and effector mechanisms. **International Journal for Parasitology**, vol. 28, p. 1145–58, 1998.

ENK, M. J.; LIMA, A. C. L.; BARROS, H. D. S.; MASSARA, C. L.; COELHO, P. M. Z.; SCHALL, V. T. Factors related to transmission of and infection with *Schistosoma mansoni* in a village in the South-eastern Region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 105, p. 570-577, 2010.

FALCÃO, P. L.; CORREA-OLIVEIRA, R.; FRAGA, L. A.; TAVANI, A. PROUDFFOT, A. E. I.; WELLS, T. N. C.; WILLIAMS, T. J.; JOSE, P. J.; TEIXEIRA, M. M. Plasma concentrations and role of macrophage inflammatory protein-1alpha during chronic *Schistosoma mansoni* infection in humans. **The Journal of infectious diseases**, vol. 186, p. 1696-1700, 2002.

FARINAZZO, R. J. M.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; LOPES, F.; JÚNIOR, A. N. R.; QUINTAS, L. E. M.; CORRÊA, A. D. Bases patológicas da esquistossomose mansoni. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, vol. 71, p. 107–110, 1997.

FINKELMAN, F. D.; SHEA-DONOHUE, T.; GOLDHILL, J.; SULLIVAN, C. A.; MORRIS, S. C.; MADDEN, K. B.; URBAN JR, J. F. Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. **Annual Review of Immunology**, vol. 15, n. 1, p. 505-533, 1997.

GAUSE, W. C.; WYNN, T. A.; ALLEN, J. E. Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths. **Nature Reviews Immunology**, vol. 13, n.8, p. 607–614, 2013.

GAZZINELLI, A.; BETHONY, J.; LOVERDE, P.; CORREA-OLIVEIRA, R.; KLOOS, H. Exposure to *Schistosoma mansoni* infection in a rural area of Brazil I: water contact. **Tropical Medicine and International Health**, vol. 6, n. 2, p. 126-135, 2001.

GENTIL, K.; HOERAUF, A.; LAYLAND, L. **Eosinophil-mediated responses toward helminths**. Eosinophils in health and disease. New York: Elsevier, p. 303-312, 2013.

GBD (Global Burden of Disease). Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, vol. 388, p. 1459-1544, 2016.

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

GRAHAM, A. L. When T-helper cells don't help: immunopathology during concomitant infection. **The Quarterly Review of Biology**, vol. 77, n. 4, p. 409-434, 2002.

GREEN, S. J.; MELTZER, M. S.; HIBBS, J. B. JR.; NACY, C. A. Activated macrophages destroy intracellular *Leishmania major* amastigotes by an L-arginine-dependent killing mechanism. **Journal of Immunology**, vol. 144, n. 1, p. 278-283, 1990.

GRENFELL, R. F. Q.; MARTINS, W.; ENK, M.; ALMEIDA, Á.; SIQUEIRA, L.; SILVA-MORAES, V.; OLIVEIRA, E.; CARNEIRO, N. F. F.; COELHO, P. M. Z. *Schistosoma mansoni* in a low-prevalence area in Brazil: the importance of additional methods for the diagnosis of hard-to-detect individual carriers by low-cost immunological assays. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 108, n. 3, p. 328-334, 2013.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious Diseases Clinics of North American**, vol. 26, n. 9541, p. 383-397, 2012.

GRYSEELS, B.; POLMAN, K.; CLERINX, J.; KESTENS. Human schistosomiasis. **Lancet**, vol. 368, p. 1106-18, 2006.

GRZYCH, J. M.; PEARCE, E.; CHEEVER, A.; CAULADA, Z. A.; CASPAR, P.; HEINY, S.; LEWIS, F.; SHER, A. Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine schistosomiasis mansoni. **The Journal of Immunology**, vol. 146, n. 4, p. 1322-1327, 1991.

GUERRA, J. A. O.; RIBEIRO, J. A. S.; COELHO, L. I. A. R. C.; BARBOSA, M. G. V.; PAES, M. G. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, vol. 22, n. 11, p. 2319-2327, 2006.

GUERRA, J. A.; PRESTES, S. R.; SILVEIRA, H.; COELHO, L. I.; GAMA, P.; MOURA, A.; AMATO, V.; BARBOSA, M. D.; FERREIRA, L. C. Mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian Amazon. **Plos Neglected Tropical Diseases**, vol. 5, n. 3, p. e980, 2011.

GUIMARÃES, I. C. S.; TAVARES-NETO, J. Transmissão urbana de esquistossomose em crianças de um bairro de Salvador, Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 39, p. 451-455, 2006.

GUIMARÃES, M. D. C.; LIMA E COSTA, M. F. F.; LIMA, L. B.; MOREIRA, M. A. Clinical epidemiological study of schistosomiasis mansoni in schoolchildren of Ilha, Arcos District, Minas Gerais, Brazil, 1983. **Revista de Saúde Pública**, vol. 19, p. 8-17, 1985.

HAMS, E.; AVIELLO, G.; FALLON, P. G. The *Schistosoma* granuloma: friend or foe? **Frontiers in Immunology**, vol. 4, n. 89, p. 1-8, 2013.

HAQUE, R. Human intestinal parasites. **Journal of Health, Population and Nutrition**, vol. 25, p. 387-391, 2007.

HARTGERS, F. C.; YAZDANBAKHS, M. Co-infection of helminths and malaria: modulation of the immune responses to malaria. **Parasite Immunology**, vol. 28, p. 497-506, 2006.

HELMY, A. H.; ABDEL-HADY, A. A.; EL-SHANAWANY, F.; HAMMAM, O.; ABDEL-HADY, A. The pharmacological approach to reserve portal hypertension and hepatic schistosomal fibrosis in Egypt, control experimental study. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, vol. 35, n. 3, p. 731-750, 2005.

HESSE, M.; PICCIRILLO, C. A.; BELKAID, Y.; PRUFER, J.; MENTINK-KANE, M.; LEUSINK, M.; CHEEVER, A. W.; SHEVACH, E. M.; WYNN, T. A. The pathogenesis of schistosomiasis is controlled by cooperating IL-10- producing innate effector and regulatory T cells. **The Journal of Immunology**, vol. 172, p. 3157-3166, 2004.

HIATT, R. A.; OTTESEN, E. A.; SOTOMAYOR, Z. R.; LAWLEY, T. J. Serial observations of circulating immune complexes in patients with acute schistosomiasis. **The Journal of Infectious Diseases**, vol. 142, p. 665-670, 1980.

HOFFMAN, W. A.; PONS, J. A.; JANER, J. L. The Sedimentation-Concentration Method In Schistosomiasis mansoni. **Puerto Rico Journal of Public Health and Tropical Medicine**, vol. 9, n. 3, p. 283-291, 1934.

HOFFMANN, K. F.; CHEEVER, A. W.; WYNN, T. A. IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal immunopathology in murine schistosomiasis. **Journal of Immunology**, vol. 164, p. 6406-6416, 2000.

JARNE, P.; POINTIER, J.P.; DAVID, P. **Biosystematics of *Biomphalaria* spp. with an Emphasis on *Biomphalaria glabrata***. p. 1-32. In: TOLEDO, R.; FRIED, B. *Biomphalaria* Snails and Larval Trematodes. Springer 2011. 141p.

JENKINS-HOLICK, D. S. & KAUL, T. L. Schistosomiasis. **Urologic Nursing Journal**, vol. 33, n. 4, p. 163-170, 2013.

- KABATEREINE, N. B.; BROOKER, S.; TUKAHEBWA, E. M.; KAZIBWE, F.; ONAPA, A. W. Epidemiology and geography of *Schistosoma mansoni* in Uganda: implications for planning control. **Tropical Medicine and International Health**, vol. 9, n.3, p. 372-80, 2004.
- KABATEREINE, N. B.; VENNERVALD, B. J.; OUMA, J. H.; KEMIJUMBI, J.; BUTTERWORTH, A. E.; DUNNE, D. W.; FULFORD, A. J. Adult Resistance to *Schistosomiasis mansoni*: Age-Dependence to Reinfection Remains Constant in Communities with Diverse Exposure Patterns. **Parasitology**, vol. 118, p. 101–5, 1999.
- KARIUKI, H.C.; MBUGUA, G.; MAGAK, P.; BAILEY, J. A.; MUCHIRI, E. M.; THIONGO, F. W.; KING, C. H.; BUTTERWORTH, A. E.; OUMA, J. H.; BLANTON, R. E. Prevalence and familial aggregation of schistosome liver morbidity in Kenya: evaluation by new ultrasound criteria. **The Journal of Infectious Diseases**, vol. 183, n.6, p. 960-966, 2001.
- KATO, K. & MIURA, M. Comparative examinations. **Japanese Journal of Parasitology**, vol. 3, p. 5, 1954.
- KATZ, N. & ALMEIDA, K. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. **Ciência e Cultura**, vol.55, n.1, p. 38-43, 2003.
- KATZ, N. & PEIXOTO, S.V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 33, n. 3, p. 303-308, 2000.
- KATZ, N. & ROCHA, R. S. **Esquistosomiasis**. In: Parasitologia Clínica. Santiago: A. Atias. p. 319-330, 1991.
- KATZ, N.; CHAVES, A.; PELLEGRINO, J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, vol. 14, n. 6, p. 397-400, 1972.
- KEDZIERSKI, L. Leishmaniasis Vaccine: Where are We Today? **Journal of Global Infectious Diseases**, vol. 2, n. 2, p. 135-146, 2010.
- KIM, C. H.; ROTT, L.; KUNKEL, E. J.; GENOVESE, M. C.; ANDREW, D. P.; WU, L.; BUTCHER, E. C. Rules of chemokine receptor association with T cell polarization in vivo. **The Journal of Clinical Investigation**, vol. 108, p. 1331-1339, 2001.
- KIMURA, A. & KISHIMOTO, T. Th17 cells in inflammation. **International Immunopharmacology**, vol. 11, p. 319-322, 2011.
- KING, C. H. & BERTSCH, D. Meta-analysis of urine heme dipstick diagnosis of *Schistosoma haematobium* infection, including low-prevalence and previously-treated populations. **Plos Neglected Tropical Diseases**, vol. 7, n. 9, p. e2431, 2013.
- KLOOS, H.; CORREA-OLIVEIRA, R.; DOS REIS, D. C.; RODRIGUES, E. W.; MONTEIRO, L. A.; GAZZINELLI, A. The role of population movement in the epidemiology and control of schistosomiasis in Brazil: a preliminary typology of population movement. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol.105, n. 4, p. 578-586, 2010.

KLOOS, H.; CORREA-OLIVEIRA, R.; QUITES, H. F.; SOUZA, M. C.; GAZZINELLI, A. Socioeconomic studies of schistosomiasis in Brazil: a review. **Acta Tropica**, vol. 108, n. 2-3, p. 194-201, 2008.

KLOETZEL, K.; FALEIROS, J., MENDES, S. R.; STANLEY, C. T.; ARIAS, H. S. Concomitant infection of albino mice by *Trypanosoma cruzi* and *Schistosoma mansoni* parasitological parameters. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 67, n. 5, p. 652-658, 1971.

KOCYIGIT, A.; GUR, S.; GUREL, M. S.; BULUT, V.; ULUKANLIGIL, M. Antimonial therapy induces circulating proinflammatory cytokines in patients with cutaneous leishmaniasis. **Infection and Immunity**, vol. 70, n. 12, p. 6589-6591, 2002.

KROPF, P.; FUENTES, J. M.; FAHNRICH, E.; ARPA, L.; HERATH, S.; WEBER, V.; SOLER, G.; CELADA, A.; MODOLELL, M.; MÜLLER, I. Arginase and polyamine synthesis are key factors in the regulation of experimental leishmaniasis in vivo. **The FASEB Journal**, vol. 19, n. 8, 1000–1002, 2005.

KURE, A.; MEKONNEN, Z.; DANA, D.; BAJIRO, M.; AYANA, M.; VERCRUYSSSE, J.; LEVECKE, B. Comparison of individual and pooled stool samples for the assessment of intensity of *Schistosoma mansoni* and soil-transmitted helminth infections using the Kato-Katz technique. **Parasites & Vectors**, vol. 8, n. 1, p. 1, 2015.

LA FLAMME, A. C.; SCOTT, P.; PEARCE, E. Schistosomiasis delays lesion resolution during *Leishmania major* infection by impairing parasite killing by macrophages. **Parasite Immunology**, vol. 24, p. 339–345, 2002.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. **Evolution, classification and geographical distribution**. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. (eds.). *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, vol. 1, p. 1-120, 1987.

LAMBERTUCCI, J. R.; COTA, G. F.; PINTO-SILVA, R. A.; SERUFO, J. C.; GERSPACHER-LARA, R.; DRUMMOND, S. C.; ANTUNES, C. M.; NOBRE, V.; RAYES, A. Hepatosplenic schistosomiasis in field-based studies: a combined clinical and sonographic definition. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 96, p. 147–150, 2001.

LAMBERTUCCI, J. R.; SERUFO, J. C.; GERSPACHER-LARA, R.; RAYES, A. A. M.; TEIXEIRA, R.; NOBRE, V.; ANTUNES, C. M. *Schistosoma mansoni*: assessment of morbidity before and after control. **Acta Tropica**, vol. 77, p. 101-109, 2000.

LAMBERTUCCI, J. R.; SILVA, L. C.; ANTUNES, C. M. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index and blood platelet count are good markers for fibrosis evaluation in schistosomiasis mansoni. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 40, n. 5, p. 599, 2007.

LATIF, B.; HEO, C. C.; RAZUIN, R.; SHAMALAA, D. V.; TAPPE, D. Autochthonous human schistosomiasis, Malaysia. **Emerging Infectious Diseases Journal**, vol. 19, n. 8, p. 1340-1341, 2013.

LENZI, H. L.; JURBERG, A. D.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, J. A. **Migração e Desenvolvimento de *Schistosoma mansoni* no hospedeiro definitivo**. In: Carvalho OS, COELHO, P. M. Z. & LENZI HL. *Schistosoma mansoni* & Esquistossomose. Uma visão Multidisciplinar. 1a edição. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008.

LENZI, H. L.; KIMMEL, E.; SCHECHTMAN, H.; PELAJO-MACHADO, M.; ROMANHA, W. S.; PACHECO, R. G.; RONALDO, G.; MARIANO, M.; LENZI, J. A. Histoarchitecture of schistosomal granuloma development and involution: morphogenetic and biomechanical approaches. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 93, suppl. I, p. 141- 151, 1998.

LENZI, H. L.; LENZI, J. A.; SOBRAL, A. C. Eosinophils favor the passage of eggs to the intestinal lumen in schistosomiasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, vol. 20, n. 3-4, p. 433-435, 1987.

LEVINE, N. D.; CORLISS, J. O.; COX, F. E.; DEROUX, G.; GRAIN, J.; HONIGBERG, B. M.; LEEDALE, G. F.; LOEBLICH AR 3rd, LOM, J.; LYNN, D.; MERINFELD, E. G.; PAGE, F. C.; POLJANSKY, G.; SPRAGUE, V.; VAVRA, J.; WALLACE, F. G.; A newly revised classification of the Protozoa. **The Journal of Protozoology**, vol. 27, n. 1, p. 37-58, 1980.

LIEW, F. Y.; MILLOTT, S.; PARKINSON, C.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. Macrophage killing of *Leishmania* parasite in vivo is mediated by nitric oxide from L-arginine. **Journal of Immunology**, vol. 144, n. 12, p. 4794-4797, 1990.

LIMA FILHO, J. H. C.; STEINDEL, M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose cutânea no Estado de Santa Catarina. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. vol. 27, n. 1- 4, p. 25-31, 1998.

LIPOLDOVÁ, M. & DEMANT, P. Genetic susceptibility to infectious disease: lessons from mouse models of leishmaniasis. **Nature Reviews Genetics**, vol. 7, p. 294-305, 2006.

LOUREIRO, S. A questão do social na epidemiologia e controle da esquistossomose mansônica. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 84, supl.1, p. 124-133, 1989.

MACHADO, M.; ROSA, A. C. F.; CERRI, G. G. Doenças hepáticas difusas, hipertensão portal e transplante de fígado. In: CERRI, G. G.; OLIVEIRA, I. R. S. Ultra-sonografia abdominal. São Paulo: Revinter, p. 56-124, 2002.

MACHADO, R. E.; SANTOS, D. S.; COSTA-CRUZ, J. M. Enteroparasites and commensals among children in four peripheral districts of Uberlândia, State of Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 41, p. 581-585, 2008.

MAGALHÃES, S. C. M.; DA MOURA, K. V. R. A expansão da leishmaniose tegumentar americana no município de Montes Claros-Minas Gerais. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, vol. 11, n. 21, p. 80-92, 2015.

MAIA, J. A.; DE ALCÂNTARA MENEZES, F.; DE LIMA SILVA, R.; DA SILVA, P. J. C. B. Características sociodemográficas de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana. **Revista Enfermagem Contemporânea**, vol. 6, n. 2, p. 114-121, 2017.

- MAIZELS, R. M. & YAZDANBAKHS, M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. **Nature Reviews. Immunology**, vol. 3, n. 9, p. 733–743, 2003.
- MAKINO, Y.; COOK, D. N.; SMITHIES, O.; HWANG, O. Y.; NEILSON, E. G.; TURKA, L. A.; SATO, H.; WELLS, A. D.; DANOFF, T. M. Impaired T cell function in RANTES-deficient mice. **Journal of Clinical Immunology**, vol. 102, p. 302–309, 2002.
- MALEK, E. A. Snail Hosts of Schistosomiasis and other Snail Transmitted Diseases in Tropical América. In: BARBOSA, F. S. **Tópicos de Malacologia Médica** – Rio de Janeiro: FIOCRUZ, p. 300 – 310, 1985.
- MARSHALL, A. J.; BRUNET, L. R.; VAN GESSEL, Y.; ALCARAZ, A.; BLISS, S. K.; PEARCE, E. J.; DENKERS, E. Y. *Toxoplasma gondii* and *Schistosoma mansoni* synergize to promote hepatocyte dysfunction associated with high levels of plasma TNF- α and early death in C57BL/6 mice. **The Journal of Immunology**, vol. 163, p. 2089–2097, 1999.
- MCCREESH, N.; NIKULIN, G.; BOOTH, M. Predicting the effects of climate change on *Schistosoma mansoni* transmission in eastern Africa. **Parasites & vectors**, vol. 8, n. 4, p. 1-9, 2015.
- MEDEIROS, M Jr.; FIGUEIREDO, J. P.; ALMEIDA, M. C.; MATOS, M. A.; ARAÚJO, M.; CRUZ, A. A.; ATTA, A. M.; REGO, M. A.; DE JESUS, A. R.; TAKETOMI, E. A.; CARVALHO, E. M. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, vol. 111, p. 947–951, 2003.
- MEDEIROS, M. J. R.; ALMEIDA, M. C.; FIGUEIREDO, J. P.; ATTA, A. M.; MENDES, C. M.; ARAÚJO, M. I.; TAKETOMI, E. A.; TERRA, S. A.; SILVA, DA; CARVALHO, E. M. Low frequency of positive skin tests in asthmatic patients infected with *Schistosoma mansoni* exposed to high levels of mite allergens. **Pediatric Allergy and Immunology**, vol. 15, p. 142–7, 2004.
- MENDES, G. S. **Esquistossomose mansônica**. In: DANI, R. & GALVÃO, J. A. *Terapêutica em gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.486-488, 2005.
- MODENA, C. M.; LIMA, W. S.; COELHO, P. M. Wild and domesticated animals as reservoirs of schistosomiasis mansoni in Brazil. **Acta Tropica**, vol. 108, n. 2-3, p. 242–244, 2008.
- MONTEIRO, W. M.; NEITZKE, H. C.; LONARDONI, M. V. C.; SILVEIRA, T. G. V.; FERREIRA, M. E. M. C. & TEODORO, U. Distribuição geográfica e características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em áreas de colonização antiga do Estado do Paraná, Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 24, n. 6, p. 1291-1303, 2008.
- MOUGNEAU, E.; BIHL, F.; GLAICHENHAUS, N. Cell biology and immunology of *Leishmania*. **Immunological Reviews**, vol. 240, p. 286–296, 2011.

MOURA, E.C.; SANTOS, C. R. D.; PROENÇA, D. M.; FARSONI, E.; SILVEIRA, M. E. N.; GARCIA, M. C.; OLIVEIRA, M. C. D. Caracterização da anemia ferropriva numa Unidade de Atenção Primária a Saúde. **Revista de Nutrição da PUCCAMP**, vol. 3, n.1, p.9-20, 1990.

MOZA, P. G.; PIERI, O. S.; BARBOSA, C. S.; REY, L. Fatores sócio-demográficos e comportamentais relacionados à esquistossomose em uma agrovila da zona canavieira de Pernambuco, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 14, n. 1, p. 107-115, 1998.

MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I. & PAULA-COELHO, V. N. Meglumine antimonate directly increases phagocytosis, superoxide anion and TNF- α production, but only via TNF- α it indirectly increases nitric oxide production by phagocytes of healthy individuals, in vitro. **International Immunopharmacology**, vol. 8, p. 1633-1638, 2008.

NEGRÃO-CORRÊA, D.; FITTIPALDI, J. F.; LAMBERTUCCI, J. R.; TEIXEIRA, M. M.; DE FIGUEIREDO ANTUNES, C. M.; CARNEIRO, M. Association of *Schistosoma mansoni*-specific IgG and IgE antibody production and clinical schistosomiasis status in a rural area of Minas Gerais, Brazil. **Plos One**, vol. 9, n. 2, p. e88042, 2014.

NELSON, G. S. Schistosome infections as zoonoses in Africa. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 54, p. 301 – 324, 1960.

NERES, R. C. B.; ARAÚJO, E. M.; ROCHA, W. J. F. S.; LACERDA, R. S. Caracterização epidemiológica dos casos de esquistossomose no município de Feira de Santana, Bahia - 2003-2006. **Revista Baiana de Saúde Pública**, vol. 35, supl 1, p. 28-35, 2011.

NEVES, D. P. MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia Humana**. 13^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016. 616 p.

NUNES, F. C.; COSTA, M. C. E.; FILHOTE, M. I. F.; SHARAPINN, M. Perfil Epidemiológico da Esquistossomose mansoni no Bairro Alto da Boa Vista, Rio de Janeiro. **Caderno de Saúde Coletiva**, vol. 13, n. 3, p. 606-16, 2005.

NYLÉN, S. & EIDSMO, L. Tissue damage and immunity in cutaneous leishmaniasis. **Parasite Immunology**, vol. 34, n. 12, p. 551–61, 2012.

O'NEAL, S. E.; GUIMARÃES, L. H.; MACHADO, P. R.; ALCÂNTARA, L.; MORGAN, D. J.; PASSOS, S.; GLESBY, M. J.; CARVALHO, E. M. Influence of helminth infections on the clinical course of and immune response to *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, vol. 195, p. 142–148, 2007.

OLIVEIRA, R., LIMA, J.; TEIXEIRA, M. M.; LAMBERTUCCI, J. R.; DE FIGUEIREDO ANTUNES, C. M.; CARNEIRO, M.; NEGRÃO-CORRÊA, D. Plasma levels of innate immune mediators are associated with liver fibrosis in low parasite burden *Schistosoma mansoni*-infected individuals. **Scandinavian Journal of Immunology**, 2018.

OLSEN, A.; MAGNUSSEN, P.; OUMA, J. H.; ANDREASSEN, J.; FRIIS, H. The contribution of hookworm and other parasitic infections to haemoglobin and iron status among children and adults in western Kenya. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 92, p. 643-649, 1998.

OSADA, Y. & KANAZAWA, T. Schistosome: its benefit and harm in patients suffering from concomitant diseases. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, vol. 2011, Article ID 264173, 2011.

PALMEIRA, D. C. C.; CARVALHO, A.G. de; RODRIGUES, K.; COUTO, J. L.A. Prevalência da infecção pelo *Schistosoma mansoni* em dois municípios do Estado de Alagoas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 43, n.3, p.313-317, 2010.

PARAENSE, W. L. **Fauna planorbídica do Brasil**. In: LACAZ, C. da S.; BARUZZI, R.G; SIQUEIRA, W, editors. Introdução à geografia médica do Brasil. São Paulo: Edgar Blucher e Universidade de São Paulo, p. 213-239, 1972.

PARAENSE, W. L. Planorbidae, Lymnaeidae and Physidae of Ecuador (Mollusca: Basommatophora). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 99, n. 4, p. 357-362, 2004.

PARANAGUÁ-VEZOZZO, D. C. & CERRI, G. G. Duplex hemodynamic evaluation of hepatosplenic mansoni schistosomiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 87, p. 149-151, 1992.

PASPARAKIS, M.; HAASE, I.; NESTLE, F. O. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, vol. 14, n. 5, p. 289– 301, 2014.

PEARCE, E. J. & MACDONALD, A. S. The immunobiology of schistosomiasis. **Nature Reviews Immunology**, vol. 2, p. 499-511, 2002.

PEARCE, E. J.; KANE, C. M.; SUN, J.; TAYLOR, J. J.; MCKEE, A. S.; CERVI, L. Th2 response polarization during infection with the helminth parasite *Schistosoma mansoni*. **Immunological Reviews**, vol. 201, p. 117-126, 2004.

PEARCE, E. J; CASPAR, P.; GRZYCH, J. M.; LEWIS, F. A.; SHER, A. Downregulation of Th1 Cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. **The Journal of Experimental Medicine**, vol. 173, p. 159-166, 1991.

PETERS, N. C. & SACKS, D. L. The impact of vector-mediated neutrophil recruitment on cutaneous leishmaniasis. **Cellular Microbiology**, vol. 11, p. 1290–1296, 2009.

PETERS, N. C.; EGEN, J. G.; SECUNDINO, N.; DEBRABANT, A.; KIMBLIN, N.; KAMHAWI, S.; LAWYER, P.; FAY, M. P.; GERMAIN, R. N.; SACKS, D. In vivo imaging reveals an essential role for neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. **Science**, vol. 321, p. 970–974, 2008.

REIS, L. D. C.; BRITO, M. E. F. D.; SOUZA, M. D. A.; PEREIRA, V. R. A. Mecanismos imunológicos na resposta celular e humoral na leishmaniose tegumentar americana. **Revista de Patologia Tropical**, vol. 35, n. 2, p. 103-115, 2006.

REIS, L. de C. Caracterização da resposta imune celular em portadores de leishmaniose tegumentar americana antes e após tratamento quimioterápico. **Revista de Patologia Tropical**, vol. 36, n. 3, p. 273-274, 2008.

- REITHINGER, R.; DUJARDIN, J. C.; LOUZIR, H.; PIRMEZ, C.; ALEXANDER, B.; BROOKER, S. Cutaneous Leishmaniasis. **The Lancet Infectious Diseases**, vol. 7, p. 581-96, 2007.
- REVEIZ, L.; MAIA-ELKHOURY, A. N.; NICHOLLS, R. S.; ROMERO, G. A.; YADON, Z. E. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: a systematic Review Update. **Plos One**, vol. 8, n. 4, p. e61843, 2013.
- RIBAS-SILVA, R. & ALVES, P. F. R. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana na região Centro Ocidental do Paraná. **SaBios- Revista de Saúde e Biologia**, vol. 8, n. 1, p. 77-84, 2013.
- RIBEIRO-GOMES, F. L.; PETERS, N. C.; DEBRABANT, A.; SACKS, D. L. Efficient capture of infected neutrophils by dendritic cells in the skin inhibits the early anti-leishmania response. **Plos Pathogens**, vol. 8, p. e1002536, 2012.
- RICHTER, J. Evolution of schistosomiasis-induced pathology after therapy and interruption of exposure to schistosomes: a review of ultrasonographic studies. **Acta Tropica**, vol. 77, p. 111-131, 2000.
- RICHTER, J.; DOMINGUES, A. L. C.; BARATA, C. H.; PRATA, A. R.; LAMBERTUCCI, J. R. Report of the Second Satellite Symposium on Ultrasound in Schistosomiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 96, p. 151-156, 2001.
- RICHTER, J.; HATZ, C.; CAMPAGNE, G.; BERQUIST, N. R.; JENKINS, J. M. Ultrasound in schistosomiasis. **A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity**. Second International Workshop, Niamey, Niger, October 22–26, 1996.
- RITTER, U.; MEISSNER, A.; SCHEIDIG, C.; KORNER, H. CD8 alpha- and Langerin-negative dendritic cells, but not Langerhans cells, act as principal antigen-presenting cells in leishmaniasis. **European Journal of Immunology**, vol. 34, 1542–1550, 2004.
- RITTER, U.; MOLL, H.; LASKAY, T.; BROCKER, E.; VELAZCO, O.; BECKER, I.; GILLITZER, R. Differential expression of chemokines in patients with localized and diffuse cutaneous American leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, vol. 173, p. 699-709, 1996.
- RODRIGUEZ, V.; CENTENO, M.; ULRICH, M. The IgG isotypes of specific antibodies in patients with American cutaneous leishmaniasis; relationship to the cell-mediated immune response. **Parasite Immunology**, vol. 18, n. 7, p. 341-345, 1996.
- ROGERS, K. A.; DEKREY, G. K.; MBOW, M. L.; GILLESPIE, R. D.; BRODSKYN, C. I.; TITUS, R. G. Type 1 and type 2 responses to *Leishmania major*. **FEMS Microbiology Letters**, vol. 209, n. 1, p. 1-7, 2002.
- ROLLEMBERG, C.V. V.; SANTOS, C. M. B.; SILVA, M. M. B. L.; SOUZA, A. M. B.; SILVA, A. M.; ALMEIDA, J. A. P.; ALMEIDA, R. P.; RIBEIRO-JESUS, A. Aspectos epidemiológicos e distribuição geográfica da esquistossomose e geo-helminthos, no Estado de

Sergipe, de acordo com os dados do Programa de Controle da Esquistossomose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 44, n. 1, p. 91-96, 2011.

ROLLINSON, D. & SIMPSON, A. **The Biology of Schistosomes** - From genes to Latrines. London: Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publication, 1987.

SACKS, D. & NOBEN-TRAUTH, N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. **Nature Reviews Immunology**, vol. 2, n. 11, p. 845-58, 2002.

SALIH, S. Y.; MARSHAL, T. F.; RADALOWICZ, A. Morbidity in relation to the clinical forms and intensity of infection in *Schistosoma mansoni* infections in the Sudan. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, vol. 73, p. 439-449, 1979.

SANTIAGO, H. C.; OLIVEIRA, C. F.; SANTIAGO, L.; FERRAZ, F. O.; DE SOUZA, D. da G.; DE-FREITAS, L. A. R.; AFONSO, L. C. C.; TEIXEIRA, M. M.; GAZZINELLI, R. T.; VIEIRA, L. Q. Involvement of the chemokine RANTES (CCL5) in resistance to experimental infection with *Leishmania major*. **Infection and Immunity**, vol. 72, n. 8, p. 4918-4923, 2004.

SAUGAR, J. M.; MERINO, F. J.; MARTÍN-RABADÁN, P.; FERNÁNDEZ-SOTO, P.; ORTEGA, S.; GÁRATE, T. Application of real-time PCR for the detection of *Strongyloides* spp. in clinical samples in a reference center in Spain. **Acta Tropica**, vol. 142, p. 20-25, 2015.

SAVOIA, D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 6, p. 588-596, 2015.

SCHALL, V.; MASSARA, C. L.; ENK, M. J.; BARROS, H. S.; MIRANDA, E. S. **Os caminhos da esquistossomose dentro do nosso corpo**. Série Esquistossomose nº 8 Parte 1. Belo Horizonte: FIOCRUZ/Instituto René Rachou, 2007.

SCHUSTER, H. & CHIODINI, P. L. Parasitic infections of intestine. **Current Opinion in Infectious Diseases**, vol. 14, p. 587-591, 2001.

SCOTT, J. T.; DIAKHATE, M.; VERECKEN, K.; FALL, A.; DIOP, M.; LY, A.; DE CLERCQ, D.; DE VLAS, S. J.; BERKVENS, D.; KESTENS, L.; GRYSSELS, B. Human water contacts patterns in *Schistosoma mansoni* epidemic foci in northern Senegal change according to age, sex and place of residence, but are not related to intensity of infection. **Tropical Medicine and International Health**, vol. 8, n. 2, p. 100-108, 2003.

SCOTT, P. & NOVAIS, F. O. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. **Nature Reviews Immunology**, vol. 16, n. 9, p. 581-92 2016.

SEDER, R. A.; DARRAH, P. A.; ROEDERER, M. T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. **Nature Reviews Immunology**, vol. 8, n. 4, p. 247-58, 2008.

SHAINHEIT, M. G.; SARACENO, R.; BAZZONE, L. E.; RUTITZKY, L. I.; STADECKER, M. J. Disruption of interleukin-27 signaling results in impaired gamma interferon production but does not significantly affect immunopathology in murine schistosome infection. **Infection and Immunity**, vol. 75, n. 6, p. 3169-3177, 2007.

SHAW, J. J. Taxonomy of the genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 89, n. 3, p. 471-478, 1994.

SILVA, N. S. & MUNIZ, V. D. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana no Estado do Acre, Amazônia brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 25, n. 6, p. 1325-1336, 2009.

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; CASTRO GOMES, C. M.; LAURENTI, M. D.; CORBETT, C. E. P. Immunopathogenic competences of *Leishmania (V.) brasiliensis* and *L. (L.) amazonensis* in American cutaneous leishmaniasis. **Parasite Immunology**, vol. 31, p. 423-431, 2009.

SIQUEIRA-BATISTA, R. RAMOS JÚNIOR, A. N.; FARINAZZO, R. J. M. et al. O SOONG, L.; HENARD, C. A.; MELBY, P. C. Immunopathogenesis of non-healing American cutaneous leishmaniasis and progressive visceral leishmaniasis. **Seminars Immunopathology**, vol. 34, p. 735–751, 2012.

SOUSA-PEREIRA, S. R.; TEIXEIRA, A. L.; SILVA, L. C.; SOUZA, A. L.; ANTUNES, C. M.; TEIXEIRA, M. M.; LAMBERTUCCI, J. R. Serum and cerebral spinal fluid levels of chemokines and Th2 cytokines in *Schistosoma mansoni* myeloradiculopathy. **Parasite Immunology**, vol. 28, n. 9, p. 473-478, 2006.

SOUZA, A. L.; ROFFE, E.; PINHO, V.; SOUZA, D. G.; SILVA, A. F.; RUSSO, R. C.; GUABIRABA, R.; PEREIRA, C. A.; CARVALHO, F. M.; BARSANTE, M. M.; CORREA-OLIVEIRA, R.; FRAGA, L. A.; NEGRAO-CORREA, D.; TEIXEIRA, M. M. Potential role of the chemokine macrophage inflammatory protein 1alpha in human and experimental schistosomiasis. **Infection and Immunity**, vol. 73, p. 2515-2523, 2005.

SOUZA, C. P. F.; VITORINO, R. R.; COSTA, A. P.; FARIA-JUNIOR, F. C.; SANTANA, L. A.; GOMES, A. P. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, vol. 9, n. 4, p. 300-307, 2011.

SOUZA, M. A. DE; SILVA, A. G. DA; AFONSO-CARDOSO, S. R.; FAVORETO JUNIOR, S.; FERREIRA, M. S. Perfil de isotipos de imunoglobulinas e subclasses de IgG na leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 38, n. 2, p. 137-41, 2005.

SOUZA, M. R.; AGUIAR, L.A.; GOTO, J. M.; CARVENTE, C. T.; TOLEDO, C. F.; BORGES, D. R. Thrombopoietin serum levels do not correlate with thrombocytopenia in hepatic schistosomiasis. **Liver**, vol. 22, p. 127-129, 2002.

SOUZA, M. R.; TOLEDO, C. F.; BORGES, D. R. Thrombocytopenia as a predictor of portal hypertension in schistosomiasis. **Digestive Diseases and Sciences**, vol. 45, n. 10, p. 1964-1970, 2004.

STADECKER, M. J. & HERNANDEZ, H. J. The immune response and immunopathology in infection with *Schistosoma mansoni*: a key role of major egg antigen Sm-p40. **Parasite Immunology**, vol. 20, n. 5, p. 217-221, 1998.

STEINMANN, P.; KEISER, J.; BOS, R.; TANNER, M.; UTZINGER, J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **The Lancet Infectious Diseases**, vol. 6, n. 7, p. 411–25, 2006.

STENGER, S. & RÖLLINGHOFF, M. Role of cytokines in the innate immune response to intracellular pathogens. **Annals of the Rheumatic Diseases**, vol. 60, p. 43-46, 2001.

STOLF, H. O.; MARQUES, S. A.; MARQUES, M. E. A.; YOSHIDA, E. L. A.; DILTON, N. L. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Itaporanga, São Paulo (Brasil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, vol. 35, n. 5, p. 437-442, 1993.

STURROCK, R. F.; KARIUKI, H. C.; THIONGO, F. W.; GACHARE, J. W.; OMONDI, B. G.; OUMA, J. H. Schistosomiasis mansoni in Kenya: Relationship between infection and anaemia in schoolchildren at the community level. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 90, p. 48-54, 1996.

SUMMERS, R. W.; ELLIOTT, D. E.; QADIR, K.; URBAN, J. F. JR.; THOMPSON, R.; WEINSTOCK, J. V. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. **The American Journal of Gastroenterology**, vol. 98, p. 2034-2041, 2003.

SWARTZ, J. M.; DYER, K. D.; CHEEVER, A. W.; RAMALINGAM, T.; PESNICAK, L.; DOMACHOWSKE, J. B.; LEE, J. J.; LEE, N. A.; FOSTER, P. S.; WYNN, T. A.; ROSENBERG, H. F. *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil lineage-ablated mice. **Blood**, vol. 108, p. 2420-2427, 2006.

SYPEK, J. P.; CHUNG, C. L.; MAYOR, S. E.; SUBRAMANYAM, J. M.; GOLDMAN, S.; SIEBURTH, D. S.; WOLF, S. F.; SCHAUB, R. G. Resolution of cutaneous leishmaniasis: Interleukin 12 initiates a protective T helper type 1 immune response. **The Journal of Experimental Medicine**, vol. 177, p. 1797-1802, 1993.

TAVARES-NETO, J. & PRATA, A. A forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica, em relação à composição racial e o nível sócio-econômico, em Catolândia/BA. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 23, n. 1, p. 37-42, 1990.

TEIXEIRA, C. F.; NEUHAUSS, E.; BEN, R.; ROMANZINI, J.; GRAEFF-TEIXEIRA, C. Detection of *Schistosoma mansoni* eggs in feces through their interaction with paramagnetic beads in a magnetic field. **Plos Neglected Tropical Diseases**, vol. 1, n. 2, p. e73, 2007.

TEIXEIRA, D. E.; BENCHIMOL, M.; RODRIGUES, J. C.; CREPALDI, P. H.; PIMENTA, P. F.; DE SOUZA, W. The cell biology of *Leishmania*: how to teach using animations. **PLoS pathogens**, vol. 9, n. 10, p. e1003594, 2013.

TEIXEIRA, M. M.; WELLS, T. N.; LUKACS, N. W.; PROUDFOOT, A. E.; KUNKEL, S. L.; WILLIAMS, T. J.; HELLEWELL, P. G. Chemokine-induced eosinophil recruitment. Evidence of a role for endogenous eotaxin in an in vivo allergen model in mouse skin. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 100, p. 1657-1666, 1997.

THÉRON, A.; POINTIER, J. P.; MORAND, S.; IMBERT-ESTABLET, D.; BOREL, G. Long-term dynamics of natural populations of *Schistosoma mansoni* among *Rattus rattus* in patchy environment. **Parasitology**, vol. 104, p. 291-298, 1992.

VAN DER VLUGT, L. E. P. M.; LABUDA, L. A.; OZIR-FAZALALIKHAN, A.; LIEVERS, E.; GLOUDEMANS, A. K.; LIU, K-Y.; BARR, T. A.; SPARWASSER, T.; BOON, L.;

NGOA, U. A.; FEUGAP, E. N.; ADEGNKA, A. A.; KREMSNER, P. G.; GRAY, D.; YAZDANBAKHSH, M.; SMITS, H. H. Schistosomes induce regulatory features in human and mouse CD1d^{hi} B Cells: inhibition of allergic inflammation by IL-10 and regulatory T cells. **Plos One**, vol. 7, n. 2, p. e30883, 2012.

VAN DER WERF, M. J.; de VLAS, S. J.; BROOKER, S.; LOOMAN, C. W.; NAGELKERKE, N. J.; HABBEMA, J. D.; ENGELS, D. Habbema and Dirk Engels. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. **Acta Tropica**, vol. 89, n. 2-3, p. 125-139, 2003.

VAN, ZANDBERGEN, G.; KLINGER, M.; MUELLER, A.; DANNENBERG, S.; GEBERT, A.; SOLBACH, W.; LASKAY, T. Cutting edge: Neutrophil granulocyte serves as a vector for leishmania entry into macrophages. **Journal of Immunology**, vol. 173, n. 11, p. 6521-6525.

VON STEBUT, E.; EHRCHEN, J. M.; BELKAID, Y.; KOSTKA, S. L.; MÖLLE, K.; KNOP, J.; SUNDERKÖTTER, C.; UDEY, M. C. Interleukin 1 α promotes Th (1) differentiation and inhibits disease progression in *Leishmania major*-susceptible BALB/c mice. **The Journal of Experimental Medicine**, vol. 198, n. 2, p. 191-99, 2003.

WARREN, K. S. The secret of the immunopathogenesis of schistosomiasis: in vivo models. **Immunological Reviews**, vol. 61, p. 189-213, 1982.

WEBER, C.; WEBER, K. S.; KLIER, C.; GU, S.; WANK, R.; HORUK, R.; NELSON, P. J. Specialized roles of the chemokine receptors CCR1 and CCR5 in the recruitment of monocytes and T(H)1-like/CD45RO(+) T cells. **Blood**, vol. 97, p. 1144-1146, 2001.

WEERAKOON, K. G. A. D.; GOBERT, G. N.; CAI, P.; MCMANUS, D. P. Advances in the Diagnosis of Human Schistosomiasis. **Clinical microbiology reviews**, vol. 28, n. 4, p. 939-967, 2015.

WHITFIELD, P. J.; BARTLETT, A.; KHAMMO, N.; BRAIN, A. P.; BROWN, M. B.; MARRIOTT, C.; CLOTHIER, R. Delayed tail loss during the invasion of human skin by schistosome cercariae. **Parasitology**, vol. 126, p. 135-140, 2003.

WHO, World Health Organization (2016). **Leishmaniasis**. Disponível em <<http://www.who.int/leishmaniasis/en/>>. Acesso: Janeiro de 2018

WHO, World Health Organization. **Elimination of schistosomiasis from low-transmission areas: report of a WHO informal consultation**, Salvador, Bahia, Brazil, p. 18-19 August 2008, 2009.

WHO, World Health Organization. **Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control**. Geneva, 2001.

WHO, World Health Organization. **Investing to overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases**. Geneva, 2015. 191 p.

WHO, World Health Organization. Schistosomiasis: population requiring preventive chemotherapy and number of people treated in 2010. **Weekly Epidemiological Record**, vol. 87, p. 37-44, 2012.

WILSON, M. E.; JERONIMO, S. M.; PEARSON, R. D. Immunopathogenesis of infection with the visceralizing *Leishmania* species. **Microbial Pathogenesis**, vol.38, n.4, p.147-60, 2005.

WILSON, M. S.; MENTIK-KANE, M. M.; PESCE, J. T.; RAMALINGAN, T. R.; THOMPSON, R.; WYNN, T. A. Immunopathology of schistosomiasis. **Immunology & Cell Biology**, vol. 85, p. 148-154, 2007.

WOLMARANS, C. T.; DE KOCK, K. N.; STRAUSS, H. D.; BORNMAN, M. Daily emergence of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* cercariae from naturally infected snails under field conditions. **Journal of Helminthology**, vol. 76, n. 3, p. 273-277, 2002.

WU, W.; HUANG, L.; MENDEZ, S. A live *Leishmania major* vaccine containing CpG motifs induces the de novo generation of Th17 cells in C57BL/6 mice. **European Journal of Immunology**, vol. 40, n. 9, p. 2517-27, 2010.

WYNN, T. A.; THOMPSON, R. W.; CHEEVER, A. W.; MENTINK-KANE, M. M. Immunopathogenesis of schistosomiasis. **Immunological Reviews**, vol. 201, p. 156-167, 2004.

XIMENES, R.; SOUTHGATE, B.; SMITH, P. G.; NETO, L. G. Socioeconomic determinants of schistosomiasis in an urban area in the northeast of Brazil. **Pan American Journal of Public Health**, vol. 14, p. 409- 421, 2003.

YOLE, D. S.; SHAMALA, K. T.; KITHOME, K.; GICHERU, M. M. Studies on the interaction of *Schistosoma mansoni* and *Leishmania major* in experimentally infected BALB/c mice. **African Journal of Health Sciences**, vol. 14, p. 80-85, 2007.

YOSHIDA, H. S.; HAMANO, G.; SENALDI, T.; COVEY, R.; FAGGIONI, S.; MU, M.; XIA, A. C.; WAKEHAM, H.; NISHINA, J.; POTTER, SARIS, C. J.; MAK, T. W. WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to *L. major* infection. **Immunity**, vol. 15, p. 569, 2001.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER FAVORÁVEL DO CONSELHO DE ÉTICA (PROJETO DCIT)

CENTRO DE PESQUISAS
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Novas técnicas de diagnóstico para *Schistosoma mansoni* e geohelmintos.

Pesquisador: Paulo Marcos Zech Coelho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21824513.9.0000.5091

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz/ CPqRR/

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 518.888

Data da Relatoria: 27/01/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto: *Schistosoma mansoni* e geohelmintos. Aprimoramento de técnicas diagnósticas para levantamento de prevalência e controle de cura, monitoramento da transmissão e identificação de marcadores de morbidade em áreas com cenários eco-epidemiológicos distintos, coordenado por Dr. Paulo Marcos Zech Coelho do CPqRR e equipe de pesquisadores de outras quatro instituições. Recursos do DCIT totalizando R\$650.000,00

Objetivo da Pesquisa:

Meta: Realizar estudos parasitológicos, epidemiológicos e imunológicos em áreas de média a baixa endemicidade para a esquistossomose mansoni, visando obter uma visão real e atual dos aspectos de transmissão e morbidade associados à infecção por *Schistosoma mansoni* e geohelmintos que permita a proposição de estratégias de controle e tratamento compatível com realidade da doença e com a atuação do sistema de saúde.

Objetivos específicos:

1. Levantamento da prevalência da infecção por *S. mansoni* e geohelmintos em áreas da Amazônia, baixada Maranhense e Norte de Minas Gerais, onde as características de transmissão da infecção humana por helmintos são bastante diferenciadas.
2. Comparação da sensibilidade do método de Kato-Katz com os novos testes diagnósticos (Helmintex, gradiente, CCA modificado e PCR) para monitoramento da transmissão e cura após

Endereço: Avenida Augusto de Lima, 1715

Bairro: Barro Preto

CEP: 30.190-002

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3349-7825

Fax: (31)3349-7825

E-mail: cepsh-cpqr@cpqrr.fiocruz.br

CENTRO DE PESQUISAS
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/



Continuação do Parecer: 518.888

tratamento.

3. Tratamento dos indivíduos infectados e monitoramento da eficácia do controle quimioterápico de helmintoses na transmissão e na morbidade (reversão do quadro clínico)
4. Levantamento malacológico e monitoramento de taxas de infecção natural de *Biomphalaria* antes e após interferência
5. Padronização de metodologia molecular baseada no LAMP para detecção da infecção por *S. mansoni* em moluscos do gênero *Biomphalaria*.
6. Avaliação de marcadores de morbidade (imagem e imunológicos) da esquistossomose mansoni, antes do primeiro tratamento e durante o seguimento.
7. Analisar o possível efeito de co-morbidades (co-infecção por geohelmintos, status nutricional e doenças inflamatórias crônicas) na morbidade de esquistossomose mansoni.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

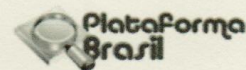
Riscos: Os riscos envolvidos nesse projeto referem-se à venipuntura. Os voluntários serão informados dos possíveis riscos e terão atendimento médico especializado garantido. Venipuntura - A venipuntura é um procedimento muito seguro e realizado de rotina em qualquer centro de saúde de atenção básica. Alguns eventos adversos relacionados com a venipuntura podem ser: hematomas no local da introdução da agulha, uma complicação atinge cerca de 3% das pessoas submetidas a tal procedimento, e que resolve em até duas semanas; tonteira ou desmaio, devido a reação vasovagal, que atinge cerca de 1% das pessoas submetidas à venipuntura; síncope, que ocorre 1 vez a cada 10.000 procedimentos; e punção arterial que é um evento raríssimo (1:50.000).

Benefícios:

Todos os participantes do estudo ou seus responsáveis legais serão devidamente informados do estudo e solicitados a assinar um termo de consentimento livre e esclarecido antes da coleta de dados. Os voluntários serão informados que não obterão benefícios diretos pela participação no projeto. Entretanto, todos os voluntários receberão atenção médica personalizada oferecida pelo projeto sem ônus para o participante, incluindo exames laboratoriais de rotina. Todos os indivíduos com infecção por *S. mansoni* ou geohelmintos confirmadas serão encaminhados para o serviço de saúde para tratamento específico, indivíduos com outras doenças que possam ser identificadas também serão encaminhados para tratamento especializado.

Endereço: Avenida Augusto de Lima, 1715
Bairro: Barro Preto CEP: 30.190-002
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3349-7825 Fax: (31)3349-7825 E-mail: cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

CENTRO DE PESQUISAS
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/



Continuação do Parecer: 518.888

tratamento.

3. Tratamento dos indivíduos infectados e monitoramento da eficácia do controle quimioterápico de helmintoses na transmissão e na morbidade (reversão do quadro clínico)
4. Levantamento malacológico e monitoramento de taxas de infecção natural de *Biomphalaria* antes e após interferência
5. Padronização de metodologia molecular baseada no LAMP para detecção da infecção por *S. mansoni* em moluscos do gênero *Biomphalaria*.
6. Avaliação de marcadores de morbidade (imagem e imunológicos) da esquistossomose mansoni, antes do primeiro tratamento e durante o seguimento.
7. Analisar o possível efeito de co-morbidades (co-infecção por geohelmintos, status nutricional e doenças inflamatórias crônicas) na morbidade de esquistossomose mansoni.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos envolvidos nesse projeto referem-se à venipuntura. Os voluntários serão informados dos possíveis riscos e terão atendimento médico especializado garantido. Venipuntura - A venipuntura é um procedimento muito seguro e realizado de rotina em qualquer centro de saúde de atenção básica. Alguns eventos adversos relacionados com a venipuntura podem ser: hematomas no local da introdução da agulha, uma complicação atinge cerca de 3% das pessoas submetidas a tal procedimento, e que resolve em até duas semanas; tonteira ou desmaio, devido a reação vasovagal, que atinge cerca de 1% das pessoas submetidas à venipuntura; síncope, que ocorre 1 vez a cada 10.000 procedimentos; e punção arterial que é um evento raríssimo (1:50.000).

Benefícios:

Todos os participantes do estudo ou seus responsáveis legais serão devidamente informados do estudo e solicitados a assinar um termo de consentimento livre e esclarecido antes da coleta de dados. Os voluntários serão informados que não obterão benefícios diretos pela participação no projeto. Entretanto, todos os voluntários receberão atenção médica personalizada oferecida pelo projeto sem ônus para o participante, incluindo exames laboratoriais de rotina. Todos os indivíduos com infecção por *S. mansoni* ou geohelmintos confirmadas serão encaminhados para o serviço de saúde para tratamento específico, indivíduos com outras doenças que possam ser identificadas também serão encaminhados para tratamento especializado.

Endereço: Avenida Augusto de Lima, 1715
Bairro: Barro Preto CEP: 30.190-002
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3349-7825 Fax: (31)3349-7825 E-mail: cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

CENTRO DE PESQUISAS
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/



Continuação do Parecer: 518.888

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem fundamentada do ponto de vista científico, com objetivos relevantes. A coordenação e a equipe têm qualificação e experiência importantes, assim como as competências das instituições participantes e o orçamento aprovado, são garantias suficientes de que a pesquisa será conduzida como planejada e levada à termo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as recomendações sugeridas no parecer emitido em outubro/2013 foram adequadamente atendidas. Não há novas inadequações e pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Colocado em discussão o parecer do relator, o Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ Minas, decidiu pela Aprovação deste projeto.

BELO HORIZONTE, 31 de Janeiro de 2014

Assinador por:
Naftale Katz
(Coordenador)

Endereço: Avenida Augusto de Lima, 1715
Bairro: Barro Preto CEP: 30.190-002
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3349-7825 Fax: (31)3349-7825 E-mail: cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

ANEXO B – TCLE PARA MENORES DE 7 ANOS**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Participantes menores de 7 anos****Convite para participar**

Seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade, cujo nome é

_____ está convidado(a) para participar, voluntariamente do Projeto “*Schistosoma mansoni* e geohelminthos – Aprimoramento de técnicas diagnósticas para levantamento de prevalência e controle de cura, monitoramento da transmissão e identificação de marcadores de morbidade em áreas com cenários eco- epidemiológicos distintos.”

Leia e/ou ouça atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento.

Informações sobre o Estudo

O projeto em andamento será realizado nos Municípios de Januária e Montes Claros, Minas Gerais onde será conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Instituto René Rachou, da Fiocruz Minas Gerais e nos Municípios de Turiagu no Maranhão e Primavera no Pará, onde o estudo será conduzido por pesquisadores do Instituto Evandro Chagas, Ministério de Saúde. A pesquisa será conduzida em cumprimento total das exigências contidas na Resolução CNS N° 466/12, sobre pesquisa com seres humanos. O objetivo deste estudo é aperfeiçoar técnicas de exames de fezes, de urina e sorológicas para o diagnóstico e controle da esquistossomose. Também esperamos verificar se outras verminoses, doenças alérgicas ou outras alterações podem afetar a gravidade da esquistossomose. É importante lembrar que a Esquistossomose (também conhecida como xistose ou barriga d’água) é uma doença que se adquire no contato com águas que contém caramujos infectados. As pessoas que são diagnosticadas podem ser tratadas e curadas, mas o diagnóstico das pessoas com baixa carga parasitária é difícil e sem o tratamento alguns casos xistose podem produzir alterações no fígado e sangramentos (no vômito e nas fezes).

Ao concordar com a participação de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade você deverá responder a um questionário confidencial com perguntas relacionadas a situação de moradia, características comportamentais e pessoais que estão associadas a transmissão das parasitoses em estudo. Você também autoriza a coleta de uma amostra de fezes, urina e sangue que serão utilizados para detectar ovos ou produtos do verme (como DNA) ou induzidos por ele (anticorpos) que permitam confirmar a presença da esquistossomose. Nas amostras de fezes também iremos investigar a presença de outros vermes e no sangue de

outras doenças que possam interferir na gravidade da esquistossomose.

Riscos e Benefícios

Os benefícios provenientes da participação do seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade consistem na geração de novos conhecimentos para embasar as ações de prevenção e controle da esquistossomose no município. Os participantes que apresentarem xistose serão tratados gratuitamente com Praziquantel ou oxamniquine, ou com Albendazol ou Mebendazol em caso de outras verminoses. Os participantes também receberão noções de educação sanitária com o objetivo de evitar a transmissão das verminoses.

O risco para o seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade que porventura participe da pesquisa são mínimos. Existe o desconforto da picada da agulha no momento da retirada do sangue. Entretanto, a coleta será realizada por profissionais especializados em local adequado e utilizando material descartável, evitando problemas de contaminação. Os efeitos colaterais dos medicamentos são poucos e largamente compensados pelos benefícios do tratamento e da cura das verminoses está no momento da coleta de sangue.

Confidencialidade:

Toda informação pessoal obtida nesta pesquisa é considerada confidencial e a identificação de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade será mantida como informação sigilosa. As amostras de fezes, urina e sangue de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade serão guardados apenas com um número, sem o nome. Os relatórios e resultados deste estudo serão publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual.

Informações adicionais

Você e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade também podem e devem fazer todas as perguntas que julgar necessárias, assim como recorrer a seu médico ou agente de saúde para maiores informações, se assim entender.

Você e seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade têm a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração e participação nesta pesquisa no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação.

A desistência não causará nenhum prejuízo à saúde ou bem estar físico do seu filho ou menor sob sua responsabilidade. Não virá interferir no atendimento e na assistência a ser prestada em

A participação é totalmente voluntária e você e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade poderão se recusar a participar do estudo sem qualquer prejuízo pessoal para ambos caso de necessidade.

Consentimento e Assentimento:

Declaro que li e entendi as informações relativas a este estudo. Fui informado que assinarei duas vias do consentimento e que uma delas ficará em meu poder. Concordo com a minha participação voluntária nesta pesquisa.

Nome do Responsável: _____

Assinatura do Responsável: _____

Assinatura do Entrevistador: _____

**Impressão
Digital
(opcional)**

Data: _____ de _____ de 20____.

ENDEREÇO E TELEFONE DOS PESQUISADORES

Para informações adicionais sobre este estudo, você poderá se comunicar com os pesquisadores responsáveis na sua região:

Dr. Paulo Marcos Zech Coelho – Coordenador Geral
da Pesquisa Centro de Pesquisa René Rachou –
Fiocruz

Av. Augusto de Lima 1715, CEP: 30190-002, Barro Preto, Belo
Horizonte-MG Tel. (31)3349-7740; E-mail:

coelhopm@cpqrr.fiocruz.br

Dr. Stefan Michael Geiger

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Parasitologia/ICB, Bloco
L4, Sala 168; Avenida Antônio Carlos 6627, CEP 31270-901, Pampulha, Belo
Horizonte-MG

Tel.: (31)3409-2869 ; E-mail: stefan.geiger76@gmail.com

Dr. Martin Johannes Enk

Instituto Evandro Chagas, Ministério de Saúde, Laboratório de Esquistossomose,
Rodovia BR 316 – km 07, SNº; Bairro Levilândia, CEP 67030-000, Ananindeua-
PA

Tel.: (91)3214-2149 ; E-mail: martinenk@iec.pa.gov.br

Para informações éticas do estudo, você poderá contatar o Comitê de Ética da
CPqRR (Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Centro de
Pesquisas René Rachou - FIOCRUZ). Endereço: Av. Augusto de Lima, nº 1715 –
Bairro Barro Preto/ Belo Horizonte – MG. Cep: 30190-002. Tel.: (31) 3349 7825
Email: ceps-h-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

ANEXO C – TCLE: MAIORES QUE SETE ANOS E MENORES QUE 18 ANOS**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**
Participantes menores de 18 anos
Convite para participar

Seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade, cujo nome é _____ está convidado(a) para participar, voluntariamente do Projeto “*Schistosoma mansoni* e geohelminthos – Aprimoramento de técnicas diagnósticas para levantamento de prevalência e controle de cura, monitoramento da transmissão e identificação de marcadores de morbidade em áreas com cenários eco-epidemiológicos distintos.”

Leiam e/ou ouçam atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento ou assentimento.

Informações sobre o Estudo

O projeto em andamento será realizado nos Municípios de Januária e Montes Claros, Minas Gerais onde será conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Instituto René Rachou, da Fiocruz Minas Gerais e nos Municípios de Turiaçu no Maranhão e Primavera no Pará, onde o estudo será conduzido por pesquisadores do Instituto Evandro Chagas, Ministério de Saúde. A pesquisa será conduzida em cumprimento total das exigências contidas na Resolução CNS Nº 466/12, sobre pesquisa com seres humanos. O objetivo deste estudo é aperfeiçoar técnicas de exames de fezes, de urina e sorológicas para o diagnóstico e controle da esquistossomose. Também esperamos verificar se outras verminoses, doenças alérgicas ou outras alterações podem afetar a gravidade da esquistossomose. É importante lembrar que a Esquistossomose (também conhecida como xistose ou barriga d’água) é uma doença que se adquire no contato com águas que contém caramujos infectados. As pessoas que são diagnosticadas podem ser tratadas e curadas, mas o diagnóstico das pessoas com baixa carga parasitária é difícil e sem o tratamento alguns casos xistose podem produzir alterações no fígado e sangramentos (no vômito e nas fezes).

Ao concordar com a participação de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade você deverá responder a um questionário confidencial com perguntas relacionadas a situação de moradia, características comportamentais e pessoais que estão associadas a transmissão das parasitoses em estudo. Você também autoriza a coleta de uma amostra de fezes, urina e sangue que serão utilizados para detectar ovos ou produtos do verme (como DNA) ou induzidos por ele (anticorpos) que permitam confirmar a presença da esquistossomose. Nas

amostras de fezes também iremos investigar a presença de outros vermes e no sangue de outras doenças que possam interferir na gravidade da esquistossomose.

Riscos e Benefícios

Os benefícios provenientes da participação do seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade consistem na geração de novos conhecimentos para embasar as ações de prevenção e controle da esquistossomose no município. Os participantes que apresentarem xistose serão tratados gratuitamente com Praziquantel ou oxamniquine, ou com Albendazol ou Mebendazol em caso de outras verminoses. Os participantes também receberão noções de educação sanitária com o objetivo de evitar a transmissão das verminoses.

O risco para o seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade que porventura participe da pesquisa são mínimos. Existe o desconforto da picada da agulha no momento da retirada do sangue. Entretanto, a coleta será realizada por profissionais especializados em local adequado e utilizando material descartável, evitando problemas de contaminação. Os efeitos colaterais dos medicamentos são poucos e largamente compensados pelos benefícios do tratamento e da cura das verminoses está no momento da coleta de sangue.

Confidencialidade:

Toda informação pessoal obtida nesta pesquisa é considerada confidencial e a identificação de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade será mantida como informação sigilosa. As amostras de fezes, urina e sangue de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade serão guardados apenas com um número, sem o nome. Os relatórios e resultados deste estudo serão publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual.

Informações adicionais

Você e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade também podem e devem fazer todas as perguntas que julgar necessárias, assim como recorrer a seu médico ou agente de saúde para maiores informações, se assim entender.

A participação é totalmente voluntária e você e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade poderão se recusar a participar do estudo sem qualquer prejuízo pessoal para ambos.

Você e seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade têm a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração e participação nesta pesquisa no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação.

A desistência não causará nenhum prejuízo à saúde ou bem estar físico do seu filho ou menor sob sua responsabilidade. Não virá interferir no atendimento e na assistência a ser prestada em caso de necessidade.

Consentimento e Assentimento:

Declaro que li e entendi as informações relativas a este estudo. Fui informado que assinarei duas vias do consentimento e que uma delas ficará em meu poder. Concordo com a minha participação voluntária nesta pesquisa.

Nome do Responsável: _____

Assinatura do Responsável: _____

Assinatura do Entrevistador: _____

<p>Impressão Digital (opcional)</p>
--

Data: _____ de _____ de 20____.

ENDEREÇO E TELEFONE DOS PESQUISADORES

Para informações adicionais sobre este estudo, você poderá se comunicar com os pesquisadores responsáveis na sua região:

Dr. Paulo Marcos Zech Coelho – Coordenador Geral da Pesquisa Centro de Pesquisa René Rachou – Fiocruz

Av. Augusto de Lima 1715, CEP: 30190-002, Barro Preto, Belo Horizonte-MG Tel. (31)3349-7740; E-mail: coelhohpm@cpqrr.fiocruz.br

Dr. Stefan Michael Geiger

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Parasitologia/ICB, Bloco L4, Sala 168; Avenida Antônio Carlos 6627, CEP 31270-901, Pampulha, Belo Horizonte-MG

Tel.: (31)3409-2869 ; E-mail: stefan.geiger76@gmail.com

Dr. Martin Johannes Enk

Instituto Evandro Chagas, Ministério de Saúde, Laboratório de Esquistossomose, Rodovia BR 316 – km 07, SNº; Bairro Levilândia, CEP 67030-000, Ananindeua-PA

Tel.: (91)3214-2149 ; E-mail: martinenk@iec.pa.gov.br

Para informações éticas do estudo, você poderá contatar o Comitê de Ética da CPqRR (Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou - FIOCRUZ). Endereço: Av. Augusto de Lima, nº 1715 – Bairro Barro Preto/ Belo Horizonte – MG. Cep: 30190-002. Tel.: (31) 3349 7825

Email: ceps-h-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

ANEXO D – TCLE: MAIORES DE 18 ANOS**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**
Participantes maiores de 18 anos
Convite para participar

Você, _____, está convidado(a) para participar, voluntariamente do Projeto “*Schistosoma mansoni* e geohelmintos – Aprimoramento de técnicas diagnósticas para levantamento de prevalência e controle de cura, monitoramento da transmissão e identificação de marcadores de morbidade em áreas com cenários eco-epidemiológicos distintos.”

Leia e/ou ouça atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento.

Informações sobre o Estudo

O projeto em andamento será realizado no Município de Januária e Montes Claros, Minas Gerais onde será conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Instituto René Rachou, da Fiocruz Minas Gerais e nos Municípios de Turiaçu no Maranhão e Primavera no Pará, onde o estudo será conduzido por pesquisadores do Instituto Evandro Chagas, Ministério de Saúde. A pesquisa será conduzida em cumprimento total das exigências contidas na Resolução CNS Nº 466/12, sobre pesquisa com seres humanos. O objetivo deste estudo é aperfeiçoar técnicas de exames de fezes, de urina e sorológicas para o diagnóstico e controle da esquistossomose. Também esperamos verificar se outras verminoses, doenças alérgicas ou outras alterações podem afetar a gravidade da esquistossomose. É importante lembrar que a Esquistossomose (também conhecida como xistose ou barriga d’água) é uma doença que se adquire no contato com águas que contém caramujos infectados. As pessoas que são diagnosticadas podem ser tratadas e curadas, mas o diagnóstico das pessoas com baixa carga parasitária é difícil e sem o tratamento alguns casos da xistose podem produzir alterações no fígado e sangramentos (no vômito e nas fezes).

Ao concordar com a participação você deverá responder a um questionário confidencial com perguntas relacionadas a situação de moradia, características comportamentais e pessoais que estão associadas a transmissão das parasitoses em estudo. Você também autoriza a coleta de uma amostra de fezes, urina e sangue que serão utilizados para detectar ovos ou produtos do verme (como DNA) ou induzidos por ele (anticorpos) que permitam confirmar a presença da esquistossomose. Nas amostras de fezes também iremos investigar a presença de outros vermes e no sangue de outras doenças que possam interferir na gravidade da esquistossomose.

Riscos e Benefícios

Os benefícios provenientes da participação consistem na geração de novos conhecimentos para embasar as ações de prevenção e controle da esquistossomose no município. Os participantes que apresentarem xistose serão tratados gratuitamente com Praziquantel ou oxamniquine, ou com Albendazol ou Mebendazol em caso de outras verminoses. Os participantes também receberão noções de educação sanitária com o objetivo de evitar a transmissão das verminoses.

O risco para você é mínimo. Existe o desconforto da picada da agulha no momento da retirada do sangue. Entretanto, a coleta será realizada por profissionais especializados em local adequado e utilizando material descartável, evitando problemas de contaminação. Os efeitos colaterais dos medicamentos são poucos e largamente compensados pelos benefícios do tratamento e da cura das verminoses está no momento da coleta de sangue.

Confidencialidade:

Toda informação pessoal obtida nesta pesquisa é considerada confidencial e sua será mantida como informação sigilosa. As amostras de fezes, urina e sangue serão guardadas apenas com um número, sem o nome. Os relatórios e resultados deste estudo serão publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual.

Informações adicionais

Você também pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias, assim como recorrer a seu médico ou agente de saúde para maiores informações, se assim entender.

A participação é totalmente voluntária e você poderá se recusar a participar do estudo sem qualquer prejuízo pessoal.

Você tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração e participação nesta pesquisa no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação.

A desistência não causará nenhum prejuízo à sua saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento e na assistência a ser prestada em caso de necessidade.

Consentimento:

Declaro que li e entendi as informações relativas a este estudo. Fui informado que assinarei duas vias do consentimento e que uma delas ficará em meu poder. Concordo com a minha participação voluntária nesta pesquisa.

Nome do Responsável: _____

Assinatura do Responsável: _____

Assinatura do Entrevistador: _____

Impressão Digital (opcional)

Data: ___ de _____ de 20_____.

ENDEREÇO E TELEFONE DOS PESQUISADORES

Para informações adicionais sobre este estudo, você poderá se comunicar com os pesquisadores responsáveis na sua região:

Dr. Paulo Marcos Zech Coelho – Coordenador Geral da Pesquisa Centro de Pesquisa René Rachou – Fiocruz

Av. Augusto de Lima 1715, CEP: 30190-002, Barro Preto, Belo Horizonte-MG Tel. (31)3349-7740; E-mail: coelhohpm@cpqrr.fiocruz.br

Dr. Stefan Michael Geiger

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Parasitologia/ICB, Bloco L4, Sala 168; Avenida Antônio Carlos 6627, CEP 31270-901, Pampulha, Belo Horizonte-MG

Tel.: (31)3409-2869 ; E-mail: stefan.geiger76@gmail.com

Dr. Martin Johannes Enk

Instituto Evandro Chagas, Ministério de Saúde, Laboratório de Esquistossomose, Rodovia BR 316 – km 07, SNº; Bairro Levilândia, CEP 67030-000, Ananindeua-PA

Tel.: (91)3214-2149 ; E-mail: martinenk@iec.pa.gov.br

Para informações éticas do estudo, você poderá contatar o Comitê de Ética da CPqRR (Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou - FIOCRUZ). Endereço: Av. Augusto de Lima, nº 1715 – Bairro Barro Preto/ Belo Horizonte – MG. Cep: 30190-002. Tel.: (31) 3349 7825

Email: cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

ANEXO E – QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO

ESTUDO SOBRE PARASIToses INTESTINAIS E ESQUISTOSSOMOSE - DECIT

IDENTIFICAÇÃO DA FAMÍLIA E DOMICÍLIO	
1. CÓDIGO DA COMUNIDADE <input type="checkbox"/> 1. Januária - MG <input type="checkbox"/> 2. Montes Claros - MG <input type="checkbox"/> 3. Primavera - PA <input type="checkbox"/> 4. Turiaçu – MA	CodCom
2. CÓDIGO DO DOMICÍLIO	CodDom
3. DATA DA ENTREVISTA ____/____/____	DatEnt
4. ENTREVISTADOR	
5. CÓDIGO DO RESULTADO DA ENTREVISTA <input type="checkbox"/> 1. Completa <input type="checkbox"/> 2. Incompleta <input type="checkbox"/> 3. Adiada <input type="checkbox"/> 4. Recusa total <input type="checkbox"/> 77. Outra (especificar) _____	CodEnt
ASSINATURA DO ENTREVISTADOR _____	
RESPOSTAS PADRONIZADAS NESTE QUESTIONÁRIO 77 = NÃO QUIS RESPONDER OU MOSTRAR 88 = NÃO SE APLICA 99 = NÃO SABE/ NÃO LEMBRA	

QUESTIONÁRIO 2 CARACTERIZAÇÃO DO ENTREVISTADO
--

1. CÓDIGO DO PARTICIPANTE (preencher depois) ____ - ____ - ____ - ____ (Comun-Casa-Número-NºVisita: ex. 02-014-2-II)	
2. DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____	
3. Idade: _____ anos	
4. Até que série o (a) Sr. (a) (ENTREVISTADO) estudou? 1. <input type="checkbox"/> Sem Estudo 2. <input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto 3. <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo 4. <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto 5. <input type="checkbox"/> Ensino médio completo 6. <input type="checkbox"/> Ensino superior incompleto 7. <input type="checkbox"/> Ensino superior completo	Escola

5. O (a) Sr.(a) (ENTREVISTADO) sabe ler uma carta ou um jornal com? ()1- Facilidade ()2- Com dificuldade ()3-Não sabe ler	Ler
6. Você está trabalhando no momento? ()1- Sim ()2- Não ()3-Aposentado/pensionista ()77nqr ()99 - nsabe/nlembra 6.1.Se sim, qual o salário mensal? R\$ _____	Trabalha

7. TEVE ALGUM DESTES PROBLEMAS DE SAÚDE NO ÚLTIMO MÊS? (Pode Marcar Mais De 1 Alternativa - Estas Devem Ser Lidas)

7.1 Diarréia () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Diarr
7.2 Duração da diarréia em dias ()	DuDiar
7.3 Sangue nas fezes () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	SanFez
7.4 Febre () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Febre
7.5 Vômitos () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Vomit
7.6 Chiados no peito () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	ChiPeit
7.7 Coriza () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Coriz
7.8 Tosse seca () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Tosse
7.9 Tosse com catarro claro () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	ToCaC
7.10 Tosse com catarro esverdeado () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	ToCaE
7.11 Tosse com catarro sanguinolento () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	ToCaS
7.12 Perda de apetite () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	PerApet
7.13 Eliminação de vermes	Verme

() 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	
7.14 Abatimento / tristeza () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Abati
7.15 Problema de garganta () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Gargan
7.16 Diabetes () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	DorDen
7.17 Coceira entre os dedos dos pés ou das mãos () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	CocInter
7.18 Leishmaniose () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Leish
7.19 Qual Leishmaniose, tegumentar (feridas na pele e mucosas) ou visceral? () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	LeishTeg
7.20 A quanto tempo teve Leishmaniose ()	TempLeish
7.21 Fez algum tratamento para Leishmaniose () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	TratLeish

No último ano (ANTES do Projeto DECIT)

8. Usou algum remédio para verme (lombriga) () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	RemVerm
9. Eliminou verme após o uso do remédio () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	EliVerm
10. Ingere bebida alcoólica com que frequência? (pergunta deve ser feita a pessoas acima de 10 anos)? () 1- todos os dias () 2- uma ou duas por semana () 3- uma vez por mês () 4- mais do uma vez por mês () 5. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	FreqAlc
11. Consume cigarros? () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra	Fumo
12. Quantos por dia? Número de cigarros: ()	QuantCig

13. Para sair de casa é obrigado a pisar na água? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 77. Nqr <input type="checkbox"/> 88. Nsa <input type="checkbox"/> 99. Ns/Nlembra	PisaAgu
14. Costuma ir ao riacho ou córrego <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 77. Nqr <input type="checkbox"/> 88. Nsa <input type="checkbox"/> 99. Ns/Nlembra Se responder: Não, Nqr, Nsa, Nlembra, passe para questão 17.	ContAg
14.1. Se sim, com qual finalidade vai ao riacho	
a) Banho	RiBan
b) lavagem de roupa	RiLavR
c) lavagem de utensílios domésticos/utensílios de trabalho	RiLavU
d) nadar/lazer	RiNad
e) pegar água para limpeza da água	RiPegAg
f) lavagem de carro / moto / bicicleta	RiLav
g) lavagem de animais domésticos	RiLavAn
h) outros (especificar)	
<input type="checkbox"/> 77-Nqr <input type="checkbox"/> 88-Nsa <input type="checkbox"/> 9-Nsabe/Nlembra	
16. Com que frequência vai ao riacho? <input type="checkbox"/> 1-nenhum <input type="checkbox"/> 2-diária <input type="checkbox"/> 3-semanal <input type="checkbox"/> 4-mensal <input type="checkbox"/> 5 -outros <input type="checkbox"/> 77-Nqr <input type="checkbox"/> 88-Nsa <input type="checkbox"/> 9-Nsabe/Nlembra	FreqRi
17. Tem contato direto com a terra? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 77. Nqr <input type="checkbox"/> 88. Nsa <input type="checkbox"/> 99. Ns/Nlembra Se responder: Não, Nqr, Nsa, Nlembra, passe para questão 18.	ContTer
17.1. Se sim, como é o contato com a terra?	
a) trabalha como lavrador	TerLav
b) anda descalço	TerDesc
c) brinca na terra em torno do peridomicílio	TerBrin
d) cuida diretamente de horta/jardim	TerHJar

e) limpa valas e córregos	TerLimp
f) outros especificar ()	
18. Onde você nasceu (ENTREVISTADO)? Cidade: _____ Estado: _____	
19. Há quanto tempo mora nesta comunidade? ANOS: _____ MESES: _____	TempRes
20. Já residiu em outra comunidade dentro deste município? () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra QUAL (Especificar ultimas 3) _____	MudaNC
21. Já residiu em outro município? () 1. Sim () 2. Não () 77. Nqr () 88. Nsa () 99. Ns/Nlembra QUAL (Especificar os últimos 3) _____	MudaCid

ANEXO F - FICHA DO EXAME CLÍNICO

**FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG.
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL.
PROJETO QUEIXADINHA - ESQUISTOSSOMOSE**

FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

Nome do paciente:..... Apelido.....

Numero: /...../...../ - /...../...../...../ - /...../...../
 area casa paciente

Naturalidade:

Idade: /...../...../ a /...../...../ m Sexo: 1 /...../ Masculino 2 /...../ Feminino

Estado civil: 1 /...../ Solteiro 2 /...../ Casado 3 /...../ Viúvo 4 /...../ Outros

Cor: 1 /...../ Branca 2 /...../ Preta 3 /...../ Morena Escolaridade:

TRATAMENTO ANTERIOR

LTA: () Sim / Data: () Não

Esquistossomose	1 /...../ Não	2 /...../ Sim	Data:/...../.....
Sangramento digestivo	1 /...../ Não	2 /...../ Sim	Data:/...../.....
Transfusão	1 /...../ Não	2 /...../ Sim	Data:/...../.....
Injeções	1 /...../ Não	2 /...../ Sim	Data:/...../.....
Manipulação Dentária	1 /...../ Não	2 /...../ Sim	Data:/...../.....

Alcool:

EXAME FÍSICO

Peso: /...../...../...../kg: /...../...../...../g Altura: /...../...../...../cm

P.A: /...../...../...../ : /...../...../...../ mmHg Pulso: /...../...../ bpm

Estado geral: 1 /...../ B 2 /...../ R 3 /...../ P

Ausculta: 1 /...../ Normal 2 /...../ Alterada:

Abdome: 1 /...../ Ascite 2 /...../ Circulação colateral 3 /...../ Ausência

Fígado: 1 /...../ Palpável 2 /...../ Não palpável

Se palpável: Direito: /...../...../...../ cm da RCD
Esquerdo: /...../...../...../ cm do Ap. Xifóide

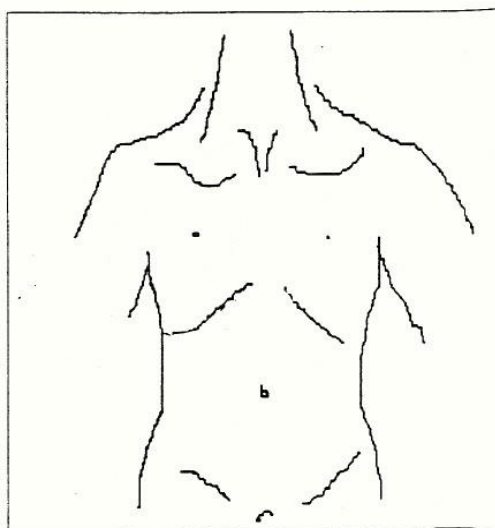
Superfície: 1 /...../ Lisa 2 /...../ Nodular 8 /...../ N. A.

Consistência: 1 /...../ Normal 2 /...../ Endurecida
 3 /...../ Dura 8 /...../ N.A.

Baço: 1 /...../ Palpável 2 /...../ Endurecida
 3 /...../ Dura 4 /...../ N.A.

Se palpável: /...../...../...../ cm do RCE

Consistência: 1 /...../ Normal 2 /...../ Endurecida
 3 /...../ Dura 8 /...../ N.A.



ANEXO G – FICHA DO EXAME DE ULTRASSONOGRRAFIA

Centro Viva Vida

Fígado e Baço

Identificação

Paciente:	
Idade:	
Realizado em:	
Identificação do pac.:	5100
Referido por:	Dr.
Convênio:	FioCruz

Medidas Fígado e Baço

Lobo Dir Lon	104,00	mm	
Lobo Direito Antero-Posterior	122,00	mm	
Lobo Esquerdo Longitudinal	60,00	mm	
Lobo Esquerdo Antero-Posterior	55,00	mm	
Ram Port 1 pare	1,70	mm	
Ram Port 1 total	7,50	mm	
Ram Port 2 pare	1,00	mm	
Ram Port 2 total	7,00	mm	
Ram Port 3 pare	1,30	mm	
Ram Port 3 total	6,30	mm	
Hilo Hepático	0,00		
Veia Porta Luz	8,50	mm	
Veia Porta Parede	2,20	mm	
Bifurcação Porta	2,70	mm	
Vesícula parede	2,40	mm	
Linfonodos	0,00	Número	
Diâmetro Linf	0,00	mm	
Diâm Baço Lon	55,00	mm	

Fígado e Baço

Projeto DECIT MS/CNPq FioCruz UFMG

Exame realizado com equipamento dinâmico, modelo Toshiba 660A, transdutor convexo de 3,5 MHz.

Observamos:

FÍGADO: Contornos: Liso

Fibrose: Ausente

Distribuição: Ausente

Baço e Sistema Porta

Colaterais: Não

Dilatação de Tributárias: Não

Outros achados: sem achados

Dr. A

F N
CRM: 636

Rua: Onze Nº 155 Vila Jussara - Januária - MG

**ANEXO H – PRONTUÁRIO DE ATENDIMENTO DO CENTRO DE TRATAMENTO
E PESQUISA EM LEISHMANIOSE DE JANUÁRIA**



Prefeitura Municipal de Januária
 Secretaria Municipal de Saúde (SMS)
 Centro de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses de Januária
 Rua Prof. Manoel Ambrósio, 450 - Centro - Tel.: (38) 3621-2127 - CEP 39480-000 - Januária-MG

Nº.: 20 ____ / ____ / ____

SINAN:

Protocolo de Tratamento das Leishmanioses

- QUIMIOTERAPIA
 IMUNOQUIMIOTERAPIA
 IMUNOTERAPIA

Nome do paciente: _____

Data da avaliação: ____ / ____ / ____

- Dr. Ricardo Fujiwara* - Biomédico (UFMG)
 Dr. Demetrius Fabian Fernandes (SMS)

Este protocolo é de propriedade exclusiva do Laboratório de Imunorregulação e Vacinas do Centro de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses de Januária, sendo proibido modificá-lo, reproduzi-lo ou usá-lo sem autorização prévia destas instituições, sob as penas da Lei.

DADOS DEMOGRÁFICOS

1. Sexo: () Masculino () Feminino
2. Data de nascimento ____/____/____ ou idade: _____ anos
3. Raça: () Negro () Branco () Mulato () Outro _____
4. Endereço atual:

Ponto de referência:

Contato(s): _____

HISTÓRIA CLÍNICA

5. O paciente tem história prévia de LC? () Não () Sim
6. Há quantos meses o paciente notou o aparecimento da lesão atual de Leishmaniose Cutânea (LC)? _____ meses
7. O paciente utilizou tratamento para a LC? () Não () Sim () NA
- Medicamento usado: () Glucantime () Anfotericina () Azitromicina
() Outros, especificar: _____
8. Quando foi iniciado o tratamento acima mencionado? ____/____/____
Qual foi a dose utilizada? _____
Quantos dias de tratamento? _____
9. O paciente tem contra-indicação para o tratamento com Glucantime (p.e.: cardiopatia, arritmia)? () Não () Sim

10. O paciente já recebeu vacina contra Leishmaniose? () Não () Sim

DIAGNÓSTICO

11. O paciente já fez o teste cutâneo de Montenegro? () Não () Sim

Se sim, qual foi o resultado? () Negativo () Positivo () Não sabe

Data do teste _____ / _____ / _____ medida: _____ x _____ mm

Data do teste _____ / _____ / _____ medida: _____ x _____ mm

Data do teste _____ / _____ / _____ medida: _____ x _____ mm

Data do teste _____ / _____ / _____ medida: _____ x _____ mm

12. Foi feita biópsia da lesão deste paciente? () Não () Sim

Se sim, em qual data? _____ / _____ / _____

13. Qual foi o resultado do exame:

Microscópico: () Negativo () Positivo () Não realizado

Cultura: () Negativo () Positivo () Não realizado

PCR: () Negativo () Positivo () Não realizado

AValiação DAS LESÕES

14. Qual é o número de lesões ativas?

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () > 8 lesões

Anotar se houver qualquer lesão curada _____

15. O paciente apresenta lesão ativa na face? () Não () Sim

Anotar se houver qualquer lesão curada na face _____

CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES

LESÃO	ULCERAÇÃO		DOR		SANGRAMENTO		SECREÇÃO		SINAIS DE SUPERINFECÇÃO		REEPITELIZAÇÃO	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TRATAMENTO DE ACORDO COM O MINISTÉRIO DA SAÚDE

() PROTOCOLO 1 - QUIMIOTERAPIA*

Glucantime 10 - 20 mg/kg (_____ mg / kg / dia / 20 dias)

Cálculo da dose aplicada por dia = $\frac{\text{Peso do paciente} \times \text{Concentração do Glucantime em mg/mL}}{\text{Concentração do Glucantime em mg/mL}}$ mg

(verificar concentração em mg/mL/lote)

() PROTOCOLO 2 - IMUNOQUIMIOTERAPIA - Glucantime + Vacina

(de acordo com protocolo 3).

Critério de inclusão: Pacientes idosos e hipertensos

Glucantime durante 20 dias + vacina diariamente por 10 dias = 1º ciclo

OBS.: Repetir os ciclos quantos forem necessários até completar reepitelização da lesão

**Contraindicação: 1-Idosos, 2-Cardiopatas, 3-Em uso de B-bloqueadores, 4-Resistência ao Glucantime.*

EXAME FÍSICO SINAIS VITAIS

Altura (cm)	Peso (kg)	Temp. (°C)	Pulso (bpm)	Pressão Arterial (mm HG)
_____	_____	_____	_____	_____ / _____

APARELHOS

Aparelhos	Achados significativos?		Não Examinado	Descreva os achados significativos
	SIM	NÃO		
Estado geral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cabeça e pescoço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Oído - nariz - garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Visão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardiorrespiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Artérias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Terminal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neurológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Equilíbrio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dermatológico (exceto Leish. Cutânea)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outros, especificar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

MAPA CORPÓREO ATUAL (LESÕES)

Medida em mm:

Dia 0 _____ X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

■ Lesão Ativa
● Cicatriz por LC

Frente Costas

FOTOS DAS LESÕES: Fotografar sempre as lesões antes e após o tratamento.

MAPA CORPÓREO HISTÓRICO (CICATRIZES)

Medida em mm:

Dia 0 _____ X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

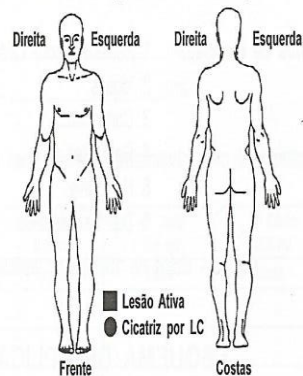
Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____

Dia X _____



CICLOS DE GLUCANTIME

Peso do paciente no início do Glucantime _____ Kg

Volume administrado: _____ mL

Atenção: Fazer ECG antes do início de cada ciclo de tratamento com Glucantime.

Dia do Ciclo	1º Ciclo	2º Ciclo	3º Ciclo	4º Ciclo	5º Ciclo
	_____ ml	_____ ml	_____ ml	_____ ml	_____ ml
	Data	Data	Data	Data	Data
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

Responsável: _____

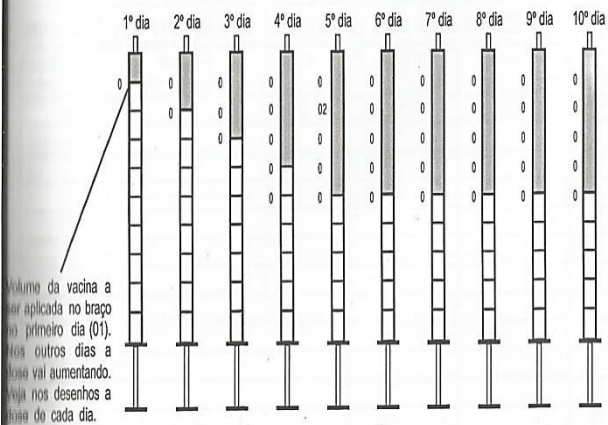
) PROTOCÓLO 3 - IMUNOTERAPIA - usar somente Vacina anti LTA

- Crítérios de inclusão:**
1. Pacientes com Leishmania resistente ao Glucantime
 2. Idosos
 3. Cardiopatas
 4. Gestantes
 5. HA grave
 6. Dist. Psiquiátricos

Vacina - ciclos de 10 dias de aplicações diárias conforme abaixo:

ESQUEMA DE APLICAÇÃO DA VACINA

Aplicar a quantidade de vacina de acordo com o desenho abaixo:



Volume da vacina a ser aplicada no braço no primeiro dia (01). Nos outros dias a dose vai aumentando. Veja nos desenhos a dose de cada dia.

Primeiro Ciclo: 1º dia = 01, 2º dia = 02, 3º dia = 03, 4º dia = 04, 5º dia = 05. Após o 5º dia continuar aplicando 05 (0,5 ml) até o 10º dia.

Ciclos subsequentes: Aplicar 0,5 ml por dia nos ciclos subsequentes. O número de ciclos adicionais aplicados dependerá da cura clínica da lesão.

CICLOS DA VACINA

Peso do paciente no início do Glucantime _____ Kg

Volume administrado: _____ mL

Atenção: Fazer ECG antes do início de cada ciclo de tratamento com Glucantime.

Dia do Ciclo	1º Ciclo	2º Ciclo	3º Ciclo	4º Ciclo	5º Ciclo
	_____ ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
	Data	Data	Data	Data	Data
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Dia do Ciclo	6º Ciclo	7º Ciclo	8º Ciclo	9º Ciclo	10º Ciclo
	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
	Data	Data	Data	Data	Data
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Responsável: _____

) PROTOCOLO 4 - Anfotericina B

) PROTOCOLO 5 - (Outros):

Data: ____/____/____

Eventos Adversos (EAs):
Descrever os eventuais efeitos EAs ao(s) medicamento(s).

Critério Clínico de Cura:
Epitelização completa da lesão. Cicatriz lisa.

Consultas subsequentes:

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Consultas subsequentes:

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

Data: ____/____/____

ANEXO I – PARECER FAVORÁVEL DO CONSELHO DE ÉTICA (BANCO DE DADOS LTA 2006-2015)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana no Município de Januária, região Norte de Minas Gerais, Brasil, 2005-2015.

Pesquisador: Stefan Michael Geiger

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69370517.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.175.476

Apresentação do Projeto:

Análise da distribuição temporal e espacial da Leishmaniose Tegumentar Americana e fatores associados no Município de Januária, região Norte de Minas Gerais – Brasil, 2005-2015

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é considerada uma doença negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), afetando principalmente a população mais carente. Ela está presente em 98 países no mundo com cerca de 0,2 a 0,4 casos de Leishmaniose Visceral e 0,7 a 1,2 milhão de casos de Leishmaniose Tegumentar. O Brasil é o país com o maior número de casos no Continente Americano representando 78,8% de todos os casos. O País possui uma estimativa de aproximadamente 30.000 casos anuais de LTA (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013). Os casos em Minas Gerais vêm sendo registrados desde a metade do século passado. Entre os anos de 2010 e 2014, Januária foi o município que houve a maior ocorrência de LTA no Estado. Com base nos casos notificados no SINAN, Januária possui o coeficiente médio de detecção de 102,56, sendo classificada como um Município de transmissão muito alta segundo o Ministério da Saúde.

Será realizado um estudo observacional seccional e retrospectivo dos casos registrados e residentes no Município de Januária - MG. Nesse delineamento os dados serão coletados em prontuários médicos durante o período de 2005 a 2015 e cruzado com os dados disponível SINAN do Município de Januária – MG.

O objetivo desse trabalho é fazer uma descrição do perfil epidemiológico, distribuição espacial e temporal dos casos no município e associação de fatores de risco. Espera-se através desse trabalho conhecer o perfil epidemiológico da LTA ao longo do tempo, mapeando os distritos e as localidades com maior incidência. Através do mapeamento e da identificação de áreas de risco, serão propostas medidas profiláticas e de intervenção que possam ser adotadas pelas autoridades de saúde com a população residente ou viajante.

Hipótese: Verifica se existe uma correlação entre casos de Leishmaniose Tegumentar Americana e fatores ambientais no acúmulo de casos humanos no Município de Januária, Minas Gerais. Critério de

Inclusão: Todos os caso confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana atendidos no Centro de Controle de Leishmanioses em Januária e de residentes do município.

Critério de Exclusão: Todos os caso confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana atendidos no centro de controle de Leishmaniose em Januária não residents no município e casos não confirmados para LTA e confirmados para outras enfermidades.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: avaliar o perfil epidemiológico e mudanças espaciais da LTA no Município de Januária – MG entre os anos de 2005 à 2015.

Objetivo Secundário:

- Descrever o perfil epidemiológico dos casos de LTA em Januária - MG.
- Mapear as áreas com maior incidência e maior risco de adquirir LTA e identificar áreas com maior prioridade para vigilância em Januária, MG.
- Identificar possíveis aspectos associados às mudanças espaciais e a evolução temporal. Levantar os fatores de risco relacionados a LTA.
- Verificar se ocorreu uma subnotificação dos casos de LTA junto ao SINAN nos casos notificados em Januária, MG.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: segundo o pesquisador não haverá risco para a população do estudo, visto que os dados serão coletados em prontuários médicos. Segundo o pesquisador o projeto apresentará benefícios pela identificação das áreas no município onde possa haver uma maior ocorrência de Leishmaniose Tegumentar Americana, visando assim facilitar o controle da Leishmaniose Tegumentar Americana no município.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é considerada uma doença negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), afetando principalmente a população mais carente. Ela está presente em 98 países no mundo com cerca de 0,2 a 0,4 casos de Leishmaniose Visceral e 0,7 a 1,2 milhão de casos de Leishmaniose Tegumentar. O Brasil é o país com o maior número de casos no Continente Americano representando 78,8% de todos os casos. O País possui uma estimativa de aproximadamente 30.000 casos anuais de LTA (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013). Os casos em Minas Gerais vêm sendo registrados desde a metade do século passado. Entre os anos de 2010 e 2014, Januária foi o município que teve a maior ocorrência de LTA no Estado. Trata-se de um estudo observacional seccional e retrospectivo. Nesse delineamento os dados serão coletados em prontuários médicos durante o período de 2005 a 2015. As variáveis que serão extraídas dos prontuários para o estudo epidemiológico serão: Dados pessoais como, sexo, idade e endereço (para a análise espacial); história clínica dos pacientes; dados clínicos; tratamento, evolução e conclusão dos casos de LTA. Os dados epidemiológicos dos pacientes que forem extraídos junto aos prontuários médicos serão associados com os dados solicitados juntamente com o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos e de Notificação (SINAN) para análise epidemiológica e análise espacial.

Parecer: o projeto apresenta questões científicas importantes e relevantes para o estado de Minas Gerais e Brasil. Uma questão importante descrita no projeto é que os pesquisadores garantirão o anonimato dos participantes e sigilo da divulgação dos resultados com a seguinte justificativa “Tendo em vista que o mesmo utilizará dados secundários obtidos a partir de material já coletado e autorizado. O total anonimato dos participantes do estudo será garantido e preservado, quando da divulgação dos resultados do projeto”. Pelo mapeamento dos casos de LTA no município (mapas de risco), não será possível de identificar as pessoas. É solicitada a dispensa do TCLE por se tratar de uma pesquisa que irá utilizar dados secundários coletados de prontuários de pacientes que já foram atendidos num período de 2005-2015. A metodologia está apropriada de acordo com os objetivos propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: os documentos apresentados foram: 1- Folha_rosto; 2- Projeto Leishmania Januaria_SMG; 3- Parecer da câmara departamental; 4- Anuência da prefeitura de JANUARIA; 5 - Anuência do ICB através da assinatura da sua diretora. Foi pedido a dispensa do TCLE que diante das razões expostas sou favorável.

Recomendações: Recomendo a aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: ver recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP: tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_851994.pdf	07/06/2017 08:59:02		Aceito

Outros	anuencia_ICB.pdf	07/06/2017 08:56:46	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Outros	ANuencia_JANUARIA.pdf	07/06/2017 08:55:41	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Outros	Parecer_camara_departamental.pdf	07/06/2017 08:54:16	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLeishmaniaJanuaria_SMG.pdf	14/03/2017 10:02:55	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	14/03/2017 10:01:10	DIOGO TAVARES CARDOSO	Aceito
Outros	693705173aprovacaoassinada.pdf	17/07/2017 13:21:53	Vivian Resende	Aceito
Outros	693705173parecerassinado.pdf	17/07/2017 13:22:02	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

BELO HORIZONTE, 17 de Julho de 2017

Assinado por: Vivian Resende
(Coordenador)