



**Stricto
ensu**
Editora

ATUALIDADES EM MEDICINA TROPICAL NO BRASIL

INTERDISCIPLINARIDADE 2

ISBN: 978-65-80261-22-2

Organizadores:

Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Jader de Oliveira

Kaio Cesar Chaboli Alevi

Luís Marcelo Aranha Camargo

2023

Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Jader de Oliveira

Kaio Cesar Chaboli Alevi

Luís Marcelo Aranha Camargo

(Organizadores)

Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Interdisciplinaridade 2

Rio Branco, Acre

Stricto Sensu Editora

CNPJ: 32.249.055/001-26

Prefixos Editorial: ISBN: 80261 – 86283 / DOI: 10.35170

Editora Geral: Profa. Dra. Naila Fernanda Sbsczk Pereira Meneguetti

Editor Científico: Prof. Dr. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Bibliotecária: Tábata Nunes Tavares Bonin – CRB 11/935

Capa: Elaborada por Led Camargo dos Santos (ledcamargo.s@gmail.com)

Avaliação: Foi realizada avaliação por pares, por pareceristas *ad hoc*

Revisão: Realizada pelos autores e organizadores

Conselho Editorial

Prof^a. Dr^a. Ageane Mota da Silva (Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Acre)

Prof. Dr. Amilton José Freire de Queiroz (Universidade Federal do Acre)

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto (Universidade Federal de Goiás – UFG)

Prof. Dr. Edson da Silva (Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri)

Prof^a. Dr^a. Denise Jovê Cesar (Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Santa Catarina)

Prof. Dr. Francisco Carlos da Silva (Centro Universitário São Lucas)

Prof. Dr. Humberto Hissashi Takeda (Universidade Federal de Rondônia)

Prof. Msc. Herley da Luz Brasil (Juiz Federal – Acre)

Prof. Dr. Jader de Oliveira (Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos (Universidade Federal do Piauí – UFPI)

Prof. Dr. Leandro José Ramos (Universidade Federal do Acre – UFAC)

Prof. Dr. Luís Eduardo Maggi (Universidade Federal do Acre – UFAC)

Prof. Msc. Marco Aurélio de Jesus (Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Rondônia)

Prof^a. Dr^a. Mariluce Paes de Souza (Universidade Federal de Rondônia)

Prof. Dr. Paulo Sérgio Bernarde (Universidade Federal do Acre)

Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva (Universidade Federal de Goiás)

Prof. Dr. Renato Abreu Lima (Universidade Federal do Amazonas)

Prof. Dr. Renato André Zan (Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Rondônia)

Prof. Dr. Rodrigo de Jesus Silva (Universidade Federal Rural da Amazônia)

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A886

Atualidades em Medicina Tropical no Brasil : Interdisciplinar /
Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti [et al] (org.). – Rio
Branco: Stricto Sensu, 2023.

323 p.: il.

ISBN: 978-65-80261-22-2

10.35170/ss.ed.9786580261222

1. Medicina tropical. 2. Epidemiologia. 3. Doenças
infectoparasitárias. I. Meneguetti, Dionatas Ulises de Oliveira. II.
Alevi, Kaio Cesar Chaboli. III. Oliveira, Jader de. IV. Camargo,
Luís Marcelo Aranha. V. Título.

Bibliotecária Responsável: Tábata Nunes Tavares Bonin / CRB 11-935

O conteúdo dos capítulos do presente livro, correções e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

É permitido o download deste livro e o compartilhamento do mesmo, desde que sejam atribuídos créditos aos autores e a editora, não sendo permitido à alteração em nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.sseditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A Medicina Tropical é um ramo da ciência que trabalha com problemas de saúde ocorrentes em regiões tropicais ou subtropicais, em especial as doenças Negligenciadas, que são um grupo de doenças tropicais encontradas especialmente entre as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Essas doenças podem ser provocadas por diversos grupos de parasitos e microrganismos como protozoários, helmintos, bactérias, fungos, vírus e etc.

O presente livro intitulado “Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Interdisciplinaridade 2” é constituído de 17 capítulos que abordam Doenças Tropicais Negligenciadas, Emergentes e Reemergentes, abordando temas como: doença de Chagas, Esquistossomose, Infecções Fúngicas, Infecção Urinária, Meningite Bacteriana, Criptococose, Arboviroses, Manejo e Controle de Escorpião entre outros.

Se tratando de doenças tropicais, estudos em regiões de fronteira são fundamentais. Este livro também apresenta um estudo a respeito de Leishmaniose Visceral em áreas de fronteira e um trabalho a respeito da Epidemiologia da Dengue na Bolívia (País vizinho ao Brasil).

Desejo a todos uma ótima leitura.
Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

SUMÁRIO

CAPÍTULO. 1.....10

NATURAL INFECTION BY *Trypanosoma cruzi* IN DOGS IN THE AMERICAS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Ana Carla Ferreira Guedes da Cruz (Universidade Tradentes)

Jader de Oliveira (Universidade de São Paulo)

Rubens Riscala Madi (Universidade Tradentes)

Cláudia Moura de Melo (Universidade Tradentes)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.01

CAPÍTULO. 2.....31

REVISÃO SOBRE O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS: PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Lucas Xavier Epiphanio (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”)

Yago Visinho dos Reis (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”)

Jader de Oliveira (Universidade de São Paulo)

Mara Cristina Pinto (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”)

João Aristeu da Rosa (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.02

CAPÍTULO. 3.....51

PERSISTÊNCIA DE FOCO DE TRANSMISSÃO DA ESQUISTOSSOMOSE: 12 ANOS DE VIGILÂNCIA AMBIENTAL

Bianca Thereza Alves Lopes (Universidade Tiradentes)

Aline Távora Oliveira (Universidade Tradentes)

Guilherme Mota da Silva (Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Rubens Riscala Madi (Universidade Tradentes)

Cláudia Moura de Melo (Universidade Tradentes)

Verónica de Lourdes Sierpe Jeraldo (Universidade Tradentes)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.03

CAPÍTULO. 4.....63

DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS NA AMAZÔNIA

Ana Carolina Oliveira Rodrigues Duarte (Fundação Oswaldo Cruz)

Daniela da Silva Santos (Fundação Oswaldo Cruz)

Fernanda Zambonin (Fundação Oswaldo Cruz)

Franklin Simões de Santana Filho (Fundação Oswaldo Cruz)

José Soares de Sousa Júnior (Fundação Oswaldo Cruz)

Rosemarie Dias Fernandes da Silva (Fundação Oswaldo Cruz)

Ruth Silva Lima da Costa (Fundação Oswaldo Cruz)

Silvia Claudia Cunha Maués (Fundação Oswaldo Cruz)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.04

CAPÍTULO. 5.....81

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS DOENÇAS TROPICAIS EMERGENTES E REEMERGENTES

Ingrid Helena Gennaro Campos (Fundação Oswaldo Cruz)

Angélica Dalla Vechia Biolchi Saturnino (Fundação Oswaldo Cruz)

Carla Dias Dutra (Fundação Oswaldo Cruz)

Daniele Alves Damasceno Gondim (Fundação Oswaldo Cruz)

Danila Pequeno Santana (Fundação Oswaldo Cruz)

Deisiane da Silva Mesquita (Fundação Oswaldo Cruz)

Rômulo Cezar Ribeiro Silva (Fundação Oswaldo Cruz)

Ruth Silva Lima da Costa (Fundação Oswaldo Cruz)

Claudio Fernandez Araújo (Fundação Oswaldo Cruz)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.05

CAPÍTULO. 6.....101

ESTRATÉGIAS LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Luiza Viganó (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”)

Tiago Belintani (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”)

João Aristeu da Rosa (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261215.06

CAPÍTULO. 7.....117

INFECTION OF HUMAN MACROPHAGES BY *Angomonas deanei* (*Crithidia deanei*) AND *Herpertomonas roitmani*

Dilvani Oliveira Santos (Universidade Federal Fluminense)

Eloah Christina Lyrio Duprat (Universidade Federal Fluminense)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.07

CAPÍTULO. 8.....133

COMPREENDENDO A EMERGÊNCIA E REEMERGÊNCIA VIRAL NA PERSPECTIVA DE NOVAS EPIDEMIAS E PANDEMIAS

Bruno Henrique Dias de Oliva (Universidade Estadual de Londrina)

Natalia Yukari Kashiwaqui (Universidade Estadual de Londrina)

Hellen Yukari Kitagawa (Universidade Estadual de Londrina)

Maria Carolina Carneiro (Universidade Estadual de Londrina)

Nathália de Sousa Pereira (Universidade Estadual de Londrina)

Sérgio Paulo Dejato da Rocha (Universidade Estadual de Londrina)

Lígia Carla Faccin Galhardi (Universidade Estadual de Londrina)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.08

CAPÍTULO. 9.....153

MENINGITE BACTERIANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Catherine de Farias Sussuarana

Leonardo Augusto Kohara Melchior

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.09

CAPÍTULO. 10.....174

MODELAGEM DE NICHOS ECOLÓGICOS: INTRODUÇÃO E APLICAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Guilherme Sanches Corrêa-do-Nascimento (Universidade Federal do Espírito Santo)

Gustavo Rocha Leite (Universidade Federal do Espírito Santo)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.10

CAPÍTULO. 11.....190

CRIOCOCOSE: UM IMPORTANTE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Alice Roberto de Gusmão Perazzoni (Centro Universitário de Brasília)

Rafaella Albuquerque e Silva (Centro Universitário de Brasília)

Gabriela Vieira Carneiro Guimarães (Centro Universitário de Brasília)

Jeannie Yokoyama de Sousa (Instituto Hospital de Base)

Claudia Aparecida da Silva (Universidade Federal do Agreste de Pernambuco)

Fabíola Fernandes dos Santos Castro (Centro Universitário de Brasília)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.11

CAPÍTULO. 12.....210

INFECÇÃO URINÁRIA NO BRASIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Marianne Sampaio Alves (Universidade Federal da Bahia)

Milena Soares dos Santos (Universidade Federal da Bahia)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.12

CAPÍTULO. 13.....227

INFECÇÕES FÚNGICAS ORAIS E MAXILOFACIAIS

Nathália Fochesatto (Unicesumar)

Rogério Carlos de Souza Junior (Unicesumar)

Fausto Nochi Junior (Unicesumar)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.13

CAPÍTULO. 14.....241

MANEJO E CONTROLE DE ESCORPIÃO COM AÇÕES ALTERNATIVAS: IDENTIFICAÇÃO DE PRODUTOS E EFICÁCIA

Rubens Antonio da Silva (Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo)

Lis Adriana Maldonado (Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.14

CAPÍTULO. 15.....259

SOB OS EFEITOS DAS ALTERAÇÕES AMBIENTAIS E À SOMBRA DA PANDEMIA: O EPIDÊMICO AVANÇO DAS ARBOVIROSES NAS AMÉRICAS

Joziana Muniz de Paiva Barçante (Universidade Federal de Lavras)

José Cherem (Universidade Federal de Lavras)

Victor Satler Pylro (Universidade Federal de Lavras)

Jamile de Paiva Macedo (Universidade Federal de Juiz de Fora)

Joseane Camilla de Castro (Universidade Federal de Lavras)

Ana Paula Peconick (Universidade Federal de Lavras)

Ana Laura Ramos Mendes Coelho (Universidade Federal de Lavras)

Livia Maria Silva Ataide (Universidade da Flórida)

Tarcísio de Freitas Milagres (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Grasielle Caldas D'Avila Pessoa (Universidade Federal de Minas Gerais)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.15

CAPÍTULO. 16.....283

LEISHMANIOSE VISCERAL EM ÁREAS DE FRONTEIRA: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E DESAFIOS

Rafaella Albuquerque e Silva (Ministério da Saúde)

Marcia Leite de Sousa-Gomes (Ministério da Saúde)

Lucas Edel Donato (Ministério da Saúde)

Kathiely Martins dos Santos (Ministério da Saúde)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.16

CAPÍTULO. 17.....299

DENGUE EN BOLIVIA I. EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN ÚLTIMAS CUATRO DÉCADAS

Juan Sergio Mollinedo (Instituto de Salud y Medio Ambiente, La Paz Bolivia)

René Edmundo Mollinedo (Ministerio de Salud, La Paz Bolivia)

Pavel Elvin Mollinedo (Instituto de Salud y Medio Ambiente, Cobija, Bolivia)

Zoraida Aymara Mollinedo (Instituto de Salud y Medio Ambiente, Guayaramerin, Bolivia)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222.17

ORGANIZADORES.....318

ÍNDICE REMISSIVO320

NATURAL INFECTION BY *Trypanosoma cruzi* IN DOGS IN THE AMERICAS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Ana Carla Ferreira Guedes da Cruz¹, Jader de Oliveira^{2,3}, Rubens Riscala Madi¹ e Cláudia Moura de Melo¹

1. Universidade Tradentes (UNIT), Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Aracaju, SE, Brasil;
2. Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Saúde Pública, Departamento Epidemiologia, Laboratório de Entomologia em Saúde Pública, São Paulo, SP, Brasil;
3. Programa de Pós-Graduação em Ciencia, Tecnologia e Inovação para Amazônia, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC, Brasil.

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo avaliar a infecção natural por *Trypanosoma cruzi* em cães no continente americano. Foram pesquisados artigos em diferentes bases de dados como PubMed, Scielo, *Google Scholar*, *Science Direct* e Periódicos Capes, publicados nos últimos cinco anos. Um total de 391 estudos foram recuperados, dos quais 50 foram incluídos nesta revisão, o restante foi excluído por estarem duplicados ou por não atenderem os critérios de inclusão, elegibilidade e qualidade previamente determinados para o estudo. Dos 50 artigos publicados, 30 foram realizados na América do Sul, sendo 15 no Brasil. Após a realização da metanálise, a prevalência de infecção natural por *Trypanosoma cruzi* em cães nas Américas obtida foi de 18% em estudos desenvolvidos em 2008 a 2016. O estudo revela a necessidade de executar medidas preventivas que envolvam o manejo populacional de cães, sensibilização quanto à posse responsável, modificação dos ecótopos peridomiciliares, além de sinalizar médicos veterinários clínicos de inserir essa enfermidade enquanto suspeita clínica e/ou diagnóstico diferencial.

Palavras-chave: Reservatórios de Doenças de Chagas, Saúde Única e Revisão Sistemática.

ABSTRACT

This work aimed to analyze natural infection by *Trypanosoma cruzi* in dogs in the American continent. Articles were searched in different databases, such as PubMed, Scielo, Google Scholar, Science Direct, and Periodical Capes, published in the last five years. A total of 391 studies were retrieved, of which 50 were included in this review; the rest were excluded because they were duplicated or did not meet the inclusion, eligibility, and quality criteria used for the study. Of the 50 published articles, 30 were carried out in South America, and 15 in Brazil. After conducting the meta-analysis, the prevalence of natural infection by *Trypanosoma cruzi* in dogs in the Americas was 18% in studies conducted from 2008 to 2016.

The study reveals the need to implement preventive measures involving the population management of dogs, raising awareness among the responsible group, altering peridomestic household ecopoints, and signaling clinical veterinarians to consider this disease as a clinical suspicion and/or a differential diagnosis.

Keywords: Chagas Disease Reservoirs, One Health and Systematic Review.

1. INTRODUCTION

The *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909) is a flagellated protozoan of the Trypanosomatidae family, and it is estimated that around eight million people are infected worldwide, especially in Latin America, causing disability in infected individuals and over 10,000 deaths annually. In Brazil, from 2000 to 2011, Chagas disease was responsible for 55,000 deaths in the country, among deaths caused by Neglected Diseases (MARTINS-MELO et al., 2016; WHO, 2018).

The domestic vectorial transmission cycle of *T. cruzi* likely originated from the ongoing modification of wild ecotopes caused by humans, enabling the process of vector domiciliation. Thus, studying parasite-host interactions involving complex, multi-host communities influenced by ecological and anthropological factors is an appropriate way to understand the epidemiology of disease transmission cycles and comprehend the interaction between individuals of different species within the same ecosystem (DIAS, 1987; FERRAZ et al., 1993).

This understanding is particularly important for *T. cruzi*, a euryxenous and heteroxenous parasite capable of infecting its hosts through different routes in diverse ecological niches. The identification of mammalian species acting as reservoirs in transmission areas is a *conditio sine qua non* for defining prevention and control actions for Chagas disease (MINTER, 1976).

The research on reservoirs is extremely important for surveillance, prevention, and control activities related to Chagas disease. This activity should be included as a routine part of the Environmental Health Surveillance component (ecosystems), in addition to entomological surveillance, environmental sanitation (housing and peridomicile), and environmental quality (climate). It is essential to consider that non-confined domestic animals can serve as a link between the domestic and sylvatic cycles, and their infection typically precedes human infection (MONTENEGRO et al., 2002; BEARD et al., 2003).

Dogs play a crucial role in the ecology and epidemiology of Chagas disease, owing to their close association with humans and being a source of food for insects, with the capacity to infect them (CODEÇO et al., 2010; ALMEIDA et al., 2015; CANTILLO-BARRAZA et al., 2015; HASSEL et al., 2017). Dogs are considered the primary domestic reservoirs in the peridomestic cycle, and the potential of this species as a sentinel and/or bioindicator for the risk of *T. cruzi* transmission to humans has been demonstrated. This makes them highly valuable in surveillance and control programs for Chagas disease in endemic areas (ROJAS et al., 2005; BIDAISEE; MACPHERSON, 2014; XAVIER et al., 2014; DIAS et al., 2016).

Therefore, it is crucial to investigate the estimated prevalence and distribution of *T. cruzi* in dogs across the American continent through a systematic review of observational cross-sectional studies. This review aims to reflect on current control measures and raise awareness among veterinary professionals regarding the occurrence of this disease. Dogs are one of the few species that exhibit clinical symptoms similar to those in humans, even in the current epidemiological context of a "eradicated disease" or "neglected disease."

2. METHODS

2.1. DESIGN AND PROTOCOL REGISTRATION

The systematic literature review and meta-analysis adhered to the recommendations outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The study protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42018099009. The search and identification of articles were guided by the question "what is the estimated prevalence and distribution of *Trypanosoma cruzi* in naturally infected dogs in the American continent?"

2.2. ELIGIBILITY CRITERIA

Original articles from cross-sectional observational studies, with the outcome being natural infections by *Trypanosoma cruzi* in dogs, were considered eligible for the study. Inclusion criteria required that the target population, diagnostic methodology, and event

location be adequately described, with no follow-up of the animals. There were no restrictions on sample size or study language, but the publication should have occurred between the years 2013 and 2018. Articles with outcomes related to experimental studies involving *T. cruzi* or case reports were excluded.

2.3. SOURCES OF INFORMATION AND SEARCH STRATEGIES

The searches commenced on PubMed (National Library of Medicine) and were subsequently conducted on Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, Science Direct, and Periodicals Capes. The searches were carried out until May 2018, employing the following search strategy: "*Trypanosoma cruzi*" to identify the maximum number of articles on the subject. Subsequently, the boolean operator AND was added, incorporating the terms "dog" or "canine". All terms were required to appear in the title or abstract of the article. The strategy for PubMed, for instance, was as follows: (*Trypanosoma cruzi*[Title/Abstract]) AND dogs[Title/Abstract] AND last five years and (*Trypanosoma cruzi*[Title/Abstract]) AND canine[Title/Abstract] AND last five years.

2.4. STUDY SELECTION AND DATA EXTRACTION

For the selection of studies and data extraction, Excel spreadsheets were employed. After removing duplicate records, titles and abstracts were read to ascertain whether they met the predefined eligibility criteria. Among the inclusion criteria, the presence of the outcome "canine infection by *T. cruzi*" and a description of a validated methodology for detection were crucial. Studies involving experimental infections and those not published as original articles, editorials, or case reports were excluded. The evaluated data in the articles included information such as author, year, location, sample size, number of positive animals, and the methodology used.

2.5. EVALUATION OF THE METHODOLOGICAL QUALITY OF STUDIES

To analyze the methodological quality of the studies, five criteria were defined:

- Presence of study location;
- Description of the sampling method;

Validated diagnostic method for outcome measurement;
Clear presentation of approval from the Animal Use Ethics Committee;
Statistical analysis with a 95% confidence interval (CI).

For each article, compliance with the predefined and adapted criteria was assessed.

A score of zero (0) was assigned for non-compliance with the criterion, and one (1) for criterion fulfillment. Ultimately, articles with a total score equal to or greater than four (3) were included in the study (adapted from LONEY et al., 1998).

2.6. DATA ANALYSIS

The prevalence of natural infection in dogs by *T. cruzi* was calculated for each study, obtained through the ratio of the number of animals with natural infection to the number of animals sampled. Individual studies were grouped in a random-effects meta-analysis using the method proposed by DerSimonian and Laird (1986).

Heterogeneity among the studies was analyzed using the inverse variance fixed-effect model and Galbraith plot (MAZIN; MARTINEZ, 2009), which represents the extent of heterogeneity through the vertical dispersion of points. Additionally, the graph proposed by Baujat et al. (2002) was employed to assess each study's contribution to the heterogeneity. An evaluation of potential publication bias was conducted using a funnel plot. All analyses were performed using the R software (R Core Team), with the assistance of the 'metaprop' package. Os locais de detecção de infecção natural por *T. cruzi* em cães foram convertidos em coordenadas geográficas para construção de mapas temáticos, com auxílio do Software Qgis.

3. RESULTS

3.1. STUDY SELECTION

The research strategy retrieved 391 records, of which 248 were duplicates. Following title and abstract screening, an additional 82 articles were excluded, leaving 62 for full-text reading. Among these, 50 studies met the eligibility and quality criteria and were consequently included in the systematic review and meta-analysis (Figure 1).

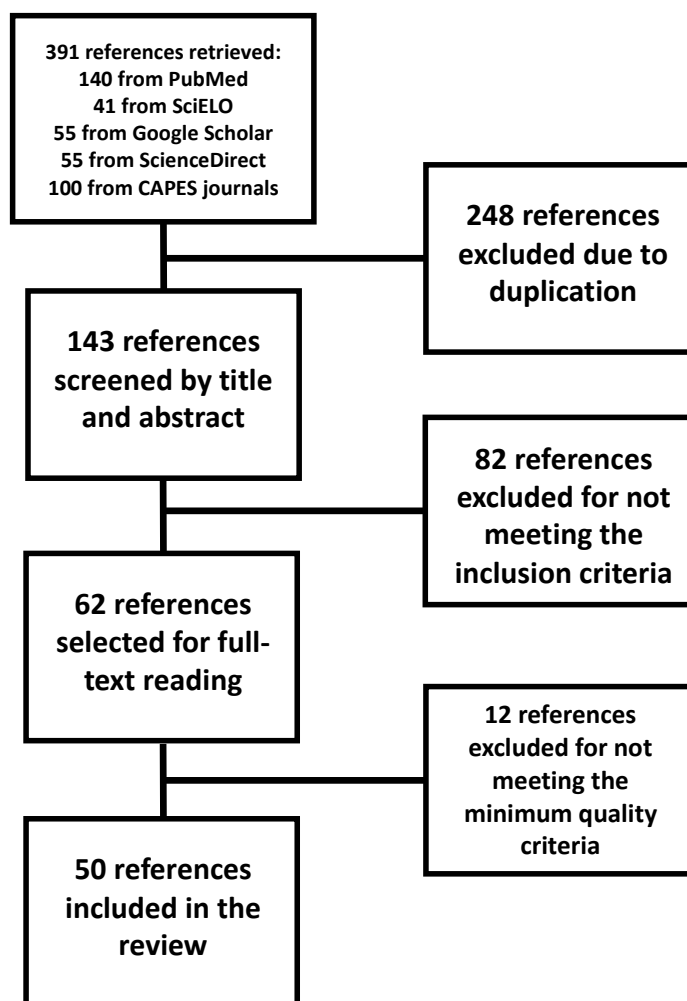


Figure 1. Flowchart illustrating the search, selection, inclusion, and exclusion process of articles published between 2013 and 2018 related to natural infection by *Trypanosoma cruzi* in dogs in the American continent.

The primary studies collected data between 2008 and 2016 in North America (14), Central America (6), and South America (30), with fifteen conducted in Brazil, distributed across the North (4), Northeast (7), Southeast (3), and South (1) regions.

3.2. METHODOLOGICAL QUALITY OF THE STUDIES

The assessment of outcomes - *T. cruzi* infection - was conducted using different serological, parasitological, and molecular methodologies. The most commonly employed serological tests were Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Indirect Immunofluorescence (IFI), and Indirect Hemagglutination (HAI). Parasitological methods included direct examination of blood smears, xenodiagnosis, and hemoculture. Molecular

techniques encompassed conventional Polymerase Chain Reaction (PCR), multiplex PCR, and quantitative PCR (Table 1).

In most cases, to consider an animal infected by *T. cruzi*, blood sample analyses had to be positive in at least two serological techniques or one parasitological and/or molecular test. Another widely used strategy in the included studies was the use of serological tests for screening, as these are typically more sensitive, followed by a second, more specific test. All studies were considered of high quality.

3.3 DETECTION OF NATURAL INFECTION BY *Trypanosoma cruzi* IN DOGS

Figure 2 depicts the prevalence of natural infection by *T. cruzi* in dogs found in the evaluated studies, calculated by the ratio of the number of animals with natural infection to the total number of animals sampled. In total, 10,169 dogs were assessed, with ages ranging from 4 months to 15 years. Blood sample collections were conducted between 2008 and 2016, with only one sampling per animal and no follow-up. Of this total, 18% tested positive, mostly in studies with municipal scope. Only fifteen studies determined the circulating *T. cruzi* subgroup, identifying lineages as TcI, TcII, TcIII, TcIV, TcV, and TcVI, as well as *T. rangeli*, following the nomenclature proposed by Zingales et al. (2012) (Figure 2).

3.4 EVALUATION OF HETEROGENEITY

The Galbraith and Baujat plots obtained from the analysis of included studies on natural infection by *T. cruzi* in dogs show extensive vertical dispersion, indicating significant heterogeneity among them. The Baujat plot (Figure 3A) reveals that studies by Fernandes et al. (2016) in Paraíba, Brazil, and Cantillo-Barraza et al. (2015) in Colombia strongly contribute to the heterogeneity of the meta-analysis. The first study had the largest sample size (1043), while the second study had the highest number of animals positive for *T. cruzi* (171) (Figure 3).

Table 1: Characteristics of Included Studies published between the years 2013 and 2018 and related to natural infection by *Trypanosoma cruzi* in dogs in the American continent.

Reference	Year of the study	State/Province	Country	Sample Size	Positive	Method	<i>T. cruzi</i> Genotype
Almeida et al., 2015	2014	Pará	Brasil	113	35	ELISA, IFI, Lâmina corada, Hemocultura, PCR	TcI
Arce-Fonseca et al., 2017	2013	Sonora	México	180	19	ELISA, IFI	NR
Arjona et al., 2017	2013	Tabasco	México	119	8	ELISA, Western Blot	NR
Berrizbeitia et al., 2013	2008	Sucre	Venezuela	363	80	ELISA, MABA	NR
Bezerra et al., 2014	2009/2010	Ceará	Brasil	53	45	ELISA, IFI, Lâmina corada, PCR	TcI
Bustamante et al., 2014	2011	Jutiapa	Guatemala	80	28	Teste rápido	NR
Cantillo-Barraza et al., 2015	2010/2012	Bolívar	Colômbia	244	171	ELISA, IFI, Hemocultura, Xenodiagnóstico	NR
Cardinal et al., 2014	2007/2008	Chaco	Argentina	371	96	HAI, ELISA, IFI	NR
Carrillo-Peraza et al., 2014	2010/2011	Yucatán	México	117	36	Teste rápido	NR
Castillo-Neyra et al., 2015	2008	Arequipa	Peru	154	19	ELISA	NR
Chikweto et al., 2014	-	St George	Granada	399	42	Teste rápido	NR
Curtis-Robles et al., 2017a	2015	Texas	Estados Unidos	86	41	IFI, Teste rápido, PCR	TcI, TcIV
Curtis-Robles et al., 2017b	2013	Texas	Estados Unidos	209	53	Teste rápido	NR
Dario et al., 2016	2012	Espírito Santo	Brasil	15	6	ELISA, IFI, Lâmina corada, Hemocultura	NR
Dario et al., 2017	2014/2015	Espírito Santo	Brasil	55	9	ELISA, IFI, Lâmina corada, Hemocultura	NR
Enriquez et al., 2013a	2008	Chaco	Argentina	114	39	HAI, ELISA, Xenodiagnóstico, PCR	NR
Enriquez et al., 2013b	2008	Chaco	Argentina	100	52	Xenodiagnóstico, PCR	TcIV, TcV, TcIII
Enriquez et al., 2016	2013	Chaco	Argentina	217	32	HAI, IFI, Xenodiagnóstico, PCR	TcII, TcIII, TcVI, TcV
Fernandes et al., 2016	2013/2014	Paraíba	Brasil	1043	83	ELISA, IFI	NR
Florida-Yapur et al., 2014	2008/2010	Chaco	Argentina	339	72	ELISA, Xenodiagnóstico, PCR	NR
Fung et al., 2014	2011	Cidade do Panamá	Panamá	78	7	Teste rápido, Lâmina corada, PCR	NR
Galaviz-Silva et al., 2017	2011/2013	Nuevo Leon	México	136	13	PCR	NR
Garcia et al., 2016	2007/2009	Texas	Estados Unidos	209	8	Teste rápido	NR
Gonzalez et al., 2015	2012	Tarapaca	Chile	29	3	ELISA	NR
Jaimes-Dueñez et al., 2017	2015	Meta	Colombia	242	62	ELISA, IFI, PCR	TcI
Jimenez-Coello et al., 2015	-	Yucatán	Mexico	370	45	ELISA, Western Blot	NR
Lardeux et al., 2016	-	Eje Pampa	Bolivia	231	53	ELISA	NR
Leça-Junior et al., 2013	-	Bahia	Brasil	272	2	PCR	NR
Lima et al., 2014	-	Pará	Brazil	422	5	PCR	TcI, TcII, TcIV, TcV
Lizundia et al., 2014	2011	Alajuela	Costa Rica	102	21	Rapid Test, PCR	NR
Lopez-Cancino et al., 2015	2010/2011	Campeche	Mexico	176	10	PCR	TcI, TcII
Martinez et al., 2014	-	Jalisco	Mexico	209	17	ELISA, Western Blot	NR
Mendes et al., 2013	-	Paraíba	Brazil	367	4	HAI, ELISA, IFI	NR
Meyers et al., 2017	2015/2016	Texas	United States	528	84	IFI, Rapid Test, PCR	TcI, TcIV
Monje-Rumi et al., 2014	2008	Chaco	Argentina	323	66	HAI, ELISA, PCR	TcI, TcIII TcV, TcVI
Morais et al., 2013	-	Tocantins	Brazil	111	5	ELISA, Western Blot	NR
Ortega-Pacheco et al., 2017	2015	Yucatán	Mexico	93	8	ELISA	NR
Ortiz et al., 2016	2012	Tarapaca	Chile	108	38	PCR	TcVI, TcV
Perez et al., 2016	2013/2014	Piauí	Brazil	129	36	ELISA, IFI	NR
Ramirez et al., 2013	-	Soata	Colombia	80	25	PCR	TcI, TcII, TcIV, TcVI
Rocha et al., 2013	2007/2010	Minas Gerais	Brazil	214	63	ELISA, IFI, Blood Culture, PCR	TcI, TcII
Roque et al., 2013	2008	Pará	Brazil	167	80	IFI, Blood Culture, PCR	TcI
Saldaña et al., 2015	-	Capira	Panama	51	10	ELISA, IFI, Rapid Test	NR
Souza et al., 2018	2015	Bahia	Brazil	392	2	PCR	NR
Tahir et al., 2018	2014/2016	Cayenne	Guyana	153	6	Rapid Test, PCR	NR
Tenney et al., 2014	2013	Texas	United States	205	18	Rapid Test	NR
Trindade et al., 2015	-	Rio Grande do Sul	Brazil	227	81	IFI	NR
Vasquez et al., 2013	2003/2004	Madalena	Colombia	66	10	ELISA	NR
Xavier et al., 2014	2009/2011	Pará	Brazil	94	34	ELISA, IFI, Blood Culture, PCR	TcI, <i>T. rangeli</i>
Zamora-Ledesma et al., 2016	2014/2015	Querétaro	Mexico	14	10	ELISA	NR

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; IFI - Indirect Immunofluorescence; HAI - Hemagglutination Inhibition; PCR - Polymerase Chain Reaction.

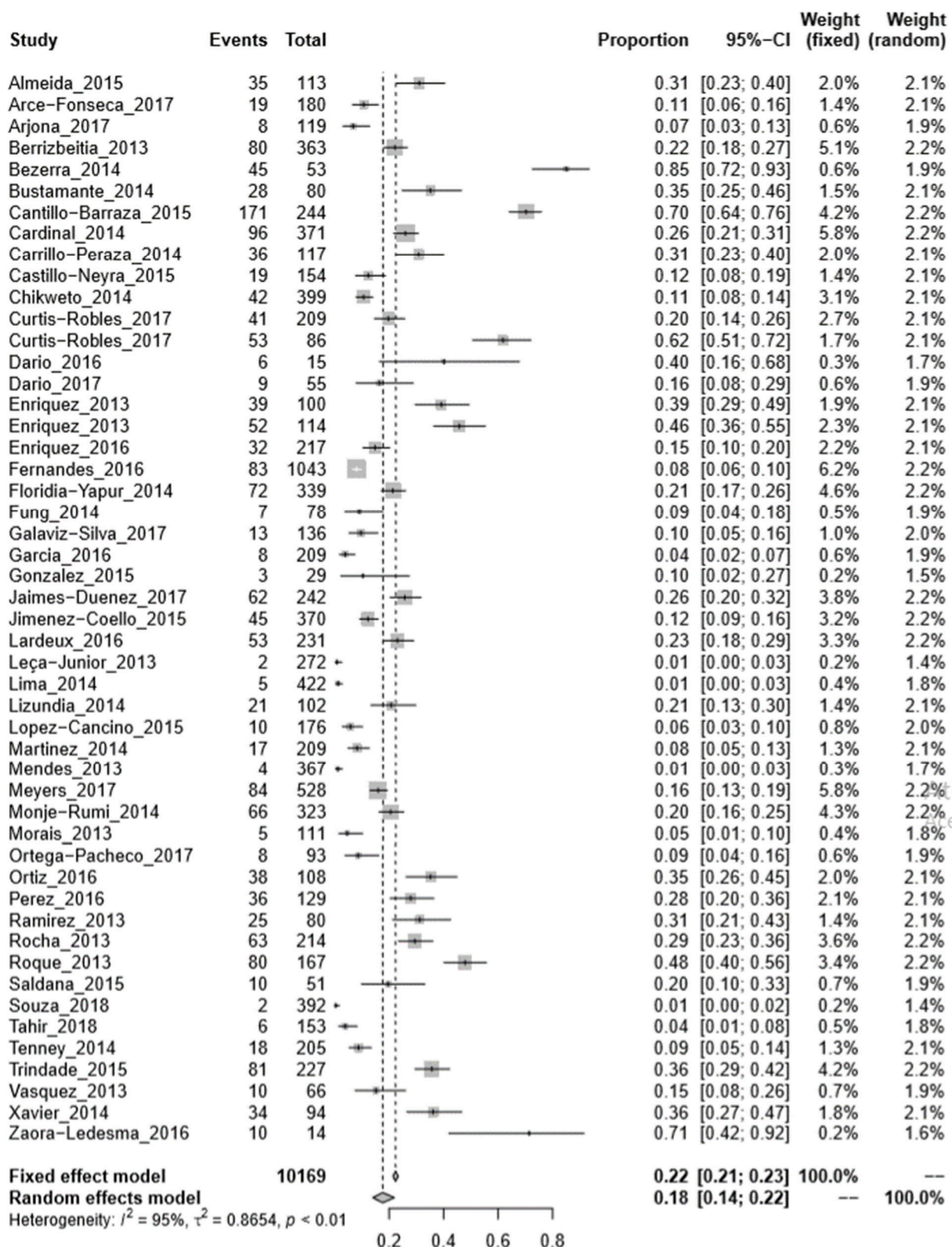


Figure 2. Meta-analysis of the detection of natural infection of dogs by *Trypanosoma cruzi* in the American continent, based on publications from the years 2013 to 2018.

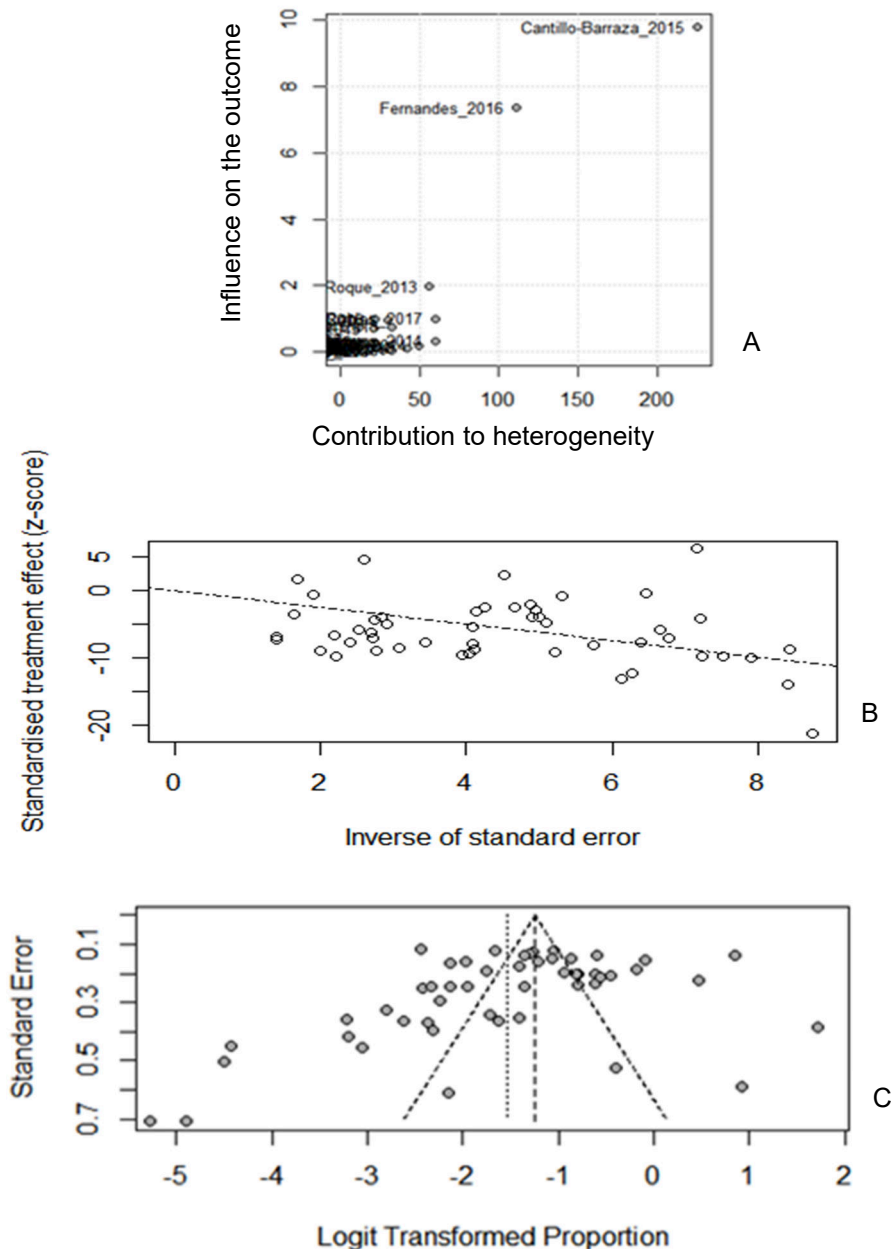


Figure 3. Graphic representation of the assessment of heterogeneity and selection bias among articles published between 2013 and 2018, related to natural infection by *Trypanosoma cruzi* in dogs in the American continent. A - Baujat Plot; B - Radial Plot; C - Funnel Plot.

3.5 DISTRIBUTION OF *Trypanosoma cruzi* IN DOGS IN THE AMERICAS

The findings of this study demonstrate that natural infection by *T. cruzi* in dogs is distributed throughout the American continent, as illustrated in figure 4. In some countries, there was a higher quantity of studies, as highlighted by the heatmap. However, this study

did not find primary data in certain Latin American countries such as Ecuador, Uruguay, Paraguay, and Suriname. Additionally, no information regarding this infection was found in the Amazon region of the country (Figure 4).



Figure 4. Distribution of study locations from the 50 articles published between 2013 and 2018, related to natural infection by *Trypanosoma cruzi* in dogs in the American continent, and included in the Systematic Review with Heatmap, highlighting locations with a higher number of publications (QGIS Software).

Source: Research Data

4. DISCUSSION

The results of the fifty (50) studies showed that out of every hundred evaluated dogs, eighteen tested positive for *T. cruzi*. From the fifty primary studies assessed, which collected samples from 2008 to 2016, it was observed that this infection is distributed throughout the Americas. This finding confirms the endemic nature of this disease in Latin America, highlighting the circulation of this parasite in areas where, according to data from the World

Health Organization (WHO, 2010), the disease is considered accidentally vector-transmitted in humans or where there is no official record of cases (2006-2009).

Understanding how host populations are influenced by environmental and social changes is crucial in determining the spread of diseases. The study of the human-animal interface involves complex and multi-host issues influenced by ecological and anthropological factors, as hosts can be infected by multiple parasites, and some parasites can infect a variety of hosts (CARDINAL et al., 2014; HASSEL et al., 2017).

Despite the considerable heterogeneity in the primary studies, particularly in terms of sample size and detection methodology, one cannot deny the role of dogs as sentinels for this disease. This underscores the potential circulation of the infectious agent and serves as an alert for epidemiological and environmental surveillance services to invest efforts in modifying the determinants and conditions of Chagas disease. It also emphasizes the need to raise awareness among clinical veterinarians regarding the presence of this agent in their areas of practice, considering it as a clinical suspicion or a differential diagnosis for patients exhibiting symptoms consistent with this disease.

Several studies have highlighted the role of dogs as a key component in the domestic and peridomestic transmission cycle of Chagas disease. While they can act as reservoir hosts, dogs typically do not exhibit high parasitemia, classifying them as sentinels and/or bioindicators. These animals can be valuable in surveillance programs in endemic areas. Continuous screening and monitoring of these animals can help identify high-risk infection areas, aiding in the definition of control and prevention measures for human infection (BERRIZBEITIA et al., 2013; CARDINAL et al., 2014; ALMEIDA et al., 2015; CANTILLO-BARRAZA et al., 2015; DARIO et al., 2016; JAIMES-DUEÑEZ et al., 2017). It is crucial to emphasize that in the absence of control measures for infected reservoir animals, the reemergence of the disease is favored (CASTILLO-NEYRA et al., 2015).

Age emerged as a significant variable, where an increase in the age of the animal corresponds to an increase in infection positivity. Higher frequency in older animals, aged between one and six years, was also found by Carrillo-Peraza et al. (2014), suggesting a continuous cycle of infection rather than a recent and emergent infection. Meanwhile, seropositivity in animals under one year old indicates active vector transmission occurring in the studied area (CANTILLO-BARRAZA et al., 2015; CASTILLO-NEYRA et al., 2015; JIMENEZ-COELLO et al., 2015; CURTIS-ROBLES et al., 2017a; MEYERS et al., 2017).

This study also revealed the versatility of the canine reservoir in harboring a wide genetic diversity of *T. cruzi*. Domestic dogs were found to be infected with both domestic and

wild strains, including genotypes TcV and TcVI common in wild hosts (ENRIQUEZ et al., 2013a; LIMA et al., 2014; JAIMES-DUEÑEZ et al., 2017; MEYERS et al., 2017). The presence of the parasite in dogs near residences is a significant risk factor for the disease, which may be exacerbated if control programs are discontinued or interrupted (ENRIQUEZ et al., 2013b; BEZERRA et al., 2014; FLORIDIA-YAPUR et al., 2014; ENRIQUEZ et al., 2016; DARIO et al., 2017).

Among the food sources for triatomines, birds, dogs, and humans stand out. Dogs can become infected either by ingesting triatomines or by consuming small infected mammals. Although dogs have low transmissibility competence, they still have the ability to infect triatomines, thus being considered secondary hosts (CANTILLO-BARRAZA et al., 2015; MEYERS et al., 2017). According to other authors (FUNG et al., 2014; CURTIS-ROBLES et al., 2017b), the presence of dogs in households is considered a risk factor for attracting vectors, increasing the probability of interaction between insects and infected human hosts.

Areas with a higher number of seropositive animals were often located near forests with palm trees and large açai plantations, where dogs had free access. There was a lack of protection for synanthropic animals, contact with domestic birds, and frequent reports of triatomine invasion into households. Additionally, there were improvised shelters without veterinary care or preventive immunization programs. Conditions such as the interior wall construction (adobe and mud), type of flooring (clay), roof covering, presence of eaves, and the proximity of coffee plants were also noted (BUSTAMANTE et al., 2014; ALMEIDA et al., 2015; JIMENEZ-COELLO et al., 2015; ARCE-FONSECA et al., 2017).

Dogs can serve as a transfer link for Chagas disease between different environments, as these animals move through ecological corridors between agricultural areas and human dwellings. There is a higher prevalence in stray and semi-domiciled dogs compared to pets or fully domiciled dogs. Shelters' dogs are, thus, a sensitive population for assessing the local risk of disease transmission. Continuous active surveillance is necessary for detecting clinical cases in both dogs and humans, in addition to vector investigation (LEÇA-JUNIOR et al., 2013; RAMIREZ et al., 2013; VASQUES et al., 2013; CHIKWETO et al., 2014; TENNEY et al., 2014; GONZALEZ et al., 2015; LOPEZ-CANCINO et al., 2015; TRINDADE et al., 2015; GARCIA et al., 2016; ZAMORA-LEDESMA et al., 2016; ARJONA et al., 2017; SOUZA et al., 2018).

Regarding the diagnosis of the disease, serological assays can be employed; however, accurately detecting true negatives or true positives is challenging when individual values are close to the cutoff, and there's a possibility of cross-reactivity with other species, such as

Trypanosoma rangeli, *Trypanosoma caninum*, and *Leishmania chagasi* (MORAIS et al., 2013; RAMIREZ et al., 2013; PEREZ et al., 2016). For this reason, in Chagas disease, precise case detection is typically carried out through multiple independent assays. The Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and Indirect Immunofluorescence Assay (IFA) are usually performed first, and if results are not concordant, a third assay is conducted (LARDEUX et al., 2016).

Another issue to be addressed is the high discordance between the tests used, as described by various authors who found significant differences in the number of positive animals in each test when performing serological tests, xenodiagnosis, hemoculture, and PCR (LIZUNDIA et al., 2014; MARTINEZ et al., 2014; MONJE-RUMI et al., 2015; ORTIZ et al., 2016; TAHIR et al., 2018).

Mendes et al. (2013) found good agreement between IFA and HAI and moderate agreement between IFA and ELISA, according to the Kappa index. Regarding sensitivity and specificity, they observed that the combined IFA and HAI tests showed higher sensitivity (79%) and specificity (98%) compared to individual tests or other combinations. Saldaña et al. (2015) reported that the test with the highest specificity and sensitivity was the rapid test (98% and 100%), followed by IFA (98% and 90%) and ELISA (95% and 80%), with the rapid test and IFA showing the highest agreement. Therefore, it is necessary to implement reliable detection methods for animal surveillance to reduce the risk of human infection (ROCHA et al., 2013; ROQUE et al., 2013; GALAVIZ-SILVA et al., 2017; ORTEGA-PACHECO et al., 2017).

One limitation of this study is the decade-long difference between some included surveys. During this period, various environmental changes, including demographic and socioeconomic shifts, may have occurred, affecting not only the access of dogs to triatomines or vice versa but also aspects related to responsible pet ownership, such as veterinary care, improved nutritional conditions, and preventive care.

A One Health approach, characterized by collaborative and interdisciplinary efforts across various professions, unites human, animal, and environmental health to comprehend the origins of emerging or re-emerging diseases and the factors favoring zoonotic transmission from animals to humans. One Health plays a significant role in defining strategies for prevention, control, health promotion, and more effective, specific, consistent, and sustainable healthcare and social attention for each evaluated area (BIDAISEE; MACPHERSON, 2014; DIAS et al., 2016).

5. FINAL REMARKS

In conclusion, dogs can be employed as indicators to detect areas of continuous or re-emerging transmission, serving as sentinel animals. This approach allows for the identification of households or clusters with a high risk of transmission, including the characterization of circulating genotypes. Prioritizing early interventions, such as managing infected dogs through the application of topical insecticides and conducting serological surveys concurrently with rabies vaccination campaigns, can be a notably cost-effective strategy. The ease of handling dogs and the ability to monitor their movements without significant financial investment or additional physical infrastructure contribute to the feasibility of this approach. Therefore, municipal environmental health surveillance agencies should consider implementing reservoir research as an integral part of Chagas disease prevention and control strategies in the country.

6. ACKNOWLEDGMENTS AND FUNDING

This work was carried out with the support of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel – Brazil (CAPES) – Funding Code 001, and the Graduate Program in Health and Environment (PSA/UNIT).

7. REFERENCES

ALMEIDA, V.T.; KOBAYASHI, Y.T.S.; ROQUE, A.L.R.; BARROS, J.H.S.; CASTRO, R.L.S.; MADEIRA, E.A.O.; et al. Dogs infection by *Trypanosoma cruzi* in São Domingos do Capim, State of Pará, Brazil. **Rev Bras Med Vet**, v. 37, p.106-112, 2015.

ARCE-FONSECA, M.; CARRILO-SÁNCHEZ, S.C.; MOLINA-BARRIOS, R.M.; MARTÍNEZ-CRUZ, M.; CEDILLO-COBIÁN, J.R.; HENAO-DÍAZ, Y.A. et al. Seropositivity for *Trypanosoma cruzi* in domestic dogs from Sonora, Mexico. **Infect Dis Poverty**, v. 6, p. 120. 2017.

ARJONA, J.G.; ZARAGOZA, V.M.; ZARAGOZA, V.C.; HERRERA, R.G.; SÁNCHEZ, M.M.; SANTAMARIA, M.E.; et al. Antibodies of *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana* and *Leishmania braziliensis* in domiciled dogs in Tabasco, Mexico. **Rev MVZ Córdoba**, v. 22, p. 5829-5836, 2017.

- BAUJAT, B.; MAHÉ, C.; PIGNON, J.P.; HILL, C. A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. **Statist Med**, v. 21, p. 2641–2652, 2002.
- BEARD, C.B.; PYE, G.; STEURER, F.J.; RODRIGUEZ, R.; CAMPMAN, R.; PETERSON, A.T.; et al. Chagas disease in a domestic transmission cycle, southern Texas, USA. **Emerg Infect Dis**, v. 9, p. 103-105, 2003.
- BERRIZBEITIA, M.; CONCEPCIÓN, J.L.; CARZOLA, V.; RODRÍGUEZ, J.; CÁRCERES, A.; QUIÑONES, W. Seroprevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en *Canis familiaris* del estado Sucre, Venezuela. **Biomédica**, v. 33, p. 214-225, 2013.
- BEZERRA, C.M.; CAVALCANTI, L.P.G.; SOUZA, R.C.M.; BARBOSA, S.E.; XAVIER, S.C.C.; JANSEN, A.M.; et al. Domestic, peridomestic and wild hosts in the transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Caatinga area colonised by *Triatoma brasiliensis*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 109, p. 887-898, 2014.
- BIDAISEE, S.; MACPHERSON, C.N.L. Zoonoses and One Health: A review of the literature. **J Parasit Res**, v. 874345, p. 1-8. 2014.
- BUSTAMANTE, D.M.; URIOSTE-STONE, S.M.; JUÁREZ, J.G.; PENNINGTON, P.M. Ecological, Social and Biological Risk Factors for Continued *Trypanosoma cruzi* Transmission by *Triatoma dimidiata* in Guatemala. **PLoS ONE**, v. 9, e104599, 2014
- CANTILLO-BARRAZA, O.; GARCÉS, E.; GÓMEZ-PALACIO, A.; CORTÉS, L.A.; PEREIRA, A.; MARCET, P.L.; et al. Eco-epidemiological study of an endemic Chagas disease region in northern Colombia reveals the importance of *Triatoma maculata* (Hemiptera: Reduviidae), dogs and *Didelphis marsupialis* in *Trypanosoma cruzi* maintenance. **Parasit Vect**, v. 8, p. 482, 2015.
- CARDINAL, M.V.; OROZCO, M.M.; ENRIQUEZ, G.F.; CEBALLOS, L.A.; GASPE, M.S.; ALVARADO-OTEGUI, J.A.; et al. Heterogeneities in the Ecoepidemiology of *Trypanosoma cruzi* Infection in Rural Communities of the Argentinean Chaco. **Am J Trop Med Hyg**, v. 90, p. 1063–1073, 2014.
- CARRILLO-PERAZA, J.R.; MANRIQUE-SAIDE, P.; RODRÍGUEZ-BUENFIL, J.C.; ESCOBEDO-ORTEGÓN, J.F.; RODRÍGUEZ-VIVAS, R.I.; et al. Estudio serológico de la Tripanosomiasis Americana y factores asociados en perros de una comunidad rural de Yucatán, México. **Arch Med Vet**, v. 46, p. 75-81, 2014.
- CASTILLO-NEYRA, R.; CHU, L.C.; QUISPE-MACHACA, V.; ANCCA-JUAREZ, J.; CHAVEZ, F.S.M.; et al. The potential of canine sentinels for reemerging *Trypanosoma cruzi* transmission. **Prevent Vet Med**, v. 120, p. 349-356, 2015.
- CHIKWETO, A.; KUMTHEKAR, S.; CHAWLA, P.; TIWARI, K.P.; PEREA, L.M.; et al. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in stray and pet dogs in Grenada, West Indies. **Trop Biomed**, v. 31, p. 347–350, 2014.
- CODEÇO, C.; RIBEIRO, K.; FIGUEIRÓ, R.; HONÓRIO, N.; Interações ecológicas e doenças transmissíveis. **Oecol Aust**, v. 14, p. 588-590, 2010.
- CURTIS-ROBLES, R.; SNOWDEN, K.F.; DOMINGUEZ, B.; DINGES, L.; RODGERS, S. Epidemiology and Molecular Typing of *Trypanosoma cruzi* in Naturally-Infected Hound Dogs

and Associated Triatomine Vectors in Texas, USA. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, p.e0005298, 2017a.

CURTIS-ROBLES, R.; ZECCA, I. B.; ROMAN-CRUZ, V.; CARBAJAL, E. S.; AUCKLAND, L. D.; FLORES, I.; et al. *Trypanosoma cruzi* (Agent of Chagas Disease) in Sympatric Human and Dog Populations in “Colonias” of the Lower Rio Grande Valley of Texas. **Am J Trop Med Hyg**, v. 96, p. 805–814, 2017b.

DARIO, M. A.; LISBOA, C. V.; COSTA, L. M.; MORATELLI, R.; NASCIMENTO, M. P.; COSTA, L. P.; et al. High *Trypanosoma spp.* diversity is maintained by bats and triatomines in Espirito Santo state, Brazil. **PLoS ONE**, v. 12, p. e0188412, 2017.

DARIO, M. A.; RODRIGUES, M. S.; BARROS, J. H. S.; XAVIER, S. C. C.; D'ANDREA, P. S.; ROQUE, A. L. R.; et al. Ecological scenario and *Trypanosoma cruzi* DTU characterization of a fatal acute Chagas disease case transmitted orally (Espírito Santo state, Brazil). **Paras Vect**, v. 9, p. 477, 2016.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials**, v. 7, p. 177-188, 1986.

DIAS, J. C. P. Control of Chagas Disease in Brazil. **Parasit Today**, v. 3, p. 336-341, 1987

DIAS, J. C. P.; RAMOS, A. N. R.; GONTIJO, E. D.; LUQUETTI, A.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; COURA, J. R.; et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 25, p. 7-86, 2016.

ENRIQUEZ, G. F.; CARDINAL, M. V.; OROZCO, M. M.; LANATI, L.; SCHIJMAN, A. G.; GÜRTLER, R. E.; Discrete typing units of *Trypanosoma cruzi* identified in rural dogs and cats in the humid Argentinean Chaco. **Parasitology**, v. 140, 303–308, 2013a.

ENRIQUEZ, G. F.; CARDINAL, M. V.; OROZCO, M. M.; SCHIJMAN, A. G.; GÜRTLER, R. E.; Detection of *Trypanosoma cruzi* infection in naturally-infected dogs and cats using serological, parasitological and molecular methods. **Acta Trop**, v. 126, p. 211–217, 2013b.

ENRIQUEZ, G. F.; GARBOSSA, G.; MACCHIAVERNA, N. P.; ARGIBAY, H. D.; BUA, J.; GÜRTLER, R. E.; et al. Is the infectiousness of dogs naturally infected with *Trypanosoma cruzi* associated with poly-parasitism? **Vet Parasit**, v. 223, p. 186–194, 2016.

FERNANDES, A. R. F.; PIMENTA, C. L. R. M.; VIDAL, I. F.; OLIVEIRA, G. C.; SARTORI, R. S.; ARAÚJO, R. B.; et al. Risk factors associated with seropositivity for *Leshmania spp.* and *Trypanosoma cruzi* in dogs in the state of Paraíba, Brazil. **Rev Bras Parasitol Vet**, v. 25, p. 90-98, 2016.

FERRAZ, A. S.; FIGUEIREDO, J. F. C. Transmission of Chagas disease through transplanted kidney: occurrence of the acute form of the disease in two recipients from same donor. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 35, p. 461-463, 1993.

FLORIDIA-YAPUR, N.; VEGA-BENEDETTI, A. F.; MONJE RUMI, M.; RAGONE, P.; LAUTHIER, J. J.; TOMASINI, N.; et al. Evaluation of recombinant antigens of *Trypanosoma cruzi* to diagnose infection in naturally infected dogs from Chaco region, Argentina. **Paras Immunol**, v. 36, p. 694–699, 2014.

FUNG, H. L.; CALZADA, J.; SALDAÑA, A.; SANTAMARIA, A. M.; PINEDA, V.; GONZALEZ, K.; et al. Domestic dog health worsens with socio-economic deprivation of their home communities. **Acta Trop**, v. 135, p. 67–74, 2014.

GALAVIZ-SILVA, L.; MERCADO-HERNANDEZ, R.; ZARATE-RAMOS, J.; MOLINA-GARZA, A. J.; Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in dogs and small mammals in Nuevo León, Mexico. **Rev Arg Microbiol**, v. 49, p. 216-223, 2017.

GARCIA, M. N.; O'DAY, S.; FISHER-HOCH, S.; GORCHAKOV, R.; PATINO, R.; FERIA ARROYO, T. P.; et al. One Health Interactions of Chagas Disease Vectors, Canid Hosts, and Human Residents along the Texas-Mexico Border. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, e0005074, 2016.

GONZÁLEZ, C. R.; REYES, C.; CANALS, A.; PARRA, A.; MUÑOZ, X.; RODRÍGUEZ, K. An entomological and seroepidemiological study of the vectorial-transmission risk of Chagas disease in the coast of northern Chile. **Med Vet Entomol**, v. 29, p. 387–392, 2015.

HASSEL, J. M.; BEGON, M.; WARD, M. J.; FEVRE, E. M. Urbanization and Disease Emergence: Dynamics at the wildlife – livestock – human interface. **Trends Ecol Evol**, v. 32, p. 55 – 67, 2017.

JAIMES-DUEÑEZ, J.; TRIANA-CHAVEZO, O.; CANTILLO-BARRAZA, O.; HERNANDEZ, C.; RAMIREZ, J. D.; et al. Molecular and serological detection of *Trypanosoma cruzi* in dogs (*Canis lupus familiaris*) suggests potential transmission risk in areas of recent acute Chagas disease outbreaks in Colombia. **Prevent Vet Med**, v. 141, p. 1-6, 2017.

JIMÉNEZ-COELLO, M.; ACOSTA-VIANA, K.; GUZMÁN-MARÍN, E.; BÁRCENAS-IRABIÉN, A.; ORTEGA-PACHECO, A. American trypanosomiasis and associated risk factors in owned dogs from the major city of Yucatan, Mexico. **J Venom Anim Tox incl Trop Dis**, v. 21, p. 37, 2015.

LARDEUX, F.; TORRICO, G.; ALIAGA, C. Calculation of the ELISA's cut-off based on the change-point analysis method for detection of *Trypanosoma cruzi* infection in Bolivian dogs in the absence of controls. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 111, p. 501-504, 2016.

LEÇA-JÚNIOR, N. F.; ALMEIDA, V. A.; CARVALHO, F. S.; ALBUQUERQUE, G. R.; SILVA, F. L. First report of *Trypanosoma cruzi* infection in naturally infected dogs from southern Bahia, Brazil. **Rev. Bras. Parasitol Vet**, v. 22, p. 182-185, 2013.

LIMA, V. S.; XAVIER, S. C. C.; MALDONADO, I. F. R.; ROQUE, A. L. R.; VICENTE, A. C. P.; JANSEN, A. M. Expanding the Knowledge of the Geographic Distribution of *Trypanosoma cruzi* TcII and TcV/TcVI Genotypes in the Brazilian Amazon. **PLoS ONE**, v. 9, p. e116137, 2014.

LIZUNDIA, R.; PICADO, A.; CORDERO, M.; CALDERÓN, A.; DEBORGGRAEVE, S.; MONTENEGRO, V. M.; et al. A. Molecular and serological rapid tests as markers of *Trypanosoma cruzi* infection in dogs in Costa Rica. **Trop Parasitol**, v. 4, p. 111–114, 2014.

LONEY, P. L.; CHAMBERS, L. W.; BENNETT, K. J.; ROBERTS, J. G.; STRATFORD, P. W. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. **Chronic Dis Can**, v. 19, p. 170-176, 1998.

LOPEZ-CANCINO, S. A.; TUN-KUM, E.; CRUZ-FELIX, H. K.; IBARRA-CERDENA, C. N.; IZETA-ALBERDI, A.; PECH-MAY, A.; et al. Landscape ecology of *Trypanosoma cruzi* in the Southern Yucatan Peninsula. **Acta Trop**, v. 151, p. 58-72, 2015.

MARTÍNEZ, I.; MARTÍNEZ-IBARRA, A.; ARCE-FONSECA, M.; RODRÍGUEZ-MORALES, O.; PÉREZ-MORALES, D.; LÓPEZ, P. A. R.; et al. Seroprevalence and major antigens

recognized by sera from *Trypanosoma cruzi*-infected dogs from Jalisco, México. **Rev Arg Microbiol**, v. 46, p. 85-90, 2014.

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. **Bull World Health Org**, v. 94, p. 103–110, 2016.

MAZIN, S. C.; MARTINEZ, E. Z. **Modelos Estatísticos em Metanálises**. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Medicina Social. 2009.

MENDES, R. S.; SANTANA, V. L.; JANSEN, A. M.; XAVIER, S. C. C.; VIDAL, I. F.; ROTONDANO, T. E. F.; et al. Aspectos epidemiológicos da Doença de Chagas canina no semiárido paraibano. **Pesq Vet Bras**, v. 33, p. 1459-1465, 2013

MEYERS, A. C.; MEINDERS, M.; HAMER, S. A. Widespread *Trypanosoma cruzi* infection in government working dogs along the Texas-Mexico border: Discordant serology, parasite genotyping and associated vectors. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, e0005819, 2017.

MINTER, D. M. New Approaches in American Trypanosomiasis Research. Washington DC: Effects on transmission to man of the presence of domestic animals in infected households. **Pan Am Health Org Sci Public**, v. 318, p. 330–337, 1976.

MONJE-RUMI, M. M.; BRANDÁN, C. P.; RAGONE, P. G.; TOMASINI, N.; LAUTHIER, J. J.; ALBERTI D'AMATO, A. M.; et al. *Trypanosoma cruzi* diversity in the Gran Chaco: mixed infections and differential host distribution of TcV and TcVI. **Infect Genet Evol**, v. 29, p. 53-59, 2015.

MONTENEGRO, V. M.; JIMÉNEZ, M.; PINTO DIAS, J. C.; ZELEDÓN, R. Chagas disease in dogs from endemic areas of Costa Rica. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 491-494, 2002.

MORAIS, N. A.; SOUSA, M. G.; MEIRELES, L. R.; KESPER, N.; UMENZAWA, E. S. Canine visceral leishmaniasis and Chagas disease among dogs in Araguaína, Tocantins. **Rev Bras Parasitol Vet**, v. 22, p. 225-229, 2013.

ORTEGA-PACHECO, A.; GUZMAN-MARIN, E.; ACOSTA-VIANA, K. Y.; VADO-SOLIS, I.; JIMENEZ-DELGADILLO, B.; CARDENAS-MARRUFO, M.; et al. Serological survey of *Leptospira interrogans*, *Toxoplasma gondii* and *Trypanosoma cruzi* in free roaming domestic dogs and cats from a marginated rural area of Yucatan Mexico. **Vet Med Sci**, v. 3, p. 40–47, 2017.

ORTIZ, S.; CEBALLOS, M. J.; GONZÁLEZ, C. R.; REYERS, C.; GOMEZ, V.; GARCIA, A.; SOLARI, A. *Trypanosoma cruzi* diversity in infected dogs from areas of the north coast of Chile. **Vet Parasitol: Reg Stud Rep**, v. 5, p. 42-47, 2016.

PEREZ, T. D.; FIGUEIREDO, F. B.; VELHO JÚNIOR, A. A. M.; SILVA, V. L.; MADEIRA, M. F.; BRAZIL, R. P.; et al. Prevalence of American Trypanosomiasis and Leishmaniases in domestic dogs in a rural area of the municipality of São João do Piauí, Piauí State, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 58, p. 79, 2016.

RAMÍREZ, J. D.; TURRIAGO, B.; TAPIA-CALLE, G.; GUHL, F. Understanding the role of dogs (*Canis lupus familiaris*) in the transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* genotypes in Colombia. **Vet Parasitol**, v. 196, p. 216-219, 2013.

ROCHA, F. L.; ROQUE, A. L. R.; ARRAIS, R. C.; SANTOS, J. P.; LIMA, V. S.; XAVIER, S. C. C.; et al. *Trypanosoma cruzi* TcI and TcII transmission among wild carnivores, small mammals and dogs in a conservation unit and surrounding areas, Brazil. **Parasitology**, v. 140, p. 160–170, 2013.

ROJAS, A.; VINHAES, M.; RODRIGUEZ, M.; MONROY, J.; PERSAUD, N.; AZNAR, R. C.; et al. Reunião Internacional sobre Vigilância e Prevenção da doença de Chagas na Amazônia. Implementação da iniciativa intergovernamental de Vigilância e Prevenção da doença de Chagas na Amazônia. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38, p. 82-89, 2005.

ROQUE, A. L.; XAVIER, S. C.; GERHARDT, M.; SILVA, M. F.; LIMA, V. S.; D'ANDREA, P. S.; et al. *Trypanosoma cruzi* among wild and domestic mammals in different areas of the Abaetetuba municipality (Pará State, Brazil), an endemic Chagas disease transmission area. **Vet Parasitol**, v. 193, p. 71-77, 2013.

SALDAÑA, A.; CALZADA, J. E.; PINEDA, V.; PEREA, M.; RIGG, C.; GONZÁLEZ, K.; et al. Risk factors associated with *Trypanosoma cruzi* exposure in domestic dogs from a rural community in Panama. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, p. 936-944, 2015.

SOUZA, G. B.; GUEDES, P. E. B.; OLIVEIRA, T. N. A.; CARVALHO, F. S.; ALBUQUERQUE, G. R.; SILVA, F. L. Natural infection by *Trypanosoma cruzi* in dogs located in Ituberá, Southern Bahia, Brazil. **Semina: Ciên Agr**, v. 39, p. 881-886, 2018.

TAHIR, D.; DAVOUST, B.; HEU, K.; LAMOUR, T.; DEMAR, M.; MARIÉ, J. L.; et al. Molecular and serological investigation of *Trypanosoma cruzi* infection in dogs in French Guiana. **Vet Parasitol: Reg Stud Rep**, v. 12, p. 106-109, 2018.

TENNEY, T. D.; CURTIS-ROBLES, R.; SNOWDEN, K. F.; HAMER, S. A. Shelter Dogs as Sentinels for *Trypanosoma cruzi* Transmission across Texas, USA. **Emerg Infect Dis**, v. 20, p. 1323-1326, 2014.

TRINDADE, C. N. S.; CUNHA FILHO, N. A.; AVILA, L. F. C.; VILLELA, M. M.; FARIAS, N. A. R.; LEITE, F. P. L. Immunofluorescent Antibody Test (IFAT) for *Trypanosoma cruzi* in dogs from urban and rural areas of Pelotas, RS. **B Indústr. Anim**, v. 72, p. 111-116, 2015

VÁSQUEZ, C.; ROBLEDO, S.; CALLE, J.; TRIANA, O. Identificación de nuevos escenarios epidemiológicos para la enfermedad de Chagas en la región momposina, norte de Colombia. **Biomedica**, v. 33, p. 526-537, 2013.

WHO - World Health Organization. **Chagas Disease – Epidemiology**. 2018. Disponível em <<http://www.who.int/chagas/epidemiology/en/>> Acessado em 28/05/2018.

WHO - World Health Organization. **Distribuição dos casos de infecção por *T. cruzi*, baseado em estimativas oficiais e status da transmissão vetorial, Mundo (2006-2009)**. 2010. Disponível em <http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_chagas_2009.png> Acessado em 13/06/2018.

XAVIER, S. C. C.; ROQUE, A. L. R.; BILAC, D.; ARAUJO, V. A. L.; NETO, S. F. C.; LOROSA, E.; et al. Distantiae Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A New Epidemiological Feature of Acute Chagas Disease in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, p. e2878, 2014.

ZAMORA-LEDESMA, S.; HERNÁNDEZ-CAMACHO, N.; VILLAGRÁN-HERRERA, M. E.; SÁNCHEZ-MORENO, M.; CONCHA-VALDEZ, F. G.; JONES, R. W.; et al. Presence of

trypanosomatid antibodies in gray foxes (*Urocyon cinereoargenteus*) and domestic and feral dogs (*Canis lupus familiaris*) in Queretaro, Mexico. **Vet Parasitol: Reg Stud Rep**, v. 5, p. 25–30, 2016.

ZINGALES, B.; MILES, M. A.; CAMPBELL, D. A.; TIBAYERENC, M.; MACEDO, A. M.; TEIXEIRA, M. M. G.; et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. **Infect Genet Evol**, v. 12, p. 240-253, 2012.

REVISÃO SOBRE O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS: PASSADO, PRESENTE E FUTURO

Lucas Xavier Epiphânio¹, Yago Visinho dos Reis¹, Jader de Oliveira², Mara Cristina Pinto¹ e João Aristeu da Rosa¹

1. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP/FCFAR) – Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Parasitologia, Araraquara, SP, Brasil;
2. Universidade de São Paulo – Faculdade de Saúde Pública (USP/FSP) – Departamento de Epidemiologia, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A doença de Chagas, também conhecida por tripanossomíase americana, é uma doença negligenciada que afeta cerca de sete milhões de pessoas ao redor do mundo. Apesar de ter sido caracterizada há mais de 100 anos, não existe um tratamento que seja completamente eficaz, uma vez que a cura só é possível durante a fase aguda da doença. Assim, o presente trabalho tem por objetivo fazer uma recuperação bibliográfica da história do tratamento para a doença de Chagas desde sua descrição em 1909 até as atuais pesquisas no combate a essa zoonose. Diversos fármacos já foram testados, como compostos arsenicais, tintura de fucsina, antimoniais, bisquinaldinas, fenantridinas, aminoquinolonas, nitrofurazonas e ribofuranosilpurinas. Os únicos com resultados positivos foram o Nifurtimox e o Benznidazol, de 1957 e 1962, respectivamente. Tais medicamentos são os fármacos de escolha para a doença de Chagas até hoje. Contudo, além de não serem eficazes na fase crônica, apresentam inúmeros efeitos colaterais que causam evasão de cerca de 20% dos pacientes em tratamento. Assim, ainda existe a necessidade de novos medicamentos e tratamentos para essa doença. Alguns fármacos já utilizados para outras doenças têm se mostrado promissores, como os derivados do imidazol (por exemplo, cetoconazol) e as dibenzilideaneacetonas (por exemplo, o composto A3K2A3). Além disso, ressaltamos a importância da Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (*Drug for Neglected Diseases initiative* – DNDi), que foi essencial no desenvolvimento das doses pediátricas do Benznidazol e dos estudos reavaliando as doses e duração dos tratamentos em adultos com esse medicamento (o estudo Bendita).

Palavras-chave: *Trypanosoma cruzi*, doença negligenciada e medicamentos

ABSTRACT

Chagas disease, also known as American trypanosomiasis, is a neglected disease that affects around seven million people around the world. Despite having been characterized over 100 years ago, there is no treatment that is completely effective, as a cure is only

possible during the acute phase of the disease. Thus, the present work aims to make a bibliographical recovery of the history of treatment for Chagas disease from its description in 1909 to current research into combating this zoonosis. Several drugs have already been tested, such as arsenical compounds, fuchsine tincture, antimonials, bisquinaldines, phenanthridines, aminoquinolones, nitrofurazones and ribofuranosylpurines. The only ones with positive results were Nifurtimox and Benznidazol, from 1957 and 1962, respectively. Such medications are the drugs of choice for Chagas disease to this day. However, in addition to not being effective in the chronic phase, they present numerous side effects that cause avoidance in around 20% of patients undergoing treatment. Therefore, there is still a need for new medications and treatments for this disease. Some drugs already used for other diseases have shown promise, such as imidazole derivatives (for example, ketoconazole) and dibenzylideneacetones (for example, the compound A3K2A3). Furthermore, we highlight the importance of the Drug for Neglected Diseases initiative (DNDi), which was essential in the development of pediatric doses of Benznidazole and studies reevaluating the doses and duration of treatments in adults with this medication (the Bendita study).

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, neglected disease and drugs

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, também conhecida por tripanossomíase americana é uma doença considerada negligenciada por afetar principalmente populações de áreas rurais que muitas vezes não tem acesso a um sistema básico de saúde. Sua descrição ocorreu há mais de 110 anos, em 1909 quando o sanitarista Dr. Carlos Ribeiro Justiniano Chagas relatou que o protozoário *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909) era o parasito causador da doença, em uma garota de apenas dois anos de idade, a Berenice Soares de Moura (OMS, 2023a).

No passado, a doença era encontrada apenas nos países latino americanos, onde se encontra a maior variedade dos vetores da doença, mas atualmente é considerada uma doença tropical global devido às idas e vindas pelos processos migratórios (CASTRO; SOEIRO, 2017). Cerca de sete milhões de pessoas estão infectadas com *T. cruzi* no mundo, com aproximadamente 10.000 mortes por ano devido a manifestações clínicas da doença (OMS, 2023). Além disso, estima-se que mais de 75 milhões de pessoas que residem em áreas endêmicas estejam em risco de adquirir a doença no mundo (OMS, 2023b).

A principal forma de transmissão do parasito é a vetorial por meio de fezes/urina contaminadas de insetos hematófagos da subfamília Triatominae (Hemiptera, Reduviidae) (OMS, 2023a). Esses insetos apresentam o hábito de defecar/urinar durante ou logo após o repasto sanguíneo, de modo que o parasito pode atingir o local da picada e infectar o hospedeiro (OMS, 2023a). Além disso, outros meios de transmissão também podem ocorrer

como ingestão de comida contaminada, contaminação durante o nascimento, acidentes de laboratório, transfusões de sangue e transplante de órgãos (OMS, 2023a).

Desde a década de 1990 houve uma drástica queda na prevalência de infectados com estimativa de 16 a 18 milhões de pessoas para 9,8 milhões em 2006 e de 6 a 7 milhões em 2010. Essa queda é consequência do desenvolvimento de programas transnacionais focados na eliminação do vetor domiciliado e na triagem de doadores de sangue (OMS, 2023a). Ainda assim, a doença segue sem um tratamento efetivo. Os únicos medicamentos de referência para o combate da doença datam da década de 1960 e 1970, os quais só promovem a cura durante a fase aguda da doença (que muitas vezes é assintomática), além de apresentarem efeitos adversos que muitas vezes levam o paciente a suspensão do tratamento.

Assim, o presente trabalho tem por objetivo fazer uma recuperação bibliográfica da história do tratamento para a doença de Chagas desde sua descrição em 1909 até as atuais pesquisas no combate a essa zoonose.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

Em um de seus artigos, José Rodrigues Coura dividiu o histórico para o tratamento da doença de Chagas em três etapas (COURA; CANÇADO, 2017). Uma primeira etapa observada entre 1909 a 1935, compreendendo desde a descrição da doença até o lançamento do Manual de Doenças Tropicais Infectuosas por Evandro Chagas e Carlos Chagas. Uma segunda etapa compreendendo o período entre 1936 a 1960, correspondendo aos testes feitos com 23 fármacos quimioterápicos e 30 antibióticos, dos quais todos apresentaram resultados ineficazes ou muitas vezes duvidosos (COURA; CANÇADO, 2017). E por fim, de 1961 em diante, onde se começou a buscar fármacos que eliminassem o *T. cruzi* do organismo humano (COURA; CANÇADO, 2017).

2.1.1. Primeira etapa

Apesar de Carlos Chagas ter feito um imenso trabalho de documentação de um novo parasito, desde seu ciclo de vida à descrição dos hospedeiros e vetor, sendo uma das mais completas e bem-sucedidas descrições da história da biologia e patologia humana, poucos foram os avanços envolvendo um tratamento para essa enfermidade (CHAGAS, 1909). Acredita-se que as primeiras tentativas de tratamento tenham se baseado particularmente em arsênicais utilizados para sífilis desde 1906, e mais tarde em 1912, com antimonialais, utilizados para leishmaniose (DIAS; COURA, 1997; COURA; CANÇADO, 2017) e assim se seguiu mesmo depois de sua morte em novembro de 1934. Durante essa primeira etapa, têm-se relatos de dois estudos, um ocorrido em 1912 por Mayer e Rocha Lima onde fizeram uma série de estudos utilizando atoxil (composto orgânico arsenical), tintura de fucsina e tártaro emético (um antimonial pentavalente) no tratamento para doença de Chagas, e outro, posteriormente em 1914, onde os mesmos fizeram também testes utilizando Cloreto de Mercúrio. Esses compostos tiveram baixa ou nenhuma eficiência (DIAS; COURA, 1997; COURA; CANÇADO, 2017).

2.1.2. Segunda etapa

Posteriormente, com os avanços na produção e obtenção de novos fármacos, ocorreu um período de grande busca por um tratamento para essa doença, o que segundo os registros da época, levou pesquisadores espalhados pelo mundo a testarem novos fármacos conforme iam surgindo. Aproximadamente 23 fármacos quimioterápicos e outros 30 antibióticos foram testados entre o período de 1936 e 1962 com resultados positivos contra a forma sanguínea do protozoário em animais e culturas celulares, tendo sido realizado, inclusive alguns testes clínicos (COURA; CANÇADO, 2017). No entanto, apesar desses resultados, era difícil de avaliar a definitiva eficácia desses fármacos devido ao fato de que os testes clínicos geralmente ocorriam na fase aguda da doença e muitos indivíduos progredem naturalmente para um quadro de melhora clínica em algumas semanas.

Dentre alguns dos compostos testados, os principais grupos de interesse foram bisquinaldinas, arsenicais trivalentes, fenantridinas, 6-metoxi-8-aminoquinolonas; nitrofurazonas e ribofuranosilpurinas, os quais serão detalhados a seguir:

Bisquinaldina: a bisquinaldina, também conhecida como Bayer 7602, foi o primeiro fármaco quimioterápico com certo grau de estudos frente ao tratamento da doença de

Chagas. Alguns estudos foram realizados de 1937 a 1941, nos quais foi possível observar uma pequena ação contra as formas sanguíneas, mas não contra as formas intracelulares, sendo muitas vezes observada uma melhora dos pacientes em fase aguda, mas que ainda apresentavam xenodiagnóstico positivo (CARDOSO, 1940; FULTON, 1943; FRANS; GOBLES, 1961). Apesar disso, esse fármaco foi utilizado por mais alguns anos inclusive como referência para dados comparativos nos estudos de novos fármacos destinados ao tratamento para a doença de Chagas (BRENER; CHIARI, 1967).

Compostos arsênicais trivalentes: poucos anos depois da introdução do fármaco Bayer 7602, dois novos compostos arsênicais nomeados de Bayer 9736 e Bayer 10557 foram sintetizados. Após algumas análises, foi observado que o Bayer 9736 era menos eficaz que o Bayer 7602, o que acabou por desestimular estudos futuros com esse composto (FULTON, 1943). Já o Bayer 10557, também conhecido como Spirotrypan, apresentou atividade contra as formas sanguíneas da doença, mas a alta toxicidade do medicamento impedia o seu emprego em doses eficazes e, além disso, apenas um dos 150 pacientes testados obteve o xenodiagnóstico negativo após o tratamento (FRANS; GOBLES, 1956). Além desses, outro composto arsênical trivalente analisado no combate à doença de Chagas foi o Butarsen, um ácido butírico derivado do fenilarsenóxido, que promovia o desaparecimento dos parasitos no sangue de ratos, mas apenas temporariamente (FRANS; GOBLES, 1956).

Fenantridinas: dez anos após o Bayer 7602 foram iniciados estudos relacionados às fenantridinas, nos quais vários fármacos foram produzidos, mas apenas alguns surtiram efeito contra a doença. Um deles, aparentemente promissor, o sal de metobromuro de carbídeo mostrou atividade contra as formas intracelulares do parasito em cultura de tecido, mas sua síntese envolvia muitas etapas, o que dificultava sua produção (LOCK, 1950). Posteriormente, o etanosulfonato de carbídeo foi proposto, que possuía algumas semelhanças com o Bayer 7602, mas que também se mostrou eficaz, além de produzir necrose no local das injeções intramusculares (FRANS; GOBLES, 1961). Posteriormente, a dose e a via de inoculação foram ajustadas e o medicamento demonstrou eficácia contra as formas sanguíneas do parasito sem grandes efeitos colaterais, contudo, após o tratamento, os pacientes ainda apresentavam xenodiagnóstico positivo (FRANS; GOBLES, 1961). Por fim, o sulfato de carbídeo também não se mostrou eficaz, sendo testado em apenas um paciente, no qual foram observados efeitos benéficos, mas que apresentou teste de fixação de Machado Guerreiro positivo mesmo após o desaparecimento do parasito na corrente sanguínea (GOODWIN et al., 1950).

6-metoxi-8-aminoquinolonas: estudos acerca do tratamento da malária indicavam a utilização de drogas como a primaquina desde 1926 (ROEHL, 1926). No entanto, a atividade de aminoquinolonas frente a doença de Chagas só veio a ser estudada posteriormente, sendo a pentaquina, isopentaquina e primaquina, as drogas antimaláricas mais estudadas na época para esse propósito (FRANS; GOBLES, 1961). Contudo, apesar de haver uma melhora no quadro clínico dos pacientes testados, ainda apresentavam xenodiagnóstico positivo (GOBLE, 1954; FRANS; GOBLES, 1961).

Ribofuranosil-purina: conhecida também por puromicina é um antibiótico produzido por *Streptomyces alboniger* que apresenta certa atividade antiparasitária (HEWITT et al., 1953). Esse medicamento foi inicialmente chamado de acromicina, que posteriormente passou a ser chamado de estilomicina, sendo a acromicina usada então na denominação da tetraciclina, a qual não apresentava atividade contra *T. cruzi* (FRANS; GOBLES, 1961). Devido a isso, em 1955, após o primeiro registro de doença de Chagas em um indígena nos Estados Unidos, o medicamento escolhido para o tratamento foi a acromicina (tetraciclina), que apesar de promover melhora no quadro clínico, não eliminou as formas tripomastigotas do sangue periférico (FRANS; GOBLES, 1956).

Apesar de todos os estudos na busca de uma cura para essa doença, não se pode afirmar com certeza que um fármaco tinha real ação contra o parasito, visto que os resultados apresentavam discrepâncias mesmo quando se tratava do mesmo medicamento. Além disso, o desaparecimento dos sintomas na fase aguda ocorre naturalmente após alguns meses mesmo sem o tratamento da doença, o que poderia contribuir para falsos resultados de cura. Vale ressaltar também, que foram poucos os casos em que se observou a negatificação do xenodiagnóstico, o que contribuiu para a ideia de a doença ter evoluído para um estágio crônico e não para a cura (FRANS; GOBLE, 1961; COURA, 2009).

2.1.3. Terceira etapa

Foi apenas em 1957 que um fármaco demonstrou nítido efeito supressivo frente ao parasito, os quais foram a nitrofurazona, furaltadona e furazolidona (BOAINAIN; RASSI, 1979). Em 1962 surge então o Bayer 2502, mais conhecido por nifurtimox, que é um dos tratamentos de escolha no combate à doença de Chagas, estando na lista de medicamentos essenciais da OMS. O medicamento é apresentado na forma de comprimidos de 120mg do ativo e comercializado com o nome de Lampit® (BOAINAIN; RASSI, 1979). Posteriormente, em meados de 1973, surge o Benznidazol, substância sintetizada pelo Departamento de

Pesquisas dos Laboratórios da Roche. O benznidazol também é um fármaco de primeira escolha no tratamento da doença de Chagas embora, assim como nifurtimox, seja pouco eficaz no tratamento crônico da doença. Sua apresentação é em comprimidos de 100mg do ativo sendo que sua produção atualmente no Brasil fica ao cargo do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe) (LAFEPE, 2007).

Apesar da obtenção desses fármacos com efeito supressivo para a doença de Chagas ter sido em 1957, foi apenas em 1961 que se teve um dos grandes avanços no tratamento da doença. Zigman Brener sugeriu o emprego de medicamentos com ação anti-tripanosossomica, em esquema de duração prolongada a fim de obter ação supressiva no ciclo do parasito no hospedeiro. Em tese, mantendo-se o nível de um fármaco tripanossomicida na corrente sanguínea por período prolongado possibilitaria a ação do composto nas formas sanguíneas do parasito, desta forma, mesmo que *T. cruzi* esteja em sua forma tissular, quando cair novamente na corrente sanguínea, o medicamento ainda estará circulante no organismo para combater os novos tripomastigotas do parasito. Tal protocolo ficou conhecido por “exaustão parasitária” (COURA; CASTRO, 2002). É importante ressaltar que vários foram os estudos feitos posteriormente com esse esquema de posologia que é empregado até hoje no tratamento da doença de Chagas (OMS, 2023).

Ambos os medicamentos, Nifurtimox e Benznidazol apresentam alta eficácia contra o *T. cruzi*, podendo chegar a quase 100% de eficácia, quando administrados o mais breve possível após a contaminação (OMS, 2023b). Contudo, quando administrados após o início da fase aguda da doença, o índice de cura cai para uma porcentagem que varia de 50% a 70% e caso administrados na fase crônica da doença, o índice é menor ainda, podendo chegar a 20% (COURA; CASTRO, 2002). As limitações desses dois medicamentos estão ligadas principalmente ao tratamento extremamente prolongado e aos seus severos efeitos adversos, que muitas vezes podem levar o paciente à descontinuidade e interrupção do tratamento. Vale ressaltar também que, devido ao fato de a doença de Chagas ser uma doença negligenciada e seus sintomas de fase aguda acabarem desaparecendo depois de alguns meses, muitos dos casos de diagnóstico só ocorrem na fase crônica da doença, fase essa em que os medicamentos têm sua eficácia muito reduzida (CASTRO, 1993). Além disso, a efetividade de ambos os medicamentos varia de acordo com a fase da doença, diferença de cepa parasitária, posologia do tratamento e a idade do paciente (FRAGA, 2011).

2.2. NOVAS PERSPECTIVAS

2.2.1. Alvos promissores para o desenvolvimento de fármacos para *T. cruzi*

A descrição do genoma do *T. cruzi* em 2005 permitiu que novos alvos terapêuticos pudessem ser estudados (EL-SAYED et al., 2005). Abaixo estão alguns dos alvos mais promissores:

Síntese de esteróis: o ergosterol é o principal esterol produzido pelo *T. cruzi*, sendo essencial para o crescimento e proliferação desse parasito em todos os estágios de vida (URBINA, 2009). Assim, a via de biossíntese desses lipídeos torna-se um grande alvo no desenvolvimento de fármacos (DIAS et al., 2009). O cetoconazol, por exemplo, provoca o acúmulo de metabolitos do ergosterol tanto em epimastigotas quanto tripomastigotas, além de alterar a permeabilidade da membrana citoplasmática devido a não formação desses esteróis (COURA; CASTRO, 2002; COURA, 2009). Estudos mostram que quando *in vivo*, é possível observar cura parasitológica por meio de tratamento com cetoconazol em animais na fase aguda da doença, no entanto, a droga segue ineficaz em tratamentos na fase crônica da doença (CASTRO, 1993). Em outro estudo *in vivo* em camundongos infectados com diferentes cepas do *T. cruzi*, foi observado que quando comparado com os medicamentos de referência, nifurtimox e benznidazol, observa-se uma eficácia do tratamento com cetoconazol contra cepas resistentes aos medicamentos de referência (BRENER et al., 1993). Além disso, a associação entre o cetoconazol e o benznidazol tem mostrado maior porcentagem de cura dos camundongos tratados em relação aos medicamentos isolados (ARAÚJO et al., 2000).

Tripanotiona redutase: a principal forma de defesa de *T. cruzi* contra o estresse oxidativo envolve mecanismos de tióis (pela ação da tripanotiona redutase), uma vez que nunca foram observadas catalase ou glutathione peroxidase nesse parasito, além de apresentar baixa atividade da superóxido dismutase (DIAS et al., 2009). Assim, a redução dos níveis de antioxidantes tióis tornaria o parasito altamente susceptível aos efeitos dos radicais livres (DIAS et al., 2009). Apesar da tripanotiona redutase ter a mesma função da glutathione redutase, presente em seres humanos, há diferenças estruturais em relação a ela, o que pode ser explorado para o desenvolvimento de inibidores seletivos da mesma (COURA; CASTRO, 2002).

Cisteíno protease: As cisteíno proteases são um conjunto de enzimas com uma ampla gama de papéis biológicos ao parasito, como o processamento de proteínas, funções

catabólicas, podendo atuar também na evasão imunológica e invasão tecidual pelo parasito. A cruzipaina é uma peptidase pertencente à família da papaína (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2017) e devido sua importância e abundância é uma das cisteíno proteases mais estudadas em *T. cruzi* (COURA; CASTRO, 2002). Essa endoprotease é essencial para a metaciclo genese do *T. cruzi*, sendo que a superexpressão dessa enzima estimula a diferenciação do parasito de sua forma epimastigotas para tripomastigota, e quando em forma epimastigota, os inibidores de cruzipaina causam o acúmulo de proteínas tóxicas no complexo de Golgi, promovendo a morte celular do parasito (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2017; SOBRINHO et al., 2007). A primeira demonstração do efeito de inibidores irreversíveis da cruzipaina foi feita por Ashall, Angliker e Shaw (1990) por meio da lise de tripomastigotas utilizando fluorometilcetonas. Posteriormente, foram sintetizados inibidores sintéticos da cruzipaina que se mostraram potentes inativadores dessa enzima em testes *in vitro*. Entre esses inibidores, os que obtiveram melhores resultados foram as vinil-sulfonas, das quais o composto N-piperazina-FhF-vinilsulfona fenil foi o mais potente sendo a repressão da replicação observada também em outros protozoários como a *Leishmania major* e *Plasmodium falciparum* sem grandes efeitos de toxicidade ao hospedeiro (MCKERROW; ENGEL; CAFFREY, 1999; CAZZULO; STOKA; TURK, 2001).

Hipoxantina-guanina forforibosil transferase (HGRPT): em tripanosomatídeos há uma grande deficiência na biossíntese de purinas, de modo que o parasito obtém purinas provenientes do hospedeiro para a biossíntese de nucleotídeos, sendo a conversão das purinas aos ribonucleotídeos mediada pela hipoxantina-guanina forforibosil transferase (COURA; CASTRO, 2002; SOBRINHO et al., 2007), o que a torna um importante alvo para o estudo de novos fármacos. O alopurinol, por exemplo, age como análogo da hipoxantina servindo como um substrato alternativo para a HGRPT na produção de novos nucleotídeos o que acaba por ser incorporada ao RNA, que leva a formação de nucleotídeos não fisiológicos e conseqüentemente ao interrompimento da via *de novo* de produção de purinas (COURA; CASTRO, 2002).

DNA topoisomerase: outro alvo seriam as topoisomerasas, que são enzimas que modulam a topologia do DNA, atuando em diversas etapas da divisão celular. Em *T. cruzi*, essas enzimas desempenha, um papel essencial na replicação do DNA do parasito, especialmente no processo de replicação da cadeia de minicírculos e maxicírculos do DNA do cinetoplasto (kDNA) (DIAS et al., 2009).

Via glicolítica: Sabe-se que no *T. cruzi* o papel das vias glicolíticas é de extrema importância para produção de ATP em estágios tardios da parasitose, como o que acontece

com a forma amastigota (SOUZA et al., 1998; COURA; CASTRO, 2002). Assim, a inibição de certas enzimas, como a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase poderia comprometer a produção de energia pelo parasito, sendo um importante alvo para o desenvolvimento de novos fármacos (COURA; CASTRO, 2002; DIAS et al., 2009)

2.2.2. Reposicionamento de fármacos

Medicamentos já bem estabelecidos no combate à outras doenças possuem estudos relacionados a biossegurança, farmacocinética e biodisponibilidade bem estabelecidos e otimizados para uso humano. Assim, o reposicionamento de fármacos surge como uma alternativa frente à escassez de medicamentos para a doença de Chagas. Nos últimos anos, o reposicionamento de medicamentos corresponde a cerca de 30% de medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) (CASTRO; SOEIRO, 2017).

No caso da doença de Chagas, mesmo que um medicamento não leve o paciente a obtenção de uma cura parasitológica, a redução da carga parasitária ou mesmo a redução de lesões teciduais e aumento da longevidade do paciente já são extremamente importantes para o indivíduo acometido pela doença (WANG, 1997).

2.2.2.1. Compostos imidazólicos

Além do cetoconazol mencionado acima, outras drogas imidazólicas também tem se mostrado eficazes no tratamento da doença de Chagas. Em um estudo *in vivo* com o composto D0870, mostrou que sua ação foi de 30 a 50 vezes mais potente que o cetoconazol ou o nifurtimox em prolongar a vida dos animais infectados, sendo que, mais de 60% dos animais que receberam o D0870 em doses de 15 a 20mg/kg/dia foram curados (URBINA, 1996, 2002). A associação desse composto em esferas de polietilenoglicol (que permite a liberação do fármaco de maneira mais eficiente) permitiu a observação de cura parasitológica entre 60 e 90% em modelos murinos na fase aguda da doença de Chagas, com doses de até 3mg/kg/dia, sendo a dose ideal em 0,75mg/kg/dia (MOLINA et al., 2001).

O posaconazol, um triazol de terceira geração, análogo estrutural do itraconazol tem se mostrado capaz de induzir a cura parasitológica em camundongos tanto em casos agudos da doença quanto crônicos e inclusive em hospedeiros imunossuprimidos (URBINA, 2001; COURA, 2009). Tal atividade pode ser obtida através da combinação de potentes propriedades anti-*T. cruzi* farmacocinéticas como o longo tempo de meia vida e o grande

volume de distribuição do mesmo, o que o torna um grande candidato para o tratamento da doença de Chagas (URBINA, 2001; COURA, 2009).

Outro composto com grande desempenho frente o combate ao *T. cruzi* é o ravuconazol, um triazól desenvolvido para o tratamento de doenças antifúngicas sistêmicas, que se mostrou com capacidades iguais ou superiores s do posaconazol (URBINA, 2001). Seu tempo de meia vida é de aproximadamente 120 horas sendo bem tolerado em humanos. Um estudo feito nos anos 2000 mostrou que o ravuconazol frente a ensaios *in vitro* possui potente ação anti-*T. cruzi* em concentrações mínimas de 0,3µM e 1nM quando testado contra formas epimastigotas e amastigotas respectivamente (SANOJA et al., 2003).

Por fim, ainda relacionado a compostos triazólicos, temos o desenvolvimento do TAK-187, composto esse em que investigações de sua atividade *in vivo* tanto em fase aguda quanto crônica, levou à cura parasitológica em 60 a 100% dos casos, independente da cepa infectante (OLIVEIRA et al., 2008). Quando *in vitro*, concentrações mínimas inibitórias desse composto contra formas epimastigotas foi na casa de 0,1 µM, enquanto que contra formas amastigotas a concentração mínima inibitória foi de 1nM. Testes *in vivo* com camundongos utilizando a TAK-187 na concentração de 5 a 20 mg/kg/dia induziram a 100% de sobrevivência e completa supressão da parasitemia durante o período de observação do estudo (URBINA, 2001).

2.2.2.2. Alopurinol

O alopurinol, mencionado anteriormente, é um fármaco utilizado para redução de produção de ácido úrico pelo organismo, prevenindo o surgimento de doenças como gota ou cálculos renais (APT; ZULANTAYA, 2011; NELSON; COX, 2014), mas que pode interferir na biossíntese de purinas no *T. cruzi* (COURA; CASTRO, 2002). Apesar do seu mecanismo de ação ser teoricamente funcional, há estudos que demonstram certa ineficácia no tratamento, como observado por Lauria-Pires et al. (1988). Por outro lado, Gallerano, Marr e Sosa (1990) trataram dois grupos de pacientes com alopurinol, e como grupos controle, outros dois grupos tratados com nifurtimox e benznidazol nas dosagens padrões. Foi observado que em todos os grupos, a porcentagem de negatização do xenodiagnóstico variou entre 72-92%. Contudo, os pacientes tratados com Alopurinol apresentaram menos efeitos colaterais, o que pode contribuir para o tratamento visto que uma das maiores queixas dos pacientes ao tratamento convencional dá-se pelos efeitos adversos desses medicamentos (GALLERANO; MARR; SOSA, 1990).

Posteriormente, Apt et al. (2005) fizeram um acompanhamento durante 11 anos com 109 pacientes tratados com Alopurinol e Itraconazol, no qual foi observado melhora no eletrocardiograma (ECG) em 11 pacientes tratados com Alopurinol. Por outro lado, houve piora no ECG em outros 11 pacientes tratados com esse fármaco (APT et al., 2005). Apesar disso, não houve evidência de cardiopatia em nenhum paciente durante o tempo do estudo, indicando que o tratamento com itraconazol e alopurinol possa ter parado ou ao menos diminuído a velocidade natural de evolução da doença (APT et al., 2005).

2.2.2.3. Análogo do palmitato

O palmitoil aciltransferase é um grupo de proteínas de membrana não seletivas que adicionam ácido palmítico a resíduos de cisteína através de ligações tio-éster. Essas adições acabam por modificar várias funções internas de protozoários. *Trypanosoma cruzi* tem duas proteínas do tipo palmitoil, a TcFCaBP, envolvida em processos de motilidade do parasito, e a TCPI-PLC, envolvida em processos de evasão do parasito ao sistema imune do hospedeiro (BATISTA et al., 2018). Um estudo utilizando o 2-bromopalmitato (2-BP), um análogo do palmitato, mostrou que esse tem a capacidade de alterar a morfologia, diferenciação e processos de infecção de *T. cruzi* em células Vero. No entanto, ainda são necessários outros estudos sobre esse composto e do alvo terapêutico no *T. cruzi* por ser bastante recente (BATISTA et al., 2018).

2.2.2.4. Dibenzilideneacetona

As dibenzilideneacetonas são estruturas similares às chalconas e curcuminóides, compostos naturais encontrados em várias espécies de plantas e que mostraram ter ação antitumoral e anticancerígena pela inibição do crescimento celular e indução à apoptose (UD DIN et al., 2014). O composto A3K2A3, por exemplo, já foi relatado como tendo ação contra formas tripomastigotas e epimastigotas de *T. cruzi* (UD DIN et al., 2014).

Recentemente, foi observado que esse composto possui ação melhor que o benznidazol sobre as formas tripomastigotas e epimastigotas, uma vez que geram mudanças estruturais e morfológicas no núcleo, autofagossomo, mitocôndrias, membrana citoplasmática e complexo de Golgi (PERON et al., 2017). Além disso, observou-se também um efeito inibitório à forma amastigota do parasito (PERON et al., 2017). Também foi

observado um efeito sinérgico entre o A3K2A3 e o benznidazol contra formas tripomastigotas e do A3K2A3 e o cetoconazol contra formas epimastigotas (PERON et al., 2017).

2.2.3. Utilização de fitoterápicos

Várias espécies de plantas e seus extratos já foram reportados como tendo atividade contra espécies de protozoários, sendo os principais compostos os alcaloides, terpenos, quinonas e alguns flavonóides (WRIGHT; PHILLIPSON, 1990; BERNARDES et al., 2006; LUIZE et al., 2005; ALVES et al., 2012; MONTENOTE et al., 2017; PEREIRA et al., 2017). Uma ampla gama de estudos testando várias plantas de solo brasileiro foi realizada nos últimos anos e serão discutidos abaixo.

Um estudo realizado por Luize et al. (2005) analisou extratos brutos obtidos a partir de 19 espécies de plantas utilizadas na medicina brasileira tradicional para o tratamento de várias doenças. Dentre os extratos analisados, as plantas capim-limão (*Cymbopogon citrartus*), camomila (*Matricaria chamomilla*), pariparoba (*Piper regnellii* Miq.) e tanacetos (*Tanacetum parthenium* e *Tanacetum vulgare* L.) obtiveram inibição do crescimento de formas epimastigotas de *T. cruzi*, variando entre 79,5 e 95,5% de inibição (LUIZE et al., 2005). Além disso, não foram observados efeitos citotóxicos quando testados os extratos em hemácias de carneiro, sendo potenciais compostos para o tratamento da doença de Chagas (LUIZE et al., 2005).

Em 2012, Alves et al. (2012) analisaram 92 extratos de espécies pertencentes a diversas famílias, como Annonaceae, Apiaceae, Cucurbitaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Moraceae, Nyctaginaceae e Verbenaceae provenientes do Cerrado e Mata Atlântica. Esses extratos foram testados contra a forma epimastigotas de *T. cruzi* e testes citotóxicos foram realizados em células LLCMK₂. Das plantas testadas, o extrato mais promissor foi o da *Ocotea paranapiacabensis* (Lauraceae), que mostrou ser ativa contra forma epimastigotas da cepa Boliviana e com moderada toxicidade a célula LLCMK₂ (ALVES et al., 2012). Além dessa, o extrato da *Aegiphila lhotzkiana*, conhecida também por pau-de-sebo, da família Lamiaceae mostrou moderada atividade contra a cepa Boliviana e moderada toxicidade a célula LLCMK₂ (ALVES et al., 2012). No entanto nenhum dos extratos foi capaz de demonstrar alguma atividade contra as cepas Y do parasito (ALVES et al., 2012).

Em 2017, Pereira et al. (2017) analisaram 66 artigos provindos de 16 países, os quais investigaram um total de 91 espécies de plantas, e foi observado a existência de dados conflitantes a cerca de uma mesma espécie de planta. Dos estudos analisados, mais de dois

terços deles não apresentavam uma completa análise fitoquímica dos extratos, o que acaba mascarando possíveis associações de metabólitos secundários nos resultados (PEREIRA et al., 2017). No entanto, nos estudos em que foram feitas tais análises, observou-se que as frações mais encontradas foram de glicosídeos, flavonoides, benzenetrióis, lactonas, lignonas, proanthocyanidins, alcaloides, esteroides e terpenos, os quais foram associados com a atividade anti-tripanosossomica.

2.2.4. Drug for Neglected Diseases initiative (DNDi)

A Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (*Drug for Neglected Diseases initiative* – DNDi) foi idealizada a partir de 1999, quando a organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) recebeu o prêmio Nobel da Paz. Parte do prêmio foi dedicado para o desenvolvimento de um modelo alternativo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos novos e acessíveis para as populações negligenciadas. Por fim, em 2003, com o auxílio da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Conselho Indiano de Pesquisa Médica, Instituto de Pesquisa Médica de Quênia, Ministério da Saúde da Malásia e do Instituto Pasteur, foi criada a DNDi, uma organização sem fins lucrativos (DNDi, 2018).

Uma de suas conquistas até agora foi a formulação de uma dose pediátrica de benznidazol. O objetivo foi alcançado graças ao trabalho em conjunto da organização com fabricantes do Brasil e da Argentina em demonstrar que a formulação era eficaz no tratamento da doença de Chagas em bebês recém-nascidos (DNDi, 2011). Até então, o benznidazol era apenas disponível como comprimido de 100mg para adultos, sendo que o tratamento pediátrico requeria que esse comprimido fosse cortado em até 12 pedaços para se obter a dose necessária (DNDi, 2011). Dessa forma, o tratamento muitas vezes poderia ser ineficiente devido às dosagens inadequadas além de gerar maior risco quanto a efeitos colaterais (DNDi, 2011). Como cerca de 90% dos recém-nascidos podem se curar da doença quando tratada de forma correta no primeiro ano de vida, a dose pediátrica tornava-se extremamente necessária para garantir uma melhor qualidade de vida (DNDi, 2011). Os novos comprimidos de 12,5mg desenvolvidos, são de fácil desintegração, o que auxilia na deglutição para bebês e crianças, podendo ser utilizado para crianças de até dois anos de idade ou 20kg de peso corporal. Essa formulação foi registrada no Brasil em 2011, nos EUA em 2017, na Argentina em 2018 e está incluso na Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças, da OMS de 2013 (DNDi, 2011, 2023).

Outro importante estudo tem sido o *Benznidazole New Doses Improved Treatment & Associations* (BENDITA) (DNDi, 2023). A fim de melhorar o tratamento para a doença enquanto não se obtém um novo e melhor medicamento, foram realizados estudos a fim de se aprimorar a eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento com as drogas existentes (DNDi, 2023). A ideia por trás desse estudo baseou-se no fato de que os efeitos colaterais do tratamento padrão podem estar relacionados à dosagem ou duração do tratamento. Além disso, estima-se que cerca de 20% dos pacientes interrompam o tratamento devido aos efeitos colaterais dos medicamentos de escolha para o tratamento da doença de Chagas, o que pode inclusive inibir a busca por tratamento por alguns pacientes (DNDi, 2023). Assim, algumas abordagens foram testadas: tratamento padrão (oito semanas, dose diária de 300mg/dia de benznidazol em monoterapia); tratamentos mais curtos (com duas e quatro semanas, mantendo a dose padrão); tratamentos mais curtos e com menores doses (quatro semanas, dose diária de 150mg de benznidazol em monoterapia e outro em combinação com o fosravuconazol); e por fim, um tratamento com oito semanas de duração, com uma dose semanal mais baixa de benznidazol, de 300mg/semana, em combinação com fosravuconazol.

Os resultados mostraram que em mais de 80% dos pacientes de todos os grupos não foi possível detectar o *T. cruzi* nos exames de sangue após o tratamento e durante um período de 12 meses de acompanhamento, comparados com 3,3% dos pacientes do grupo placebo (DNDi, 2019). Além disso, em todas as abordagens os tratamentos foram bem tolerados e com bons perfis de segurança. No perfil de uma dose diária de 300mg de benznidazol por duas semanas, não foi observado efeitos adversos graves em nenhum dos pacientes, o que torna essa posologia promissora por apresentar menor tempo de tratamento, o que pode ajudar na adesão do mesmo (DNDi, 2019). Atualmente, uma análise mais detalhada desses resultados está sendo feita em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde/OMS, programas nacionais, ministérios da saúde e parceiros, a fim de se confirmar os resultados para assim propor uma mudança de política e registro dessa nova indicação (DND, 2019).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após mais de 100 anos da caracterização da doença de Chagas e do seu agente etiológico, ainda não existe uma forma de tratamento completamente eficaz, uma vez que os

dois medicamentos de escolha promovem a cura apenas na fase aguda da doença. Contudo, pudemos observar que houve diversas tentativas para o tratamento dessa enfermidade ao longo dos anos, porém sem muito sucesso.

Recentemente, diversos estudos envolvendo o reposicionamento de fármacos têm sido realizados demonstrando potencial de alguns medicamentos contra o *T. cruzi*, o que pode mudar o panorama do tratamento dessa doença no futuro. O desenvolvimento de novos tratamentos, bem como a otimização dos atuais, é de extrema urgência, uma vez que os medicamentos de escolha apresentam diversos efeitos colaterais, o que causa muita evasão dos pacientes em tratamento.

4. REFERÊNCIAS

ALVES, R.T.; REGASINI, L.O.; FUNARI, C. S YOUNG, M.C.M.; RIMOLDI, A.; BOLZANI, V.S.; et al. Trypanocidal activity of Brazilian plants against epimastigote forms from Y and Bolivia strains of *Trypanosoma cruzi*. **Rev Bras Farmacogn**, v.22, n.3, p. 528-533, 2012.

APT, W.; ARRIBADA, A.; ZULANTAY, I.; SOLARI, A.; SÁNCHEZ, G.; MUNDACA, K.; et al. A. Itraconazole or Allopurinol in the treatment of chronic American trypanosomiasis: the results of clinical and parasitological examinations 11 years post treatment. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 99, n. 8, p. 733-741, 2005.

APT, W.; ZULANTAYA, I. Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. **Rev méd Chile**, v. 139, n.2, p. 247-257, 2011.

ARAÚJO, M.S.; MARTINS-FILHO, O.A.; PEREIRA, M.E.; BRENER, Z. A combination of benznidazole and ketoconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas' disease. **J Antimicrob Chemother**, v. 45, n. 6, p. 819-824, 2000.

ASHALL, F.; ANGLIKER, H.; SHAW, E. Lysis of trypanosomes by peptidyl fluoromethyl ketones. **Biochem Biophys Res Commun**, v.170, n.2, p. 923-929, 1990.

BATISTA, C.M.; KESSLER, R.L.; EGER, I.; SOARES, M.J. Treatment of *Trypanosoma cruzi* with 2-bromopalmitate alters morphology, endocytosis, differentiation and infectivity. **BMC Cell Biol**, v.19, n.19, p. 1-16, 2018.

BERNARDES, L.S.; KATO, M.J.; ALBUQUERQUE, S.; CARVALHO, I. Synthesis and trypanocidal activity of 1,4-bis-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,4-butanediol and 1,4-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4-butanediol. **Bioorg Med Chem**, v. 14, n. 21, p. 7075-7082, 2006.

BOAINAIN, E.; RASSI, A. Terapêutica etiológica da doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**, v. 32, n. 6, p. 395-399, 1979.

BRENER, Z.; CANÇADO, J.R.; GALVÃO, L.M.; da LUZ, Z.M.; FILARDI, L. S.; PEREIRA, M.E.; et al. An experimental and clinical assay with ketoconazole in the treatment of Chagas disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 88, n. 1, p. 149-153, 1993.

BRENER, Z.; CHIARI, E. Suscetibilidade de diferentes amostras de *Trypanosoma cruzi* a vários agentes quimioterápicos. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, v. 9. p. 197-207, 1967.

CARDOSO, F.A. Epidemiologia e profilaxia da moléstia de Chagas. **Rev Med**, v. 24. n. 82, p. 65, 1940.

CASTRO, S.L. The challenge of Chagas' disease chemotherapy: An update of drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*. **Acta Trop**, v. 53, n. 2. p. 83-98, 1993.

CASTRO, S.L., SOEIRO, M.N.C. **Drogas tripanossomicidas: Estudo pré-clínico da doença de Chagas**. 2017. Disponível em <<https://chagas.fiocruz.br/doenca/tratamento/#>>. Acessado em 20/08/2023.

CAZZULO, J.; STOKA, V.; TURK, V. The Major Cysteine Proteinase of *Trypanosoma cruzi*: A Valid Target for Chemotherapy of Chagas Disease. **Curr Pharm Des**, v. 7, n. 12, p. 1143-1156, 2001.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 1, n. 2, p. 159-218, 1909.

COURA, J.R, CANÇADO, J.R. **Histórico: A história da terapêutica da doença de Chagas**. 2017. Disponível em <<https://chagas.fiocruz.br/doenca/tratamento/#historico>>. Acessado em 20/08/2023.

COURA, J.R. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy - a proposal. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.104, n. 4, p. 549-554, 2009.

COURA, J.R.; CASTRO, S.L. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, n.1, p. 3-24, 2002.

DIAS, J.C.P.; COURA, J.R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. 1ª ed, Editora Fiocruz: Rio de Janeiro, 1997.

DIAS, L.C.; DESSOY, M.A.; SILVA, J.J.N.; THIEMANN, O.H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A.D. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Quim Nova**, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009.

DNDi. **Drug For Neglected Diseases Initiative**: Benznidazol pediátrico. 2023. Disponível em <<https://dndial.org/projetos/benznidazol-pediatico/>>. Acessado em 27/09/2023.

DNDi. **Drug For Neglected Diseases Initiative**: Estudo mostra que um tratamento muito mais curto para doença de Chagas pode ter a mesma eficácia e ser significativamente mais seguro. 2019. Disponível em <<https://www.dndial.org/2019/comunicacao-e-informacao/press-releases/estudo-mostra-tratamento-muito-mais-curto-para-doenca-de-chagas/>>. Acessado em 12/10/2020.

DNDi. **Drug For Neglected Diseases Initiative**: Inovação e acesso para populações negligenciadas. 2018. Disponível em <https://www.dndial.org/wp-content/uploads/2018/09/DNDi_inovacao-e-acesso-para-populacoes-negligenciadas.pdf?x96328>. Acessado em 12/10/2020.

DNDi. **Drug For Neglected Diseases Initiative**: New benznidazole regimens. 2023 Disponível em <<https://dndi.org/research-development/portfolio/new-benz-regimens/>>. Acesso em: 29/09/2023.

DNDi. **Drug For Neglected Diseases Initiative**: Novo Tratamento para Crianças com a Doenças de Chagas Aprovado pela ANVISA. 2011. Disponível em <<https://dndi.org/press-releases-translations/2011/benzonidazolped/>>. Acessado em 12/10/2020.

EL-SAYED, N.M.; MYLER, P.J.; BARTHOLOMEU, D.C.; NILSSON, D.; AGGARWAL, G.; TRAN, A.N.; et al. The genome sequence of *Trypanosoma cruzi*, Etiologic Agent of Chagas Disease. **Science**, v. 309, n. 5733, p. 409-415, 2005.

FERREIRA, L.G.; ANDRICOPULO, A.D. Targeting cysteine proteases in trypanosomatid disease drug discovery. **Pharmacol Ther**, v. 180, p. 49-61, 2017.

FRAGA, C.A.M.; CARVALHO, S.A.; SILVA E.F.; CASTRO, S.L.; RODRIGUES, I.A.; ROSA, M.S.S.; et al. **Novel Therapeutic Strategies for Chagas' Disease**. In. Rundfeldt, C. Drug Development - A Case Study Based Insight into Modern Strategies. 1ed, InTech, 2011.

FRANS, C.; GOBLE, S.D. American Trypanosomiasis. **JAMA**, v. 161, n. 3, p. 269-270, 1956.

FRANS, C.; GOBLE, S.D. Tratamiento de la enfermedad de Chagas. **Bol Oficina Sanit Panam**, v. 51, n. 5, 1961.

FULTON, J. D. A Comparison of the Biological Action of Bayer 7602 (AC) and the Corresponding I.C.I. Synthetic Product. **Ann trop med parasitol**, v. 37, n. 3-4, p.164-173, 1943.

GALLERANO, R.H.; MARR, J.J.; SOSA, R.R. Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas' disease. **Am J Trop Med Hyg**, v. 43, n. 2, p. 159-166, 1990.

GOBLE, F.C. The Inactivity of Certain 6-Hydroxy-8-Aminoquinolines in Experimental Chagas' Disease. **J Parasitol**, v. 40, n. 1, p. 102, 1954.

GOODWIN, L.G.; GOSS, M.D.; LOCK, J.A. The Chemotherapeutic action of phenanthridine compounds: Part III. The pharmacological properties of 3-amino-9-p-carbethoxy-aminophenyl-10-methylphenanthridinium salts. **Br J Pharmacol**, v. 5, n. 2, p. 287-305, 1950.

HEWITT, R.I.; WALLACE, W.S.; GUMBLE, A.R.; GILL, E.R.; WILLIAMS, J.H. Experimental Chemotherapy of Trypanosomiasis III. Effect of Achromycin1 against *Trypanosoma equiperdum* and *Trypanosoma Cruzi*. **Am J Trop Med Hyg**, v. 2, n. 2, p. 254-266, 1953.

LAFEPE. **Lafepe produzirá Benzonidazol**. 2007. Disponível em <<http://www.lafepe.pe.gov.br/noticias/lafepe-produzira-benzonidazol>> Acessado em 26/08/2023.

LAURIA-PIRES, L.; CASTRO, C.N.; EMANUEL, A.; PRATA, A. Ineficácia do allopurinol em pacientes na fase aguda da doença de Chagas. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 21, n. 2, 1988.

LOCK, J.A. The chemotherapeutic action of phenanthridine compounds: Part IV. Activity in vitro. **Br J Pharmacol**, v. 5, n. 3, p. 398-408, 1950.

LUIZE, P.S.; TIUMAN, T.S.; MORELLO, L.G.; MAZA, P.K.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS-FILHO, B.P.; et al. Effects of medicinal plant extrats on growth of *Leishmania (L.) amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. **Rev Bras Cienc Farm**, v. 41, n. 1, p. 85-94, 2005.

MCKERROW, J.H.; ENGEL, J.C.; CAFFREY, C.R. Cysteine protease inhibitors as chemotherapy for parasitic infections. **Bioorg Med Chem**, v. 7, n. 4, p. 639-644, 1999.

MOLINA, J.; URBINA, J.; GREF, R.; BRENER, Z.; RODRIGUES-JÚNIOR, J.M. Cure of experimental Chagas' disease by the bis-triazole DO870 incorporated into 'stealth' polyethyleneglycol-poly lactide nanospheres. **J Antimicrob Chemother**, v. 47, n. 1, p. 101-104, 2001.

MONTENOTE, M.C.; WAJSMAN, V.Z.; KONNO, Y.T.; FERREIRA, P.C.; SILVA, R.M.G.; THEREZO, A.L.S.; et al. Antioxidant effect of *Morus nigra* on Chagas disease progression. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, v. 59, e73, 2017.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6ª ed, Editora Artmed, 2014.

OLIVEIRA, M.F.; NAGAO-DIAS, A.T.; PONTES, V.M.O.; SOUZA-JUNIOR, A.S.; COELHO, H.L.L.; COELHO, I.C.B. Tratamento Etiológico da Doença de Chagas no Brasil. **Rev Patol Trop**, v. 37, n. 3, p. 209-228, 2008.

OMS. **Organização Mundial da Saúde: Chagas disease (also known as American trypanosomiasis)**. 2023a. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em 27 set. 2023.

OMS. **Organização Mundial da Saúde: Chagas disease (American trypanosomiasis)**. 2023b. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1 Acesso em: 27 set. 2023.

PEREIRA, R.M.; GRECO, G.; MOREIRA, A.; CHAGAS, P.; CALDAS, I.; GONÇALVES, R.; et al. Applicability of plant-based products in the treatment of *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei* infections: a systematic review of preclinical in vivo evidence. **Parasitol**, v. 144, n. 10, p. 1275-1287, 2017

PERON, F.; LAZARIN-BIDÓIA, D.; UD DIN, Z.; RODRIGUES-FILHO, E.; UEDANAKAMURA, T.; SILVA, S.O.; et al. Effects of (1E,4E)-2-Methyl-1,5-bis(4-nitrophenyl)penta-1,4-dien-3-one on *Trypanosoma cruzi* and Its Combinational Effect with Benznidazole, Ketoconazole, or Fluconazole. **Biomed Res Int**, v. 2017, p. 1-11, 2017.

ROEHL, W. Die Wirkung des Plasmochins auf die Vogel malaria. **Naturwissenschaften**, v. 14, p. 1156-1159, 1926.

SANOJA, C.; LIRA, R.; PAYARES, G.; URBINA, J.A. In vitro and in vivo activities of Ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. **Int J Antimicrob Agents**, v. 21, n. 1, p. 27-38, 2003.

SOBRINHO, J.L.S.; MEDEIROS, F.P.M.; DE LA ROCA, M.F.; SILVA, K.E.R.; LIMA, L.N.A.; ROLIM NETO, P. Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas. **Rev Patol Trop**, v. 36, n. 2, 2007.

SOUZA, D.H.F.; GARRATT, R.C.; ARAÚJO, A.P.; GUIMARÃES, B.G.; JESUS, W.D.; MICHELS, P.A.; et al. *Trypanosoma cruzi* glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: structure, catalytic mechanism and targeted inhibitor design. **FEBS Lett**, v. 424, n. 3, p. 131-135, 1998.

UD DIN, Z.; FILL, T.P.; DE ASSIS, F.F.; LAZARIN-BIDÓIA, D.; KAPLUM, V.; GARCIA, F.P.; et al. Unsymmetrical 1,5-diaryl-3-oxo-1,4-pentadienyls and their evaluation as antiparasitic agents. **Bioorg Med Chem**, v. 22, n. 3, p. 1121-1127, 2014.

URBINA, J. A. Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, supl. 1, p. 311-318, 2009.

URBINA, J.A. Chemotherapy of Chagas Disease. **Curr Pharm Des**, v. 8, n. 4, p. 287-295, 2002.

URBINA, J.A. Specific treatment of Chagas disease: current status and new developments. **Curr Opin Infect**, v. 14, n. 6, p. 733-741, 2001.

URBINA, J.A.; PAYARES, G.; MOLINA, J.; SANOJA, C.; LIENDO, A.; LAZARDI, K.; et al. Cure of Short- and Long-Term Experimental Chagas' Disease Using D0870. **Science**, v. 273, n. 5277, p. 969-971, 1996.

WANG, C.C. Validating targets for antiparasite chemotherapy. **Parasitol**, v. 114, n. 7, p. 31-44, 1997.

WRIGHT, C.W.; PHILLIPSON, J.D. Natural products and the development of selective antiprotozoal drugs. **Phytother Res**, v.4, p. 127-139, 1990.

PERSISTÊNCIA DE FOCO DE TRANSMISSÃO DA ESQUISTOSSOMOSE: 12 ANOS DE VIGILÂNCIA AMBIENTAL

**Bianca Thereza Alves Lopes¹, Aline Távora Oliveira¹, Guilherme Mota da Silva²,
Rubens Riscalá Madi^{1,3}, Cláudia Moura de Melo^{1,3} e Verónica de Lourdes Sierpe
Jeraldo^{1,3}**

1. Universidade Tiradentes (UNIT), Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Aracaju, SE, Brasil;
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Departamento de Metodologia da Enfermagem, Escola de Enfermagem Anna Nery, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;
3. Instituto de Tecnologia e Pesquisa (ITP), Aracaju, SE, Brasil.

RESUMO

A esquistossomose mansoni é uma parasitose que tem como agente etiológico a espécie *Schistosoma mansoni* e como hospedeiros intermediários caramujos aquáticos do gênero *Biomphalaria* e como hospedeiro definitivo o homem. O caso apresentado tem como objetivo relatar a persistência de foco de transmissão da esquistossomose no município de São Cristóvão, Sergipe, Brasil, ao longo de 12 anos. Nesse período foram realizadas coletas de moluscos, relatando as mudanças acontecidas na área. As primeiras observações do local e coleta de moluscos foram realizadas entre 2009-2010, os moluscos apresentaram uma taxa de infecção (TI) de 2,8%. O foco se concentrava em uma vala frequentemente coberta de vegetação no perímetro de um campo de futebol. Em coleta realizada em 2015 foi verificada uma TI de 12,9% sendo identificados coliformes indicativos de contaminação fecal. Em 2021, 166 moluscos foram enviados para o laboratório de Referência para Esquistossomose (Fiocruz/Rio de Janeiro). Os resultados confirmaram se tratar de moluscos *B. glabrata*, a TI foi de 8,6%, reconhecendo a área como de transmissão ativa da esquistossomose. O relatório foi encaminhado ao município. No mesmo ano foram iniciadas obras de saneamento para desvio das águas e aterramento. No entanto, uma nova área de criação de moluscos foi criada. Moluscos coletados em 2022 apresentaram uma TI de 3,53%. Apesar das melhorias realizadas, é importante destacar que o potencial de transmissão da doença ainda persiste, pois foram identificados moluscos infectados em área próxima, visto que o foco inicial foi deslocado, o que representa um risco significativo para a comunidade local.

Palavras-chave: Esquistossomose mansoni, *Biomphalaria* e Vigilância em Saúde.

ABSTRACT

Schistosomiasis mansoni is a parasitic disease whose etiological agent is the species *Schistosoma mansoni* and aquatic snails of the genus *Biomphalaria* as intermediate hosts

and humans as the definitive host. The case presented aims to report the persistence of a schistosomiasis transmission focus in the municipality of São Cristóvão, Sergipe, Brazil, over 12 years. During this period, molluscs collections were carried out, reporting the changes that took place in the area. The first site observations and molluscs collection were carried out between 2009-2010, the molluscs showed an infection rate (IR) of 2.8%. The focus was on an often overgrown ditch on the perimeter of a football field. In a collection carried out in 2015, a IR of 12.9% was verified, with coliforms indicative of fecal contamination being identified. In 2021, 166 molluscs were sent to the Reference laboratory for Schistosomiasis (Fiocruz/Rio de Janeiro). The results confirmed that they were *B. glabrata* molluscs, the IR was 8.6%, recognizing the area as one with active transmission of schistosomiasis. The report was forwarded to the municipality. In the same year, sanitation works to divert water and grounding began. However, a new molluscs farming area was created. Molluscs collected in 2022 showed a IR of 3.53%. Despite the improvements made, it is important to highlight that the potential for disease transmission still persists, as infected molluscs were identified in a nearby area, as the initial focus was relocated, which represents a significant risk for the local community.

Keywords: Schistosomiasis, *Biomphalaria* and Health Surveillance.

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica é uma parasitose que tem como agente etiológico o trematódeo da espécie *Schistosoma mansoni* (SAMBON, 1907) e que, em seu ciclo biológico, apresenta como hospedeiro intermediário caramujos aquáticos do gênero *Biomphalaria* e como hospedeiro definitivo, o homem (SOARES et al., 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde, no grupo das doenças helmínticas tropicais negligenciadas que acometem 1,5 bilhão de pessoas no mundo, destaca-se a esquistossomose mansônica (WHO, 2022).

Atualmente, a infecção acomete cerca de 240 milhões de pessoas em todo o mundo e 700 milhões de pessoas que residem em áreas tropicais e subtropicais, e principalmente comunidades de baixa renda que não possuem acesso à água potável e ao saneamento básico adequado (WHO, 2022). Nas Américas, a esquistossomose é relatada na Venezuela, Suriname, ilhas do Caribe e no Brasil, onde há relatos de portadores da doença em todos os estados da federação. No entanto, a esquistossomose está presente de maneira endêmica nos Estados de Alagoas, Bahia, Espírito Santo, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Paraíba, Sergipe, e Minas Gerais, neste último, predominantemente no norte e nordeste (KATZ, 2018).

Em 2019, o Ministério da Saúde estimou que 1,5 milhões de pessoas estavam infectadas pelo *S. mansoni* no Brasil, destacando-se a região Nordeste com as maiores taxas

de infecção e óbitos por esquistossomose. O alto índice de infecção está diretamente relacionado à histórica falta de investimento público em medidas de saneamento básico, saúde e educação sanitária, além de outros fatores como as condições climáticas que influenciam na presença e na manutenção das espécies responsáveis pela transmissão do parasita (CALASANS et al., 2018; SOUZA et al., 2020).

Segundo Calasans et al. (2018) e Katz (2018), o Estado de Sergipe apresenta ampla área de distribuição da doença em zonas rurais e urbanas, onde há coleções hídricas que favorecem o surgimento de criadouros do molusco vetor, contribuindo de maneira direta nos casos de infecção humana que apresenta uma das maiores prevalências do país (10,67%). De acordo com o Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), a esquistossomose mansônica prevalece em 51 dos 75 municípios, sendo *Biomphalaria glabrata* e *Biomphalaria straminea* as duas principais espécies responsáveis pela transmissão e manutenção da parasitose (SANTOS et al., 2021).

Durante o período compreendido entre 1980 a 1989, a média de prevalência da infecção em Sergipe foi de 17,3%, a segunda maior do Brasil, sendo apenas menor que a do Estado de Alagoas. Em um comparativo com o período de 1990 a 2002, a média cresceu 0,4%, chegando 17,7%, ainda acima da média nacional de 9,2% (BRASIL, 2018). E no período de 2005 a 2014, a maior prevalência da doença ocorreu no ano de 2008 (10,4%) e a menor (6,4%) em 2014.

Inicialmente assintomática, a esquistossomose pode evoluir para formas clínicas extremamente graves, levando a óbito, e as formas crônicas podem ser apresentadas como doença intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica (WHO, 2021). Indivíduos habitantes de áreas endêmicas apresentam um grau variável de resistência à esquistossomose, fazendo com que não desenvolvam infecções com grandes cargas parasitárias. Contudo, pessoas originárias de áreas não endêmicas podem apresentar sintomas agudos, devido à baixa imunidade e à ausência de contato prévio com *S. mansoni* (BRASIL, 2018; SILVA, 2021).

Vale ressaltar que, em relação ao estudo da esquistossomose, um ponto convergente é o conhecimento das características do molusco vetor no ambiente (ANDERSON; LOKER; WEARING, 2021). No Brasil, é possível encontrar três espécies do gênero *Biomphalaria* em ambientes naturais, espécies essas que são consideradas transmissoras da doença, sendo elas *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), *Biomphalaria tenagophila* (Orbigny, 1835) e *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1848) (DIAS et al., 2013).

O molusco *B. glabrata* é o mais comum na região Nordeste, podendo habitar coleções hídricas próximas ao litoral nos Estados do Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco,

Alagoas, Sergipe e o sudeste da Bahia, atingindo também a região Sudeste em Minas Gerais. Além do leste do rio São Francisco e o norte do Espírito Santo e outros focos isolados no Maranhão, Pará, Goiás, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul. Essas diferentes espécies demonstram considerável capacidade de resistência e sobrevivência em ambientes aquáticos com diferentes graus de poluição (CALASANS et al., 2018).

Por estarem presentes em diversos tipos de coleções hídricas naturais ou artificiais, os moluscos *B. glabrata* apresentam características biológicas que o tornam um excelente hospedeiro intermediário. Leal Neto et al. (2013) destacam que moluscos desta espécie são altamente resistentes e adaptáveis aos ambientes aquáticos que passam por transformação físicas e químicas, devido a agentes poluidores decorrentes de ação antrópica, possuindo um alto índice reprodutivo e alta capacidade de autofecundação, essenciais para colonizar qualquer ambiente (HABIB; ROLLINSON; ZHOU, 2021).

O caso apresentado a seguir tem como objetivo relatar a persistência de foco de transmissão da esquistossomose em área endêmica do município de São Cristóvão, Sergipe, ao longo de 12 anos de avaliação, relatando as mudanças acontecidas no período.

2. RELATO DE CASO

O estudo foi realizado na região denominada Baixa da Divinéia (O37°8'21.238" / S11°0'27,40"), localizada no município de São Cristóvão, pertencente a região metropolitana de Aracaju, estado de Sergipe, Brasil. São Cristóvão situa-se ao norte do estuário do rio Vaza Barris, no litoral sergipano, distante 26 km da capital Aracaju. Sua extensão territorial é de 437,437 km² com uma população estimada de 91.093 habitantes (IBGE, 2020). A área em estudo começou a ser pesquisada no ano de 2009 a partir de relatos de agentes do Programa de Controle da Esquistossomose que informaram da presença de moluscos no local.

Oliveira et al. (2013) relataram a presença de moluscos do gênero *Biomphalaria* em uma vala que escorria ao lado de um campo de futebol na região (Figura 1), campo esse frequentado por crianças e demais moradores que estavam expostos aos riscos de infecção por *S. mansoni*. Esses moluscos também foram avaliados para verificar a infecção (exposição à luz para estimular a eliminação de cercarias); de um total de 7.544 moluscos coletados entre 2009 e 2010, 203 (2,8%) se mostraram positivos para a infecção.



Figura 1. Vista parcial da área de coleta de moluscos do gênero *Biomphalaria*.

Vala a céu aberto mostrando uma passarela de madeira construída pelos moradores locais (esquerda) e coleta de *Biomphalaria* com auxílio de peneira (direita). Região da Baixa da Divinéia, São Cristóvão, Sergipe/Brasil, 2009.

No período de fevereiro a novembro de 2015 foram realizadas coletas mensais na área. De um total de 1.268 moluscos da espécie *B. glabrata* foram observados 164 moluscos eliminando cercarias, o que corresponde a uma taxa de infecção de 12,9%. Paralelamente a coleta de moluscos foi realizada coleta da água para avaliação da contaminação por coliformes. Foi constatada a presença de coliformes totais e termotolerantes, indicativo de contaminação fecal (SANTANA, 2016).

Em fevereiro de 2021 uma nova coleta foi realizada na área e, um total de 166 moluscos foi enviado para o laboratório de Referência Nacional para esquistossomose – Malacologia do Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz/Rio de Janeiro). Os resultados (dissecção anatômica e conquiologia) confirmaram se tratar de moluscos da espécie *B. glabrata*, e a avaliação da infecção (exposição à luz) revelou uma taxa de infecção de 8,6%. O relatório aponta para uma área de transmissão ativa da esquistossomose (parasitose de notificação compulsória). O relatório foi encaminhado aos órgãos competentes do município para conhecimento e providências.

Em uma visita realizada em abril de 2021 foi possível observar que obras de saneamento foram iniciadas na área do campo de futebol e que consistiram no aterramento da área e instalação de manilhas (Figura 2) para desvio das águas para uma área próxima (nova área de coleta de moluscos).



Figura 2. Vista geral do local de coleta de moluscos *Biomphalaria* em potencial foco de transmissão de *Schistosoma mansoni*.

A: No início das obras de saneamento; B e C: Região da Baixa da Divinéia, São Cristóvão, Sergipe/Brasil. Abril de 2021.

A antiga vala na qual foram iniciadas as coletas em 2009 foi aterrada após a colocação de tubulação e manilhas para remanejamento das águas para uma vala próxima às residências (Figura 3). No local, foram coletados 39 moluscos, dos quais 5 estavam eliminando cercarias, resultando em uma taxa de infecção de 12,8%.



FIGURA 3. Área de coleta de moluscos *B. glabrata*.

À esquerda, antiga vala aterrada no início de obra de saneamento. À direita, águas remanejadas para vala próxima às residências. Baixa da Divinéia, São Cristóvão, Sergipe/Brasil. Abril de 2021.

A área monitorada tem sofrido mudanças claras de infraestrutura com aterramento e calçamento da área do antigo campo de futebol (Figura 4), além da instalação de tubulação que direciona as águas de chuva possivelmente contaminadas com esgoto para uma área próxima, formando novos criadouros de moluscos *B. glabrata* e gerando novos potenciais focos de transmissão da esquistossomose.



Figura 4. Visão geral da área de coleta de moluscos *Biomphalaria*, em 2010 (esquerda) e 2022 (direita), mostrando as mudanças que ocorreram na área após inicialização das obras de saneamento.

Região da Baixa da Divinéia, São Cristóvão, Sergipe/Brasil.

Em abril de 2022 foi realizada uma nova visita ao local e um total de 650 moluscos do gênero *Biomphalaria* foram coletados, dos quais 23 (3,53%) estavam eliminando cercarias de *S. mansoni*. Durante essa visita, foi observado que os moluscos se concentravam em um local de despejo de detritos domésticos, com muita vegetação (Figura 5) e com fundo lamacento.



Figura 5. Vista geral da área de coleta de moluscos *Biomphalaria* em potencial foco de transmissão de *Schistosoma mansoni*.

Região da Baixa da Divinéia, São Cristóvão, Sergipe/Brasil. Abril de 2022.

3. DISCUSSÃO

O Nordeste do Brasil é apontado como a região onde são registrados o maior número de casos de esquistossomose, sendo o estado de Sergipe aquele que apresenta uma das maiores prevalências de infecção. O controle da esquistossomose ainda representa um desafio para o Brasil, que precisa de uma retomada efetiva dos programas de controle e do plano de Nacional de Saneamento Básico, como parte das medidas para atingir as metas de eliminação da esquistossomose até 2025 como definido pela OMS (CRUZ; SALAZAR; LA CORTE, 2020).

No município de São Cristóvão podemos encontrar diversas localidades que apresentam características ambientais favoráveis à manutenção e disseminação de focos potenciais da esquistossomose. São ambientes antrópicos, com águas residenciais despejadas em valas, rede de esgoto a céu aberto, presença de vegetação, além da presença de moluscos *Biomphalaria*. Estes locais podem ser encontrados próximos aos domicílios, facilitando o contato humano com as coleções hídricas. Como observado por outros autores, a presença destes moluscos pode estar associada à elevada distribuição e morbidade da esquistossomose mansoni (CAMARGO; BOAVENTURA, 2014).

O local estudado foi indicado inicialmente por agentes do Programa de Controle da Esquistossomose do município que relataram a presença de moluscos na área de um campo de futebol. Na primeira visita realizada em 2009 foi constatada a presença de moluscos ao longo de uma vala que percorria quase todo o perímetro do campo. Coletas continuaram a ser realizadas com o objetivo de monitoramento da área para pesquisas e obtenção de moluscos para criação em laboratório. Em todas as coletas realizadas durante 12 anos foi constatada a presença de moluscos eliminando cercarias de *S. mansoni*, mostrando claramente a contaminação do local com fezes humanas. O relatório com os resultados dos moluscos enviados à Fiocruz foi entregue a Secretaria do Meio Ambiente para conhecimento e providências que resultaram no início efetivo de obras de saneamento. No entanto, é importante lembrar que a esquistossomose é uma doença multifatorial, ou seja, o conhecimento de potenciais áreas de risco e controle de moluscos são estratégias importantes, mas que não são suficientes para o controle da endemia (SAUCHA; SILVA; AMORIM, 2015).

A área pesquisada apresenta características ambientais propícias para a manutenção e disseminação de potenciais focos de esquistossomose, tanto no início das coletas como

na atualidade. Trata-se de um ambiente antropogênico, no qual as águas residenciais são despejadas diretamente no ambiente o que também propicia o crescimento da vegetação que proporciona abrigo, alimento e substrato para as desovas do molusco, aliado ao clima cálido durante todo ano, criando um ambiente rico para o estabelecimento de populações de moluscos (SOUZA et al., 2008).

A presença de moluscos *B. glabrata* eliminando cercarias do parasita está associada aos casos de esquistossomose notificados no município, o que indica a necessidade de adotar medidas para melhorar o saneamento básico, a saúde e a educação sanitária da população (CHAMPION et al., 2020; OLIVEIRA, 2022).

É importante destacar que, mesmo na presença de moluscos *Biomphalaria* negativos para *S. mansoni*, a presença destes deve ser vista como um alerta para a possibilidade da manutenção e surgimento de novos casos da infecção na região, considerando que o local apresenta condições ambientais que favorecem a instalação do ciclo parasitário.

Além da influência das condições ambientais que interferem na transmissão da doença, o comportamento individual é um dos fatores de risco associado à infecção por esquistossomose (EXUM et al., 2019). Na área de estudo, crianças e adolescentes estão expostos a um risco maior de infecção devido às características recreativas do local, que antes era um campo de futebol muito frequentado e atualmente uma praça sujeita a inundações no período de chuvas. De acordo com Ansha, Kuti e Girma (2020), a esquistossomose é mais prevalente e pode causar maior morbidade em crianças, devido à alta exposição a corpos d'água contaminados, seja para atividades domésticas ou recreativas.

Apesar das melhorias observadas no local reduzirem as chances de transmissão comunitária da esquistossomose, ainda não são uma garantia de que não ocorrerá infecção, enquanto medidas de saneamento ambiental amplas não forem implementadas.

4. CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, é possível concluir que, no período de 2009 a 2022, a região da Baixa da Divinéia, em São Cristóvão, Sergipe, desempenha um papel fundamental na dinâmica do ciclo da esquistossomose. A proximidade de esgoto a céu aberto em relação às residências, com fácil acesso para uma possível contaminação

humana, torna-se um fator que pode facilitar a perpetuação da esquistossomose.

Durante o período de monitoramento relatado neste estudo de caso, observaram-se melhorias significativas na infraestrutura da área de estudo. Essas melhorias resultaram no aterramento de uma vasta extensão de terreno, que incluía um campo de futebol historicamente sujeito a alagamentos durante os períodos chuvosos. Essas inundações representavam um risco eminente de transbordamento de uma vala de esgoto que circundava a área.

Apesar das melhorias mencionadas, é importante destacar que o potencial de transmissão da doença ainda persiste, pois foram identificados moluscos liberando cercarias em área próxima, visto que o foco inicial foi deslocado, o que continua a representar um risco significativo para a comunidade local.

Diante dessa realidade, é evidente a necessidade de implementar ações de educação em saúde para conscientizar sobre as formas de transmissão, prevenção e tratamento da doença, com o objetivo de interromper o ciclo de *S. mansoni* e reduzir a disseminação da esquistossomose. Além disso, é fundamental que as autoridades competentes adotem medidas eficazes para melhorar as condições sanitárias e ambientais para reduzir ou eliminar a transmissão no município.

5. REFERÊNCIAS

ANDERSON, L.C.; LOKER, E.S.; WEARING, H.J. Modeling Schistosomiasis Transmission: The Importance of Snail Population Structure. **Parasites and Vectors**, v. 14, p. 94, 2021.

ANSHA, M.G.; KUTI, K.; GIRMA, E. Prevalence of Intestinal Schistosomiasis and Associated Factors Among School Children in Wondo District, Ethiopia. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2020, p. 1-8, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Educação em saúde para o controle da esquistossomose**. 1. Ed, Ministério da Saúde, 2018.

CALASANS, T.A.S.; SOUZA, G.T.R.; MELO, C.M.; MADI, R.R.; JERALDO, V.L.S. Socioenvironmental factors associated with *Schistosoma mansoni* infection and intermediate hosts in an urban area of northeastern Brazil. **Plos One**, v. 13, n. 5, p. 0195519-0195533, 2018.

CAMARGO, E.A.F.; BOAVENTURA, J.C.S. Características epidemiológicas da esquistossomose em Mogi Guaçu, São Paulo. **Interciência & Sociedade**, v. 3, n. 2, p. 27-32, 2014.

CHAMPION, T.S.; CONNELLY, S.; SMITH, C.J.; LAMBERTON, P.H.L. Monitoring

schistosomiasis and sanitation interventions—The potential of environmental DNA. **Wires Water**, v. 8, n. 1, p. 01491-01504, 2020.

CRUZ, J.I.N.; SALAZAR, G.O.; LA CORTE, R. Setback of the Schistosomiasis Control Program in the Brazilian state with the highest prevalence of the disease. **Revista Pan Amazônica de Saúde**, v. 11, p. e202000567, 2020.

DIAS, A.S.; SOBREIRA, R.R.; AGUIAR, G.B.; MELOTTI, V.D.; ARAÚJO, J.V.; BRAGA, F.R.; et al. Estudo da distribuição de moluscos aquáticos no sul do Estado do Espírito Santo. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 7, n. 2, p.154–157, 2013.

EXUM, N.G.; KIBIRA, S.P.S.; SSENIONGA, R.; NOBILI, J.; SHANNON, A.K.; SSEMPBWA, J.C.; et al. The prevalence of schistosomiasis in Uganda: a nationally representative population estimate to inform control programs and water and sanitation interventions. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 8, p. 1-21, 2019.

HABIB, M.R.; LV, S.; ROLLINSON, D.; ZHOU, X.N. Invasion and Dispersal of *Biomphalaria* Species: increased vigilance needed to prevent the introduction and spread of schistosomiasis. **Frontiers In Medicine**, v. 8, p. 1-16, 2021.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 20/03/2022.

KATZ, N. **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintos**. 22ª ed, Fiocruz, 2018.

LEAL NETO, O.B.; GOMES, E.C.S.; OLIVEIRA JUNIOR, F.J.M.; ANDRADE, R.; REIS, D.L.; SOUZA-SANTOS, R.; et al. Biological and environmental factors associated with risk of schistosomiasis mansoni transmission in Porto de Galinhas, Pernambuco State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 357-367, 2013.

OLIVEIRA D.S.; SANTOS, V.B.; MELO, A.G.S.; LIMA, A.S.; CARVALHO, C.D.; ALLEGRETTI, S.M.; et al. Schistosomiasis mansoni in urban Northeast Brazil: influence of rainfall regime on the population dynamics of *Biomphalaria* sp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.46, n. 5, p. 654-657, 2013.

OLIVEIRA, M.V.A. **Schisto aqui: Monitoramento das Condições Socioambientais e da Ocorrência da Esquistossomose em São Cristóvão/SE**. (Dissertação) Mestrado em Rede Nacional para Ensino das Ciências Ambientais – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, 2022.

SANTANA, K.W.C. **Dinâmica Populacional de Moluscos *Biomphalaria* em Potenciais Focos de Transmissão da Esquistossomose em Áreas Rurais e Urbanas do Município de São Cristóvão/SE**. (Dissertação) Mestrado em Saúde e Ambiente – Universidade Tiradentes, Aracaju, Sergipe, 2016.

SANTOS, A.H.C; BARBOSA, L.; SIQUEIRA, T.S.; SOUZA, M.R.; CELESTINO, A.O.; SANTOS, A.F.; et al. Prevalência e Fatores de Risco Associados à Infecção da Esquistossomose mansoni e das Enteroparasitoses em Área Endêmica, Sergipe. **Research, Society and Development**; v. 10, n. 5, p.1-15, 2021.

SAUCHA, C.V.V.; SILVA, J.A.M.; AMORIM, L.B. Condições de saneamento básico em áreas hiperendêmicas para esquistossomose no estado de Pernambuco em 2012. **Epidemiologia e**

Serviços de Saúde, v. 24, n. 3. p. 497-506, 2015.

SILVA, I.R.L. **Esquistossomose: Ações de Prevenção pela Educação**. (Dissertação) Mestrado em Gestão do Cuidado em Saúde da Família – Universidade Federal de Alagoas, Igreja Nova, 2021.

SOARES, D.A.; SOUZA, S.A.; SILVA, D.J.; SILVA, A.B.; CAVALCANTE, U.M.B.; LIMA, C.M.B.L. Avaliação epidemiológica da esquistossomose no estado de Pernambuco pelo modelo de regressão beta. **Archives of Health Sciences**, v. 2, n. 26, p. 116-120, 2019.

SOUZA, H.P.; OLIVEIRA, W.T.G.H.; SANTOS, J.P.C.; TOLEDO, J.P.; FERREIRA, I.P.S.; ESASHIKA, S.N.G.S.; et al. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1-7, 2020.

SOUZA, M.A.A.; BARBOSA, V.S.; WANDERLEI, T.N.G.; BARBOSA, C.S. Criadouros de *Biomphalaria*, temporários e permanentes, em Jaboatão dos Guararapes, PE. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 3, p. 252-256, 2008.

WHO. **World Health Organization**. Schistosomiasis. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>>. Acesso em: 10/04/2022.

DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS NA AMAZÔNIA

Ana Carolina Oliveira Rodrigues Duarte¹, Daniela da Silva Santos¹, Fernanda Zambonin¹, Franklin Simões de Santana Filho¹, José Soares de Sousa Júnior¹, Rosemarie Dias Fernandes da Silva¹, Ruth Silva Lima da Costa¹ e Silvia Claudia Cunha Maués¹

1. Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Programa Vigifronteiras Brasil.

RESUMO

A região amazônica, com sua biodiversidade exuberante e riqueza cultural, enfrenta desafios complexos no que diz respeito à saúde pública. Nesse cenário, as doenças negligenciadas emergem como uma preocupação crucial e exercem um impacto devastador na saúde e no bem-estar das populações amazônicas. Objetivos: investigar o cenário das doenças tropicais negligenciadas na Amazônia. Método: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) *Web of Science* e *National Library of Medicine* (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Resultados: A revisão da literatura revelou que várias doenças tropicais negligenciadas persistem na região amazônica, incluindo dengue, leishmaniose, doença de Chagas, filariose, tuberculose e oncocercose. Essas doenças continuam a afetar comunidades, especialmente em áreas remotas, com limitações no acesso a diagnóstico e tratamento adequados. Considerações Finais. O estudo enfatiza a urgência de abordar essas doenças na Amazônia, reconhecendo a importância de estratégias integradas, cooperação internacional e proteção ambiental. Além de ser uma questão de saúde pública, isso também é fundamental para a preservação da biodiversidade e o bem-estar das populações amazônicas. A saúde da Amazônia está intrinsecamente ligada à saúde global, tornando essencial a ação imediata para enfrentar essas doenças negligenciadas.

Palavras Chaves: Doenças Negligenciadas, Amazônia e Saúde Pública.

ABSTRACT

The Amazon region, with its exuberant biodiversity and cultural richness, faces complex challenges with regard to public health. In this scenario, neglected diseases emerge as a crucial concern and have a devastating impact on the health and well-being of Amazonian populations. Objectives: investigate the scenario of neglected tropical diseases in the Amazon. Method: This is a narrative review of the literature. The literature search was carried out in the following databases: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) *Web of Science* and *National Library of Medicine* (PubMed) and *Latin American and Caribbean Literature* in

Health Sciences (LILACS). Results: The literature review revealed that several neglected tropical diseases persist in the Amazon region, including malaria, dengue fever, leishmaniasis, Chagas disease, filariasis, tuberculosis and onchocerciasis. These diseases continue to affect communities, especially in remote areas, with limited access to adequate diagnosis and treatment. Final considerations. The study emphasizes the urgency of addressing these diseases in the Amazon, recognizing the importance of integrated strategies, international cooperation and environmental protection. In addition to being a public health issue, this is also fundamental for the preservation of biodiversity and the well-being of Amazonian populations. The health of the Amazon is intrinsically linked to global health, making immediate action to address these neglected diseases essential.

Keywords: Neglected Diseases, Amazon and Public health.

1. INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) representam um conjunto diversificado de enfermidades que afligem populações em regiões de clima tropical e subtropical, principalmente em países em desenvolvimento. Elas são um grupo de doenças infecciosas que afetam mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo e são um problema significativo para as populações mais pobres do planeta" (HOTEZ et al., 2014).

Elas exercem um impacto importante na morbidade global, afetando uma vasta parcela da população. Estimativas revelam que aproximadamente 1,59 bilhão de indivíduos são acometidos com pelo menos uma destas doenças, o que equivale a cerca de 20% da população global (WHO, 2017).

Essas doenças abrangem um amplo espectro de enfermidades causadas por protozoários, helmintos, parasitas, bactérias, vírus e fungos. Elas são prevalentes em 149 países, predominantemente em regiões de clima tropical. O que elas têm em comum é a sua associação com condições de pobreza, habitações precárias, deficiências no saneamento e desigualdades significativas no acesso aos cuidados de saúde (FEASEY et al., 2010; WHO, 2012)

Elas, muitas vezes, permanecem à margem da atenção global de saúde, com recursos limitados alocados para pesquisa, prevenção e tratamento (WHO, 2021a).

Ao longo da história, o conceito de "doenças tropicais negligenciadas" foi formulado para caracterizar enfermidades que, devido a fatores como a falta de reconhecimento global, baixo potencial de lucratividade e complexidade no controle, foram largamente desconsideradas tanto pela comunidade científica quanto pela indústria farmacêutica (CAMARGO, 2008; LUNA; CAMPOS, 2020).

A prevalência e a morbidade associada a essas enfermidades tornam-se ainda mais alarmantes à medida que as populações afetadas enfrentam desafios socioeconômicos e de saúde sistêmicos (TAYLOR et al., 2023).

No entanto, essas doenças estão longe de serem ignoradas apenas pela comunidade científica e de saúde pública. As DTNs não são negligenciadas pelo povo que sofre com elas (ROSÁRIO et al., 2017)

As consequências devastadoras dessas doenças não apenas afetam a saúde, mas também perpetuam o ciclo de pobreza em muitas regiões afetadas, criando uma relação complexa entre saúde e desenvolvimento econômico (MEURER; COIMBRA, 2022).

Devido à crescente importância dessas doenças para a comunidade científica, é fundamental que ações sejam empreendidas por sociedades e redes para capacitar e educar tanto os profissionais de saúde quanto a população sobre medidas preventivas, diagnóstico, tratamento e gerenciamento eficazes dessas enfermidades negligenciadas (DE ALMEIDA et al., 2017).

Nesse sentido o presente estudo tem por objetivo investigar o cenário das doenças tropicais negligenciadas na Amazônia.

2. MÉTODOS

Trata-se de estudo de revisão narrativa da literatura, realizada através de um levantamento bibliográfico utilizando dados de estudo já publicados frente a essa temática. A questão norteadora adotada para este estudo foi: O que a literatura mostra sobre o comportamento das doenças tropicais emergentes e reemergentes?

Para a seleção dos artigos foram usadas as seguintes bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *National Library of Medicine* (PubMed/Medline), nos quais foram utilizadas as palavras chaves/descriptores: Doenças Tropicais, epidemiologia, emergentes, reemergentes e em inglês *Tropical diseases, epidemiology e reemerging* e o uso de operadores booleanos AND e OR para aumentar o alcance de estudos sobre o tema.

Quanto aos critérios de inclusão para realização desta pesquisa, foram selecionados: Artigos publicados no período de 2013 a 2023, escritos em português ou inglês, disponíveis eletronicamente e que abordassem o tema da questão norteadora. Foram excluídos: artigos

duplicados, estudos artigos que não respondiam à questão norteadora da pesquisa e artigos de revisão de literatura de qualquer tipologia.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e leitura dos artigos na íntegra e exclusão dos estudos repetidos, foram selecionados apenas os estudos que respondiam à pergunta norteadora da pesquisa e que compuseram o escopo do estudo. A pesquisa foi realizada nas bases de dados no mês de setembro de 2023.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, procedendo-se à categorização dos dados extraídos dos estudos selecionados em grupos temáticos, a partir da identificação de variáveis de interesse e conceitos-chaves, com a finalidade de proporcionar uma análise comparativa, de maneira que estas viabilizassem a aquisição de respostas ao problema da pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Amazônia, uma das regiões mais vastas e biodiversas do planeta, abriga uma variedade de desafios de saúde pública que muitas vezes permanecem à margem das prioridades de pesquisa e intervenção. Entre esses desafios, as doenças tropicais negligenciadas (DTNs) emergem como um problema significativo de saúde, afetando comunidades remotas e vulneráveis que habitam essa vasta floresta tropical. Nesta pesquisa, focou-se em um conjunto de DTNs de importância crucial para a região amazônica, incluindo Dengue, Leishmaniose, Doença de Chagas, Filariose e Hanseníase.

Essas doenças representam uma ameaça persistente à saúde das populações locais e, em muitos casos, têm efeitos debilitantes que afetam não apenas o bem-estar físico, mas também socioeconômico dessas comunidades.

A seguir destacam-se as principais doenças tropicais negligenciadas:

3.1. DENGUE

A dengue é a arbovirose urbana de maior relevância nas Américas, é transmitida por mosquitos fêmea do gênero *Aedes*, principalmente da espécie *Aedes aegypti* e, em menor proporção, da espécie *Aedes albopictus*. Possui como agente etiológico o vírus dengue

(DENV), com quatro sorotipos distintos, o 1 (DENV 1), o 2 (DENV 2), o 3 (DENV 3) e o vírus dengue 4 (DENV 4), às vezes simultaneamente (BRASIL, 2019).

O tipo 1 é o mais explosivo dos quatro, ou seja, causa grandes epidemias em curto prazo e alcança maior número de pessoas, em menor espaço de tempo. As epidemias geralmente ocorrem no verão, durante ou imediatamente após períodos chuvosos (Brasil, 2018a). A infecção com um sorotipo seguida por outra infecção com um sorotipo diferente aumenta o risco de dengue grave e até morte (OPAS, 2023a).

A dengue é endêmica em mais de 100 países, mais comum em climas tropicais e subtropicais. Nas Américas, no primeiro semestre de 2023, mais de 3 milhões de casos suspeitos e confirmados foram registrados. Destes 2,3 milhões de notificações ocorreram no Brasil, 1 milhão foram confirmadas e 1,2 mil classificadas como dengue grave, resultando em 769 óbitos (WHO, 2023a).

Na região das Américas, em 2022, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Cuba, El Salvador, Guatemala, México, Nicarágua, Venezuela relataram a circulação simultânea dos quatro sorotipos em 2022 (OPAS, 2023b).

A dengue tem sido uma das doenças tropicais negligenciadas mais desafiadoras devido à sua rápida expansão geográfica, ainda que tenham sido desenvolvidas novas ferramentas no controle de vetores e uma vacina contra a doença (BHATT et al., 2013; Horstick; Wilder-Smith, 2015). O custo da doença nas Américas é medido anualmente entre 1 e 4 bilhões de dólares (RAMOS-CASTAÑEDA et al., 2017).

O Brasil, a partir de 2014, passou a utilizar uma nova classificação da doença, como única, dinâmica e sistêmica, podendo evoluir para remissão dos sintomas; ou podendo se agravar, demandando reavaliação e observação constante, resultando em intervenção oportuna, impedindo a ocorrência de óbitos (BRASIL, 2016).

A manifestação clínica da dengue varia desde infecções assintomáticas, com sintomas leves e sintomáticas, que se subdividem: quadros clássicos, com denominação estabelecida, como Dengue clássica; e os quadros graves, classificados em três eixos, como: Dengue com complicação, febre hemorrágica da Dengue e a síndrome de choque da Dengue (ORTEGA et al., 2015).

Os sintomas aparecem de 4 a 10 dias após a picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado, seus sintomas mais comuns da dengue incluem: febre alta súbita, dores musculares e nas articulações, dor de cabeça, geralmente intensa e persistente, dor atrás dos olhos, fadiga e fraqueza, erupção cutânea, sangramento (em casos mais graves da doença), náuseas e vômitos, perda de apetite e inchaço abdominal (BRASIL, 2019).

É importante destacar que a dengue é transmitida por mosquitos infectados, portanto, medidas de prevenção, como o uso de repelente, a eliminação de criadouros de mosquitos e o uso de roupas que cubram a maior parte do corpo, a educação popular sobre medidas de prevenção são essenciais para reduzir o risco de contrair a doença.

A Amazônia é uma área propícia para a propagação da dengue devido ao clima quente e úmido, que fornece um ambiente ideal para a reprodução do mosquito *Aedes aegypti*. A presença de áreas urbanas densamente povoadas na região contribui para a disseminação da doença, já que esses mosquitos costumam se reproduzir em áreas próximas a habitações humanas.

3.2. DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas (DC) é uma doença infecciosa aguda e crônica provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que varia de condições assintomáticas a progressão para doença cardio-digestiva de acordo com determinantes biológicos e sociais (BRASIL, 2020). É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença negligenciada transmitida por acidentes vetoriais, orais, congênitos, transfusionais e laboratoriais (DIAS et al., 2016; WHO, 2020a).

A transmissão vetorial se dá quando indivíduos entram em contato com as fezes de insetos infectados, que contêm a forma metacíclica do *T. cruzi*, através de mucosas, membranas conjuntivas ou feridas. Esses insetos, popularmente conhecidos como “barbeiros”, são hematófagos, e estão gradualmente se adaptando a ambientes artificiais, como abrigos de animais domésticos e habitações humanas, o que tem impacto direto na disseminação do parasita (GALVÃO, 2014; ROQUE; JANSEN, 2014).

Segundo estimativas da OMS, existem cerca de 7 milhões de infectados pelo *T. cruzi* no mundo e um milhão no Brasil (WHO, 2020a). A DC é endêmica em 21 países da América Latina, e progressivamente, tem se espalhado para países não endêmicos, impulsionada pela migração de pessoas infectadas e outros mecanismos de transmissão decorrentes do intenso processo de migração internacional, o que representa um grande problema de saúde pública em países onde as populações encontram-se em situação de vulnerabilidade social devido à falta de políticas públicas abrangentes. Estas políticas deveriam abordar questões como o controle de vetores e a promoção de melhores condições habitacionais, bem como o aprimoramento do acesso à saúde e à educação para essas populações (DIAS et al., 2016; PINHEIRO et al., 2017).

Na região Amazônica do Brasil, a transmissão oral da DC tem apresentado um aumento gradual ao longo do tempo, transformando-se na principal via de infecção. Esse crescimento pode ser explicado pelo consumo de alimentos como suco de açaí contaminados seja pelas fezes ou pela presença do próprio triatomíneo esmagado acidentalmente nos alimentos (MADEIRA et al., 2021; SANTOS et al., 2021). Dessa maneira, é imprescindível implementar uma fiscalização sanitária municipal mais rigorosa no que diz respeito à venda e produção de suco de açaí, além de promover atividades educativas em saúde como medidas essenciais para prevenir e controlar as infecções nesses locais (DOS SANTOS et al., 2023).

O diagnóstico da doença se difere quanto a fase aguda e crônica. Na fase aguda há a detecção de parasitos circulantes em exames parasitológicos diretos de sangue periférico (exame a fresco, esfregaço, gota espessa). Já na fase crônica, é possível detectar por testes sorológicos de princípios distintos como a Imunofluorescência indireta, a Hemoaglutinação e o ELISA, se o indivíduo apresenta anticorpos IgG anti-*T. cruzi* (ALVES et al., 2019)

O tratamento é baseado na utilização de medicamentos antiparasitários, para eliminar o parasita, e no gerenciamento dos sinais e sintomas da infecção. O benznidazol e nifurtimox, são os dois agentes com atividade contra o *T. cruzi* disponíveis, que ajudam a reduzir da carga parasitária e possivelmente melhorando o prognóstico (MORILLO et al., 2015; SÚAREZ et al., 2022). Portanto, o diagnóstico precoce é crucial para orientar o tratamento e identificar casos com risco de desenvolver doença clínica que requerem acompanhamento médico especializado (CARDOSO et al., 2016).

Até o momento, não existe uma vacina disponível para a doença de Chagas, e a frequência dessa enfermidade está diretamente ligada às condições de moradia, incluindo casas construídas com materiais como pau-a-pique e sapê. Para prevenir a infecção, é crucial adotar medidas preventivas, tais como a manutenção adequada das habitações, a aplicação regular de inseticidas e a instalação de telas em portas e janelas, especialmente em áreas rurais. O método mais eficaz de prevenção continua sendo o combate ao inseto vetor responsável pela transmissão da doença (OPAS, 2020).

3.3. FILARIOSE

3.3.1. Mansonelose

Os nematódeos *Mansonella ozzardi*, *M. perstans* e *M. streptocerca* são os agentes casuais da parasitose crônica de transmissão vetorial mansonelose ou mansonelíase.

Apresentam extensa distribuição na África, Caribe, América do Sul e América Central. A sua importância como doença de curso crônico ainda é negligenciada e pouco valorizada pelos sistemas de saúde (MEDIANNIKOV; RANQUE, 2018).

O ciclo biológico das três microfilárias são de caráter zoonótico e os primatas não-humanos representam seus principais reservatórios silvestres. A transmissão vetorial é mediante a inoculação de larvas através de vetores fêmeas infestados (TA-TANG et al., 2021).

Os casos clínicos figuram-se em formas assintomáticas e oligossintomáticas evidenciadas por hipertermia, calafrios, cefaleia e dores articulares, ceratite, edemas subcutâneos transitórios, pericardites e pleurites. Os tratamentos disponíveis são pouco eficazes, e embora o uso de ivermectina tenha mostrado pequena ação na supressão parasitária (DE ALMEIDA et al., 2018), ainda é necessário a validação de novos tratamentos com vista à erradicação de parasitos adultos (FERREIRA et al., 2023a).

Na Região amazônica, *M. ozzardi* é o principal nematódeo encontrado (CALVOPINA et al., 2019; DAHMER et al., 2023). A vigilância em saúde integrada ao diagnóstico da malária no manejo de casos de febre aguda nos países amazônicos aumenta a detecção de hemoparasitas pela microscopia óptica, entre eles as microfilárias (FERREIRA et al., 2021, MEDEIROS et al., 2014). A microfilaremia também é registrada nos hemodiagnósticos em triagem de doadores de sangue (ABRAHIM et al., 2019).

3.3.2. Oncocercose

A oncocercose, também conhecida como cegueira dos rios, é uma doença parasitária tropical negligenciada causada pelo nematódeo *Onchocerca volvulus*, afetando principalmente populações rurais em regiões tropicais da África, América Latina, Oriente Médio e Amazônia Brasileira (WHO, 2021b). É a segunda causa global de cegueira evitável, com aproximadamente 15,5 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo (HERZOG-NETO et al., 2014; BRATING et al., 2021; DE SOUZA et al., 2023).

A transmissão ocorre por meio de moscas do gênero *Simulium*, conhecidas por "cegueira dos rios" devido à sua associação com rios de águas movimentadas (BASÁÑEZ et al., 2009). A doença apresenta várias manifestações clínicas, incluindo nódulos subcutâneos, erupções cutâneas, coceira intensa, despigmentação da pele e, em casos graves, cegueira (SILVA, 2015; CDC, 2021).

O diagnóstico da oncocercose envolve a detecção de microfilárias do parasita em amostras de pele ou sangue, geralmente por meio de biópsia de pele ou testes sorológicos (UDALL, 2007; FERREIRA, 2012). O tratamento é baseado na administração de Ivermectina (Mectizan), um medicamento altamente eficaz, administrado em doses anuais ou semestrais para eliminar as microfilárias e interromper a transmissão (WHO, 2021b).

O controle da oncocercose envolve medidas abrangentes, incluindo a distribuição de Ivermectina, combate aos vetores, conscientização das comunidades e melhorias nas condições de vida, como acesso à água potável e saneamento BÁSICO (LAKWO, 2020; JOHANNIS et al., 2022; CDC, 2021). No entanto, a oncocercose continua sendo negligenciada devido à falta de recursos e financiamento adequados para sua prevenção e tratamento em áreas de recursos limitados (BRASIL, 2018b).

3.4. LEISHMANIOSE

As leishmanioses representam um grave problema de saúde pública, afetando principalmente as populações mais marginalizadas em regiões tropicais e subtropicais (WHO, 2023c). Essas doenças negligenciadas são causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas por mosquitos flebotomíneos sendo divididas em dois tipos: a leishmaniose tegumentar cutânea (LC), que causa lesões na pele, e a leishmaniose visceral (LV), uma forma mais grave que pode ser fatal se não tratada apropriadamente (WHO, 2022; AZEVEDO et al, 2021; OLIVEIRA, SOUZA, 2023).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) destaca que as leishmanioses são a segunda doença parasitária com maior taxa de letalidade em nível global, perdendo apenas para a malária, e estão presentes em 98 países de todos os continentes (OPAS, 2022). Dada a magnitude e a amplitude dessas doenças, a OPAS e a Organização Mundial da Saúde (OMS) têm apoiado os países endêmicos no fortalecimento de medidas para alcançar a eliminação das leishmanioses até 2030 (WHO, 2020b).

No Brasil, a situação das leishmanioses é complexa e heterogênea, variando de acordo com características epidemiológicas, ambientais e sociais de cada região (BRASIL, 2021). O perfil da doença mudou ao longo do tempo, e agora a leishmaniose está presente em todas as regiões do país, incluindo a Região Amazônica, que se tornou um circuito de transmissão significativo (BRASIL, 2017a). A leishmaniose visceral, em particular, é preocupante devido à sua alta letalidade (BRASIL, 2019).

A complexa dinâmica de transmissão das leishmanioses na Região Amazônica envolve diversos fatores, incluindo a alta biodiversidade e interações ecológicas na região, bem como fatores climáticos como temperatura, umidade e chuva (FURTADO et al., 2016; RODRIGUES et al., 2019). Além disso, a forma desordenada como a ocupação da região tem ocorrido nas últimas décadas, devido a mudanças econômicas e políticas, contribuiu para o aumento da sua incidência (PEIXOTO, 2020). A exploração madeireira, mineração, expansão da agricultura, pecuária e construção de grandes barragens têm levado ao desmatamento, criando condições propícias para a transmissão da doença (CONFALONIERI et al., 2014).

O tratamento das leishmanioses é desafiador, com medicamentos que apresentam efeitos colaterais graves e resistência crescente devido à má adesão ao tratamento (GHORBANI; FARHOUDI, 2018).

A OPAS/OMS tem colaborado com os países endêmicos na compra de medicamentos e na implementação de ações de prevenção e controle. O Plano de Ação das Leishmanioses nas Américas busca consolidar esforços para alcançar as metas de eliminação dessas doenças negligenciadas (OPAS, 2022b).

3.5. HANSENÍASE

A hanseníase é uma das doenças mais antigas conhecidas pelo homem e, apesar dos avanços tecnológicos e da medicina, ainda continua a ser um desafio para a saúde pública (RAO; SUNEETHA, 2018).

Cerca de 200 mil novos casos foram diagnosticados mundialmente no ano de 2019 e 79% da carga da hanseníase está concentrada na Índia, no Brasil e na Indonésia (WHO, 2020c). O Brasil é responsável pela maior carga da doença nas Américas, reportando 93% dos casos novos com uma redução na taxa de detecção geral de casos, passando de 17,65 em 2011 para 8,49 casos por 100.000 habitantes no ano de 2020 (BRASIL, 2022a).

A região com maior risco de hanseníase no Brasil está situado na Amazônia Legal, a qual compreende os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e parte do Maranhão (RODRIGUES et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza a hanseníase como uma doença crônica, infectocontagiosa e de evolução lenta, afetando, principalmente, o tegumento, a parte periférica do sistema nervoso, a mucosa do trato respiratório superior, os olhos, mãos e pés, entre outras estruturas anatômicas (WHO, 2023b). Tem como agente etiológico o

Mycobacterium leprae, um bacilo álcool-ácido resistente, fracamente gram-positivo (BRASIL, 2017b).

O bacilo se multiplica de maneira lenta, levando entre 11 e 16 dias, e a temperatura ambiental mais favorável para sua proliferação é cerca de 30°C (AZULAY, 2017; LYON; GROSSI, 2013). A micobactéria sobrevive por até 36 horas no meio ambiente ou até por nove dias em temperaturas em torno de 36,7°C com umidade média de 77,6% (Lyon; Grossi, 2013). Diante disso, o clima equatorial quente e úmido da região amazônica pode ser um dos fatores contribuintes para o desenvolvimento da hanseníase (SILVA et al., 2010).

É um parasita intracelular, apresentando tropismo pelos nervos periféricos, mais precisamente, nas células de Schwann (BRASIL, 2017b), influenciando no aparecimento de deformidades e incapacidades físicas (ALVES et al., 2014).

O diagnóstico da hanseníase se dá pela análise clínica e epidemiológica do paciente, na qual se realiza uma avaliação minuciosa tanto da história como das condições de vida, somados ao exame dermatoneurológico com foco no reconhecimento de lesões ou áreas cutâneas que apresentem sensibilidade diminuída e/ou comprometimento nervoso periférico. A partir do diagnóstico, categoriza-se, o paciente como: i) paucibacilar, até cinco lesões cutâneas; ii) e multibacilar, acima de cinco lesões cutâneas (BRASIL, 2022b).

O tratamento é assegurado através da Poliquimioterapia (PQT), este realizado em regime ambulatorial e oferecido gratuitamente nas unidades de saúde (BRASIL, 2017).

São inúmeros os fatores que tornam o indivíduo vulnerável ao aparecimento da hanseníase, estando majoritariamente ligados aos Determinantes Sociais em Saúde (DSS), como a falta de saneamento básico e infraestrutura dos municípios, aglomerações habitacionais, condições socioeconômicas, educacionais e de trabalho precárias da população (AGUIAR et al., 2014; BASEGGIO, 2016; LOPES; RANGEL, 2014; MONTEIRO et al., 2015). Diante disso, a vulnerabilidade econômica, social e o acesso aos serviços de saúde estão vinculadas com os piores indicadores para hanseníase nas regiões brasileiras, como é o caso da Amazônica (FERREIRA et al., 2023b).

Devido a relação da hanseníase com condições socioeconômicas precárias, está é considerada uma das 20 doenças listadas pela OMS no rol de Doenças Tropicais Negligenciadas. Ressalta-se que as DTN são um conjunto de doenças elegidas como prioritárias que tem como similaridade a sua devastação e impacto nas populações carentes (WHO, 2020c).

O controle da hanseníase na região amazônica tem uma importância crucial devido às condições únicas e específicas desse território. Com sua densa floresta tropical, clima

quente e úmido, a Amazônia apresenta um ambiente propício à propagação da doença. Além disso, a presença de comunidades remotas e isoladas torna o acesso aos serviços de saúde um desafio, o que pode levar a atrasos no diagnóstico e tratamento.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que é persistente a negligência das doenças tropicais na Amazônia. Embora a região seja conhecida por sua rica biodiversidade, a saúde de seus habitantes muitas vezes foi deixada em segundo plano. Doenças como malária, dengue e leishmaniose tegumentar continuam a afetar áreas remotas com acesso limitado a serviços de saúde.

Evidenciou-se a complexa interação entre essas doenças e fatores ambientais, sociais e econômicos na região. Urbanização, degradação ambiental e mudanças climáticas afetam a transmissão das doenças. Disparidades socioeconômicas e acesso limitado à saúde aumentam a vulnerabilidade das comunidades amazônicas.

Abordar esses desafios requer estratégias integradas que abrangem infraestrutura de saúde, educação, conscientização da comunidade e gestão ambiental. O desenvolvimento de vacinas, tratamentos mais eficazes e estratégias de controle inovadoras é imperativo.

A colaboração interdisciplinar e internacional desempenha um papel fundamental na luta contra doenças negligenciadas na Amazônia. A cooperação entre governos, ONGs e instituições de pesquisa é essencial para estratégias de controle bem-sucedidas e soluções sustentáveis a longo prazo.

5. REFERÊNCIAS

ABRAHIM, C. M. M.; PY-DANIEL, V.; LUZ, S. L. B.; FRAIJI, N. A.; STEFANI, M. M. A. Detection of *Mansonella ozzardi* among blood donors from highly endemic interior cities of Amazonas state, northern Brazil. **Transfusion**, v. 59, n.3, 1044–1051, 2019.

AGUIAR, P. G.; ALMEIDA, D. A.; SILVA, S. D. C.; PASCHOINI, J. Fatores de manutenção da endemia hansênica e as ações da enfermagem no controle da hanseníase. **Revista de Iniciação Científica LIBERTAS**, v. 4, n. 1, p. 119-132, 2014.

ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; NERY, I. **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília: NESPROM, 2014.

ALVES, F. D.; MUNIZ, A.S.C.; ABREL, C.D.R.; FREITAS, N.R.; TEXEIRA, A.B.; FERREIRA, E.S. Métodos de diagnóstico para a doença de Chagas: uma atualização. **Rev. Bras. Anal. Clin**, v. 50, n. 4, p. 330-333, 2019.

AZEVEDO, R. C. F.; SILVA, R.E.; COSTA, J.O.J.; PESENATO, I.P.; SOUZA, S.P.J.; CASTELLI, G.S.N.; et al. Leishmaniose Visceral no Brasil: o que é preciso saber. **Brazilian Journal of Global Health**, v. 1, n. 3, p. 24-31, 2021

AZULAY, R. D. **Dermatologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

BASÁÑEZ, M. G.; CHURCHER, T. S.; GRILLET, M.-E.. Onchocerca–Simulium interactions and the population and evolutionary biology of *Onchocerca volvulus*. **Advances in parasitology**, v. 68, p. 263-313, 2009.

BASEGGIO, R. C. **Determinantes sociais e a hanseníase na população feminina no estado do Paraná**. (Dissertação). Mestrado em Biociências e Saúde, Universidade do Oeste de Santa Catarina, Joaçaba, 2016.

BHATT S, GETHING PW, BRADY OJ, MESSINA JP, FARLOW AW, MOYES CL, et al. A distribuição global e a carga da dengue. **Natureza**, v. 496, n. 7446, p: 504–507.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Doença de Chagas: 14 de abril - Dia Mundial**. 51(n. esp.), Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Doenças Tropicais negligenciadas**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número especial. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: hanseníase 2022**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 3.**, v. 49, n. 5, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico : adulto e criança**. [recurso eletrônico] 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 3ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Em Saúde. **Situação epidemiológica e estratégias de prevenção, controle e eliminação das doenças tropicais negligenciadas no Brasil 1995 a 2016**. 4. ed. v. 49, n. 49, Brasília: Ministério da Saúde, 2018b.

- BRATTIG, Norbert W.; CHEKE, Robert A.; GARMS, Rolf. Onchocerciasis (river blindness)–more than a century of research and control. **Acta Tropica**, v. 218, p. 105677, 2021.
- CALVOPINA, M., CHILUISA-GUACHO, C., TOAPANTA, A., FONSECA, D., VILLACRES, I. High Prevalence of Mansonella ozzardi Infection in the Amazon Region, Ecuador. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 11, p. 2081–2083. 2019.
- CAMARGO, E.P. Doenças tropicais. **Estudos avançados**, v. 22, p. 95-110, 2008.
- CARDOSO, A.E. Cox; CARDOS, A.E.O.; TALHARIC, C.; SANTOS, M. Update on parasitic dermatoses. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 95, p. 1-14, 2020.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Onchocerciasis**. 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/index.html>>. Acesso em: 15/09/2023.
- CONFALONIERE, U. E. C.; et al. Environmental change and the dynamics of parasitic diseases in the Amazon. **Acta Tropica**, v. 129, p. 33–41, 2014.
- DAHMER, K. J., PALMA-CUERO, M., CIUDERIS, K., PATIÑO, C., ROITMAN, S., LI, Z., SINHA, A.; et al. Molecular surveillance detects high prevalence of the neglected parasite Mansonella ozzardi in the Colombian Amazon. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 228, n. 10, p. 1441–1451 2023.
- DE ALMEIDA, B.S; CAMARGO, J.S.A.A.; FONTES, C.G.; PEREIRA, A. R.; MEDEIROS, J. F.; LAUDISSE, M. C.O.; et al. Phase III Clinical Trial to Evaluate Ivermectin in the Reduction of Mansonella ozzardi infection in the Brazilian Amazon. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 8, n. 3, p. 786–790. 2018.
- DE ALMEIDA, T.S.O.; DE ALMEIDA, T.S.O.; RAMALHO, S.N.E. Delineamento das doenças tropicais negligenciadas no Brasil e o seu impacto social. **Revista InterScientia**, v. 5, n. 2, p. 69-91, 2017.
- DE SOUZA, F.S.S.V; FREIRES, B.S.; OLIVEIRA, J.L.R.; NASCIMENTO, J.V.; SOUZA, I.L.L. Oncocercose: a doença tropical negligenciada que acomete a Etnia Yanomami. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, 2023.
- DIAS J. C. P.; RAMOS A.N.; GONTIJO ED, LUQUETTI, A.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; COURA, J.R.; et al. Aspectos Gerais da Epidemiologia da Doença de Chagas, com Especial Atenção ao Brasil. **Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras**, v. 25, n. 1, p. 70–86, 2016
- DOS SANTOS, M. L. F.; TAVARES, O. H. M.; COLARES, G. G.; SILVA, M.F.N.; DAMASCENO, H.A.; SILVA, C.G.; et al. Spatial distribution of acute cases of chagas disease reported from 2010 to 2020 in the state of Amazonas. **Arquivos De Ciências Da Saúde Da UNIPAR**, v. 27, n. 2, p. 1038–1046, 2023
- FEASEY, Nick et al. Neglected tropical diseases. **British medical bulletin**, v. 93, n. 1, p. 179-200, 2010.
- FERREIRA, L.M.; SOUZA, Y.A.; BATISTA, G.G.; VIEIRA, C.P.; NUNES, C.C.; MAGALHÃES, L.S.; et al. Hanseníase na Amazônia central: um olhar epidemiológico. **Rev Med**, v.102, n. 2, p. e-194245, 2023b.
- FERREIRA, M. U. **Parasitologia contemporânea**. Guanabara Koogan, 2012.

FERREIRA, M. U., CRAINEY, J. L., & LUZ, S. L. B. *Mansonella ozzardi*. In Trends in Parasitology. **Elsevier Ltd**, v. 37, n. 1, p. 90-91, 2021.

FERREIRA, M. U.; CRAINEY, J. L.; GOBBI, F. G. The search for better treatment strategies for mansonellosis: an expert perspective. **Opi. Esp. Farma**, v. 24, n. 15, p. 1685–1692, 2023a.

FURTADO, N. V. R.; et al. Phlebotomines (Diptera: Psychodidae) in a Hydroelectric System Affected Area from Northern Amazonian Brazil: Further Insights into the Effects of Environmental Changes on Vector Ecology, **Journal of Tropical Medicine**, 2016, p. e9819723, 2016.

GALVÃO C. **Guias e manuais: Vetores da Doença de Chagas no Brasil**. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014.

GHORBANI, M.; FARHOUDI, R. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy?. **Drug design, development and therapy**, v. 12, p. 25-40, 2017.

HERZOG-NETO, G.; JAEGGER, K.; NASCIMENTO, E.; MARSCHON-SILVA, V. BANIC, D.; MAIA-HERZOG, M. Ocular onchocerciasis in the Yanomami communities from Brazilian Amazon: effects on intraocular pressure. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 1, p. 96, 2014.

HORSTICK, O.; TOZAN, Y.; WILDER-SMITH, A. Revisando a dengue: ainda uma doença tropical negligenciada?. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 4, 2015.

HOTEZ, P.J.; ALVARADO, M. BASANEZ, M.G.; BOLLIGER, I. BOURNE, R. BOUSSESQ, M.; et al. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 7, p. e2865, 2014.

JOHANNIS, S.I.; GANTIN, R.G; WANGALA, B.; KOMLAN, K.; HALATOKO, W.A.BANLA, M.; et al. Onchocerca volvulus-specific antibody and cellular responses in onchocerciasis patients treated annually with ivermectin for 30 years and exposed to parasite transmission in central Togo. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 5, p. e0010340, 2022.

LAKWO, T.; OGUTTU, D.; UKETY, T. POST, R. BAKAJIKA, D. Onchocerciasis elimination: progress and challenges. **Research and Reports in Tropical Medicine**, v. 11, p. 81-95, 2020.

LOPES, V. A. S.; RANGEL, E. M. Hanseníase e vulnerabilidade social: uma análise do perfil socioeconômico de usuários em tratamento irregular. **Saúde e Debate**, v. 38, n.103, p. 817-829, 2014.

LUNA, E.J.A.; CAMPOS, S.R.S. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. **Cadernos de saúde pública**, v. 36, 2020.

LYON, S.; GROSSI, M. A. F. **Hanseníase**. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.

MADEIRA, F. P.; JESUS, A.C.; MORAES, M.H.; BARROSO, M.F.; CASTRO, G.V.; RIBEIRO, M.A. et al. Chagas Disease in the Western Brazilian Amazon: Epidemiological Overview from 2007 to 2018. **Journal of Human Growth and Development**, v. 31, n. 1, p. 84-92, 2021.

MEDEIROS, J. F., RODRIGUES, M. S., KATSURAGAWA, T. H., COSTA, C. A., & PESSOA, F. A. C. *Mansonella ozzardi* in the municipality of Tefé, Amazonas, Brazil, 60 years after the

first report: An epidemiologic study. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 4, p. 480–483, 2014.

MEDIANNIKOV, O.; RANQUE, S. Mansonellosis, the most neglected human filariasis. **New Microbes and New Infections**, v. 26, p.19–22. 2018.

MEURER, I.R.; COIMBRA, E.S. Doenças tropicais negligenciadas e o seu contexto no Brasil. **HU Revista**, v. 48, p. 1-2, 2022.

MORILLO, C.A.; MARIN-NETO, J.A.; AVEZUM, A.; SOSA-ESTONI, S; JR RASSI, A.; ROSAS, F. et al. Ensaio randomizado de bentanidazol para cardiomiopatia chagásica crônica. **N Engl J Med**, v. 373, p.1295-1306. 2015.

OLIVEIRA, J.P.C; SOUZA, J.P.B. Perfil clínico e epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana notificados na xi região de saúde de Pernambuco. **Revista Multidisciplinar do Sertão**, v. 5, n. 1, p. 129-136, 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). 2022. **Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas**¹². Segunda edição 4. Washington, 2022. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/56487>>. Acesso em: 19/09/2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Actualización epidemiológica semanal para dengue, chikunguña y zika en 2022**, 2023b.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Dengue**. [online]. 2023a. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/dengue#:~:text=Estimativas%20recentes%20indicam%20390%20milh%C3%B5es,com%20qualquer%20gravidade%20da%20doen%C3%A7a>>. Acesso em: 25/09/2023.

ORTEGA, M. R. O.; MORENO, M. L. C. C.; DOMÍGUES, M. L. A. D. Analysis about dengue fever, its transmitting agent, prevention and control strategies. **Archivo Médico de Camaguey**, v. 19, n. 2, p. 189-202, 2015.

PEIXOTO, C.O. Saúde, ciência e desenvolvimento: a emergência da leishmaniose tegumentar americana como desafio médico-sanitário no Amazonas. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 27, p. 741-761, 2020.

PINHEIRO, E.; BRUM-SOARES, L.; REIS, R.; CUBIDES, J. Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 50, p. 296-300, 2017.

RAMOS-CASTAÑEDA J; BARRETO DOS SANTOS F; MARTÍNEZ-VEGA R; GALVÃO DE ARAUJO JM; JOINT G.; SARTI, E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, 2017.

RAO, P. N.; SUNEETHA, S. Current Situation of Leprosy in India and its Future Implications. **Indian Dermatol Online**, v. 9, p. 83-89, 2018.

RODRIGUES, R.N.; LEANO, H.A.M.; BUENO, I.C.; ARAÚJO, K.M.F.A.; LANA, F.C.F. High-risk areas of leprosy in Brazil between 2001-2015. **Rev Bras Enferm**, v. 73, n. 3, 2020.

ROQUE, ALR., and JASEN, AM. **Reservatórios do Trypanosoma cruzi e sua relação com os vetores.** In: GALVÃO, C. (Org.) Vetores da doença de chagas no Brasil. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014

ROSÁRIO, M.S.; OLIVEIRA, M.L.; LIMA, C.A.; VIEIRA, M.A.; CARNEIRO, J.A.; COSTA, F.M. Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. **Revista Brasileira de Pesquisa Em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 19, n. 3, p. 118-127, 2017.

SANTOS, A. M. S.; ALMEIDA, J. C.; VILLA-VERDE, Déa M. S. Doença de chagas transmitida por via oral no Brasil. **Episteme Transversalis**, v. 12, n. 2, p. 246-275, 2021.

SILVA, D.R.X.; IGNOTTI, E.; SOUZA-SANTOS, R.; HACON, S.S. Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira. **Rev Panam Salud Publica**, v.27, n. 4, p. 268–75, 2010.

SILVA, V.M. **Estudo epidemiológico para a avaliação da eliminação da Oncocercose em áreas sentinelas da Região Amazônica, Brasil.** (Tese) Doutorado em Medicina Tropical - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2015.

SUÁREZ C.; et. al. Diagnosis and Clinical Management of Chagas Disease: An Increasing Challenge in Non-Endemic Areas. **Res Rep Trop Med**, v.13, n.1, p.25-40, 2022.

TA-TANG, T.-H., LUZ, S. L. B., CRAINEY, J. L., & RUBIO, J. M. An Overview of the Management of Mansonellosis. **Research and Reports in Tropical Medicine**, v. 12, p. 93–105. 2021.

TAYLOR, E.; AGUILAR-ANCORI, E.G.; BANYARD, A.; ABEL, I.; MANTINI-BRIGGS, C.; BRIGGS, C.; et al. The Amazonian Tropical Bites Research Initiative, a hope for resolving zoonotic neglected tropical diseases in the One Health era. **International health**, v. 15, n. 2, p. 216-223, 2023.

UDALL, D. N. Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. **Clinical infectious diseases**, v. 44, n. 1, p. 53-60, 2007.

WHO. World Health Organization et al. Uniting to combat neglected tropical diseases. **London Declaration on Neglected Tropical Diseases; Uniting to Combat NTDs: Haywards Health, UK**, 2012.

WHO. World Health Organization, ONU News. **OMS: Brasil é o país mais afetado em novo surto de dengue nas Américas**, 2023a. Disponível em: <<https://news.un.org/pt/story/2023/07/1817882>>. Acesso em: 24/09/2023.

WHO. World Health Organization. **Doença de Chagas (tripanossomíase americana)**, [Online] 2020a. Disponível em: <[https://www.who.int/docs/default-source/documents/chagas-disease-fact-sheet-\(portuguese-pdf\).pdf?sfvrsn=64375240_4#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20de%20Chagas%2C%20ta mb%C3%A9m,causador%20da%20doen%C3%A7a%20de%20Chagas](https://www.who.int/docs/default-source/documents/chagas-disease-fact-sheet-(portuguese-pdf).pdf?sfvrsn=64375240_4#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20de%20Chagas%2C%20ta mb%C3%A9m,causador%20da%20doen%C3%A7a%20de%20Chagas)>. Acesso em: 19/09/2023.

WHO. World Health Organization. **Ending the neglect to tropical diseases 2021–2030.** Geneva: World Health Organization, 2020c.

WHO. World Health Organization. **Informe Epidemiológico das Américas. Informe de Leishmanioses.** [internet] 2022. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>>. Acesso em: 19/09/2023.

WHO. World Health Organization. **Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas.** Núm. 9, dezembro de 2020. Washington, D.C.: OPAS; 2020b. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>>. Acesso em: 19/09/2023.

WHO. World Health Organization. **Leprosy elimination.** [on-line], 2023b. Disponível em: <<http://www.who.int/lep/en/>> Acesso em: 22/09/2023.

WHO. World Health Organization. **Neglected Tropical Diseases.** 2021a. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases>>. Acesso em: 15/09/2023.

WHO. World Health Organization. **Onchocerciasis (River Blindness).** [on-line], 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/onchocerciasis#tab=tab_1>. Acesso em: 15/09/2023.

WHO. World Health Organization. **Relatório global sobre doenças tropicais negligenciadas 2023.** 2023c. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789240069015/en/. Acesso em: 15/09/2023.

WHO. World Health Organization. **Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases.** World Health Organization, 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255011>>. Acessado em 15/09/2023.

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS DOENÇAS TROPICAIS EMERGENTES E REEMERGENTES

Ingrid Helena Gennaro Campos¹, Angélica Dalla Vechia Biolchi Saturnino ¹, Carla Dias Dutra¹, Daniele Alves Damasceno Gondim¹, Danila Pequeno Santana ¹, Deisiane da Silva Mesquita¹, Rômulo Cezar Ribeiro Silva¹, Ruth Silva Lima da Costa¹ e Claudio Fernandez Araújo¹

1. Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Programa Vigifronteiras.

RESUMO

As doenças tropicais emergentes e reemergentes representam um desafio significativo para a saúde pública global. Elas são frequentemente negligenciadas e predominantemente associadas a regiões tropicais e subtropicais e têm despertado crescente preocupação devido ao seu impacto na saúde humana e nas economias de países afetados. Objetivo: investigar as doenças tropicais emergentes e reemergentes em uma perspectiva epidemiológica. Método: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online (SciELO) Web of Science e National Library of Medicine (PubMed)* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Resultados: Doenças tropicais emergentes e reemergentes, estão aumentando globalmente e exigem ações coordenadas de saúde pública. Elas impactam negativamente a saúde humana devido à morbidade e mortalidade, agravados pela falta de cuidados médicos acessíveis. Além disso, afetam as economias locais, devido a altos custos de tratamento, perda de produtividade e impacto no turismo. Fatores de risco, como falta de saneamento e mudanças climáticas, contribuem para sua disseminação. A crescente resistência a medicamentos, especialmente em malária e tuberculose, requer abordagens inovadoras no tratamento. Considerações Finais: É crucial fortalecer os sistemas de saúde, investir em pesquisa, promover medidas preventivas e facilitar a cooperação internacional. Além disso, a consideração das mudanças climáticas e do desenvolvimento sustentável é fundamental. Essas ações são essenciais para proteger a saúde pública global e reduzir o impacto dessas doenças nas comunidades afetadas.

Palavras Chaves: Doenças Tropicais, Epidemiologia, Emergentes e Reemergentes.

ABSTRACT

Emerging and re-emerging tropical diseases represent a significant challenge to global public health. They are often neglected and predominantly associated with tropical and subtropical

regions and have aroused increasing concern due to their impact on human health and the economies of affected countries. Objective: to investigate emerging and re-emerging tropical diseases from an epidemiological perspective. Method: This is a narrative review of the literature. The search was carried out in the following databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO) Web of Science and National Library of Medicine (PubMed), Latin American, and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). Results: Emerging and re-emerging tropical diseases are increasing globally and require coordinated public health actions. They negatively impact human health due to morbidity and mortality, compounded by the lack of accessible medical care. Furthermore, they affect local economies, due to high treatment costs, loss of productivity and impact on tourism. Risk factors, such as lack of sanitation and climate change, contribute to its spread. Increasing drug resistance, especially in malaria and tuberculosis, requires innovative approaches to treatment. Final Considerations: It is crucial to strengthen health systems, invest in research, promote preventive measures and facilitate international cooperation. Furthermore, consideration of climate change and sustainable development is fundamental. These actions are essential to protect global public health and reduce the impact of these diseases on affected communities.

Keywords: Tropical Diseases, Epidemiology, Emerging and Reemerging.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem-se observado o surgimento de novas doenças, bem como ressurgimento de algumas tidas como erradicadas. Essas ocorrências, são chamadas de doenças emergentes e reemergentes, respectivamente (MORAIS et al., 2020). As doenças tropicais assim classificadas, representam um desafio persistente e crescente para a saúde pública global (MARKLE et al., 2015).

Estas enfermidades, frequentemente negligenciadas, caracterizam-se por afetar populações em regiões tropicais e subtropicais, em decorrência do aumento da mobilidade humana e as alterações climáticas, apresentando ciclos complexos de transmissão, ecossistemas específicos como hospedeiros e vetores, e uma capacidade notável de adaptação às mudanças ambientais e sociais (MORENS et al., 2008).

A epidemiologia das doenças tropicais engloba um campo diversificado de patógenos que inclui vírus, protozoários, bactérias e helmintos. Elas compartilham a característica de prosperar em condições específicas, muitas vezes desafiadoras, e afetam predominantemente populações em áreas de recursos limitados (OMS, 2012).

A transmissão dessas doenças pode ocorrer por meio de vetores, água contaminada, alimentos e contato direto, complicando ainda mais seus padrões de disseminação (GIESECKE, 2017).

As doenças tropicais emergentes são aquelas que estão em ascensão e que não eram previamente conhecidas ou que tiveram um aumento significativo de casos em uma determinada área geográfica ou população. Por outro lado, as doenças tropicais reemergentes são aquelas que, apesar de já terem sido controladas ou erradicadas em algumas áreas, ressurgem devido a fatores como resistência a medicamentos, migração de populações ou alterações climáticas (MORSE, 2001).

O estudo das doenças tropicais emergentes e reemergentes avançou consideravelmente nas últimas décadas, graças a avanços na tecnologia, na vigilância epidemiológica e na pesquisa científica. A compreensão dos mecanismos de transmissão, a identificação de reservatórios e a formulação de estratégias de controle são áreas em que houve progresso substancial. No entanto, a dinâmica de muitas dessas doenças continua a desafiar nossos esforços de controle e prevenção (GUBLER et al., 2001; MORENS et al., 2008; JONES et al., 2008).

Sendo assim, estudar o comportamento dessas doenças é crucial para a saúde pública e a segurança global, dado o potencial de surtos devastadores, impactos na qualidade de vida e sobrecarga dos sistemas de saúde, além das sérias consequências econômicas e sociais para o desenvolvimento sustentável das áreas afetadas. Neste contexto, este artigo busca investigar as doenças tropicais emergentes e reemergentes em uma perspectiva epidemiológica.

2. MÉTODOS

Trata-se de estudo de revisão narrativa da literatura, realizada através de um levantamento bibliográfico utilizando dados de estudo já publicados frente a essa temática. A questão norteadora adotada para este estudo foi: O que a literatura mostra sobre o comportamento das doenças tropicais emergentes e reemergentes?

Para a seleção dos artigos foram usadas as seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *National Library of Medicine* (PubMed/Medline), nos quais foram utilizadas as palavras chaves/descriptores: Doenças Tropicais, epidemiologia, emergentes, reemergentes e em inglês *Tropical diseases, epidemiology e reemerging* e o uso de operadores booleanos AND e OR para aumentar o alcance de estudos sobre o tema.

Quanto aos critérios de inclusão para realização desta pesquisa, foram selecionados: Artigos publicados em português ou inglês, disponíveis eletronicamente e que abordassem o tema da questão norteadora. Foram excluídos: artigos duplicados, estudos artigos que não respondiam à questão norteadora da pesquisa e artigos de revisão de literatura de qualquer tipologia.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e leitura dos artigos na íntegra e exclusão dos estudos repetidos, foram selecionados apenas os estudos que respondiam à pergunta norteadora da pesquisa e que compuseram o escopo do estudo. A pesquisa foi realizada nas bases de dados nos meses de setembro e outubro de 2023.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, procedendo-se à categorização dos dados extraídos dos estudos selecionados em grupos temáticos, a partir da identificação de variáveis de interesse e conceitos-chaves, com a finalidade de proporcionar uma análise comparativa, de maneira que estas viabilizassem a aquisição de respostas ao problema da pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças tropicais, devido à sua complexidade e impacto significativo na saúde global, têm sido objeto de estudo e preocupação constante na comunidade científica e de saúde pública. Os resultados do presente estudo demonstram que as Doenças Tropicais Emergentes e Reemergentes representam desafios persistentes para a saúde humana em várias regiões do mundo.

Doenças como o Zika, o Ebola, a Febre do Vale do Rift e a Febre de Lassa têm emergido em destaque nas últimas décadas, muitas vezes provocando epidemias graves e chamando a atenção para a necessidade de vigilância contínua e respostas eficazes. Enquanto isso, doenças reemergentes, como a Malária, a Dengue, a Cólera, a Tuberculose e a Leishmaniose, continuam a representar um problema significativo de morbidade e mortalidade em diversas populações, apesar dos esforços de controle.

3.1. DOENÇAS TROPICAIS EMERGENTES

3.1.1. Ebola

O vírus Ebola, pertencente à família *Filoviridae*, é altamente patogênico e causa surtos de febre hemorrágica viral na África, com taxas de letalidade de até 90%. Não existem vacinas ou terapias licenciadas para seu tratamento (REYNOLDS; MARZI, 2017). O Ebola é uma zoonose infecciosa que afeta mamíferos, incluindo humanos, morcegos e macacos. Grandes epidemias ocorreram em várias regiões da África, resultando em um alto número de mortes (NIEDDU et al., 2017).

Os sintomas comuns do Ebola incluem fraqueza, diarreia, febre, perda de apetite, vômitos, dores musculares e articulares, cefaleia, dor abdominal e olhos vermelhos. O tratamento envolve reidratação oral, reposição venosa de fluidos e uso empírico de antimicrobianos. Fatores que predizem um desfecho fatal incluem alta carga viral, dor intensa, diarreia com sangue na admissão e desenvolvimento de manifestações hemorrágicas (HAASKJOLD et al., 2016).

A transmissão do vírus Ebola ocorre por contato com fluidos corporais, tornando o controle de contatos uma parte fundamental das ações de combate a surtos. A rápida identificação e isolamento de contatos, com o envolvimento da comunidade e agentes comunitários, são essenciais para interromper a cadeia de transmissão (KEITA et al., 2023).

Embora o vírus tenha sido identificado há 40 anos, ainda existem lacunas no conhecimento sobre vários aspectos, incluindo transmissão, diagnóstico, fisiopatologia, tratamento específico e vacinação eficaz. A falta de interesse das organizações governamentais e farmacêuticas dos países desenvolvidos em relação aos afetados, que frequentemente possuem sistemas de saúde precários e condições sanitárias deficientes, contribui para essa falta de progresso (PACHECO; RODRIGUES; SILVA, 2016).

Nesse sentido, ele é considerado uma doença emergente devido ao aumento de surtos, falta de tratamentos eficazes, alto impacto na saúde pública e à negligência histórica em relação às doenças tropicais, que afetam principalmente as regiões mais vulneráveis do mundo.

3.1.2. Chikungunya

Chikungunya é uma infecção viral transmitida por mosquitos, principalmente os do gênero *Aedes aegypti*. Possui manifestação clínica por meio de febre alta, dor nas articulações, dor de cabeça, erupções cutâneas e dor muscular. Embora a doença raramente seja fatal, seus sintomas podem ser debilitantes (ALBUQUERQUE et al., 2012, PIALOUX et al., 2007).

Possui os primeiros registros de casos na África, mas com o passar dos anos observa-se que tem se espalhado para outras regiões do mundo. Epidemias maiores têm sido observadas na Ásia, nas Américas e em ilhas do Oceano Índico (WEAVER; LECUIT, 2015). Fatores climáticos, urbanização e viagens internacionais facilitam a disseminação dos mosquitos vetores e, conseqüentemente, do vírus (PIALOUX et al., 2007).

Não existe tratamento antiviral específico para a doença. O tratamento é principalmente sintomático, envolvendo a administração de analgésicos e anti-inflamatórios para aliviar a dor e a inflamação (BURT et al., 2012). Recomenda-se repouso e ingestão de líquidos para ajudar na recuperação e monitoramento dos sinais e sintomas.

No que refere a fisiopatologia, observa-se que ainda não é completamente compreendida. Após a picada do mosquito, o vírus se replica nos tecidos locais e depois se espalha através da corrente sanguínea. As manifestações clínicas são resultado da replicação viral e da resposta imune do hospedeiro. A inflamação nas articulações é um dos sintomas mais característicos e debilitantes da doença (SILVA JR et al., 2018).

A Chikungunya é uma doença reemergente que, embora identificada pela primeira vez na Tanzânia em 1952, ela tem ressurgido com frequência em diversas regiões do mundo, especialmente em zonas tropicais, evidenciando a dinâmica de doenças que podem reaparecer em contextos propícios e a importância de constante vigilância em áreas endêmicas, em especial devido os surtos significativos em diversas regiões do mundo nas últimas décadas, em parte devido à expansão dos mosquitos vetores e à mobilidade humana (WEAVER; LECUIT, 2015).

3.1.3. Febre do Vale do Rift

A Febre do Vale do Rift (FVR) é uma doença zoonótica viral causada pelo vírus Rift Valley Fever (RVFV), predominante na África e na Península Arábica. A infecção em humanos varia de sintomas leves semelhantes à gripe a formas graves, incluindo hepatite,

hemorragia e encefalite (HARTMAN, 2017). Os surtos ocorrem após chuvas abundantes, que favorecem a proliferação de mosquitos vetores, transmitindo a doença principalmente pelo contato com animais infectados ou picadas de mosquitos (TONG et al., 2019).

Não há vacina disponível, e a FVR é considerada uma ameaça à saúde pública, com um risco potencialmente maior para mulheres grávidas do que o Vírus Zika (MCMILLEN et al., 2018). As medidas de prevenção incluem controle de mosquitos, uso de repelentes e detecção precoce de casos em humanos e animais, além de restrições ao comércio de animais infectados e campanhas de conscientização pública (CDC, 2023).

A FVR é considerada uma doença emergente devido à sua expansão geográfica, impacto na saúde pública e capacidade de adaptação a novas condições ambientais, representando uma ameaça crescente para as populações humanas, exigindo vigilância e controle eficazes (LINTHICUM et al., 2016).

3.1.4. Febre do Mayaro

A Febre do Mayaro é uma doença viral transmitida principalmente por mosquitos, endêmica em áreas da América do Sul, incluindo a Amazônia. O vírus Mayaro (MAYV) é transmitido por mosquitos *Hemagogus* e é classificado como um arbovírus emergente, causando sintomas semelhantes à dengue, como febre elevada, erupção cutânea e intensas dores articulares e musculares (ESPOSITO et al., 2017). Essa doença é mais comum em áreas rurais e florestais, onde as populações têm maior contato com os mosquitos vetores, tornando o diagnóstico e tratamento desafiadores (MELO et al., 2020).

Após a picada de um mosquito infectado, o MAYV pode progredir para uma fase crônica, causando sintomas persistentes, incluindo artrite, e, em casos graves, complicações neurológicas, hemorragias, miocardite e óbito (ACOSTA-AMOUDIA et al., 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Medidas de controle de vetores, como uso de repelentes, mosquiteiros e eliminação de locais de reprodução de mosquitos, são necessárias para prevenir a propagação do MAYV, visto que ainda não existe uma vacina disponível (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; DE BARROS et al., 2021).

A Febre do Mayaro é considerada uma doença emergente devido ao aumento de casos, disseminação geográfica e impacto na saúde pública, exigindo atenção contínua para controle e pesquisa (ACOSTA-AMOUDIA et al., 2018; VELU et al., 2021).

3.1.5. Febre de Lassa

A Febre de Lassa é uma doença viral aguda e hemorrágica endêmica em partes da África Ocidental, causada pelo vírus Lassa (LASV), que pertence à família Arenaviridae (BROSH-NISSIMOV et al., 2016).

A transmissão ocorre principalmente por roedores, especialmente o rato-mastom, que age como reservatório natural do vírus. A infecção em humanos ocorre pelo contato direto ou indireto com excrementos, urina ou saliva de roedores infectados, bem como pelo consumo de alimentos ou água contaminados. A transmissão pessoa a pessoa também é possível, especialmente em ambientes hospitalares, devido ao contato com sangue ou fluidos corporais de pacientes infectados (HAPPI et al., 2022).

A doença apresenta surtos sazonais, com maior incidência na estação seca, afetando principalmente áreas rurais e comunidades com baixos padrões de higiene (BELL-KAREEM; SMITHER, 2023). Cerca de 20% dos casos manifestam sintomas graves, incluindo hemorragia, dificuldade respiratória, vômitos recorrentes, inchaço facial e choque, com uma alta taxa de letalidade entre pacientes hospitalizados, podendo chegar a 70% (HOULIHAN; BEHRENS, 2017).

A Febre de Lassa é desafiadora de diagnosticar clinicamente, pois seus sintomas são semelhantes aos de outras doenças, como malária, febre tifoide, dengue e febre amarela (ASOGUN et al., 2019). As medidas de prevenção incluem educação pública sobre práticas de higiene seguras, controle de roedores e aprimoramento das práticas de controle de infecção em ambientes de saúde. Embora pesquisas de vacinas estejam em desenvolvimento pré-clínico, ensaios clínicos em humanos ainda não estão disponíveis (MOFOLORUNSHO, 2016; RAABE et al., 2022).

Ela é considerada uma doença emergente devido à sua crescente disseminação geográfica, ao aumento de casos em áreas anteriormente não afetadas e à sua capacidade de transmissão de pessoa para pessoa. A falta de diagnóstico precoce e tratamento eficaz também contribui para sua classificação como uma doença emergente (Bhadelia, 2019).

3.1.6. Zika Virus

O Zika vírus é uma doença emergente com implicações significativas para a saúde pública global. Identificado originalmente em Uganda, esse vírus teve surtos notáveis, como

o ocorrido no Brasil em 2015, destacando seu potencial de disseminação global (SAMPAIO et al., 2019).

Ele é transmitido principalmente por mosquitos *Aedes*, que também são vetores de outras doenças como dengue e febre chikungunya (WHO, 2016). A infecção pode levar a sintomas leves, incluindo febre, erupção cutânea e dores musculares, mas sua característica mais preocupante é a associação com a microcefalia e outros problemas de saúde em bebês nascidos de mães infectadas durante a gravidez (BRASIL et al., 2016).

O diagnóstico da doença é feito por testes sorológicos e por reação em cadeia da polimerase (PCR). Não há tratamento específico para a infecção, apenas cuidados de suporte (CABEZAS; GARCÍA, 2017).

As medidas de prevenção incluem evitar picadas de mosquitos usando repelentes, roupas protetoras e telas em portas e janelas. Além disso, o controle de mosquitos é essencial para reduzir a transmissão (SIHGH et al., 2018).

O Zika vírus é uma doença emergente devido à sua rápida disseminação geográfica e ao impacto na saúde pública, especialmente devido à associação com a microcefalia em bebês (CDC, 2016). Essa situação enfatiza a necessidade de vigilância contínua e resposta coordenada para enfrentar ameaças à saúde pública globalmente.

3.2. DOENÇAS TROPICAIS REEMERGENTES

3.2.1. Coléra

A cólera é uma doença infecciosa emergente causada pela bactéria *Vibrio cholerae*. Ela se espalha principalmente pela ingestão de água ou alimentos contaminados e é endêmica em áreas com acesso precário à água potável e saneamento (MOURA et al., 2018).

A cólera causa sintomas como diarreia aquosa grave, vômitos, cólicas abdominais e desidratação, podendo levar a casos graves se não tratada prontamente (CHOWDHURY et al., 2022). O diagnóstico é feito por meio de testes laboratoriais que detectam a presença da bactéria ou sua toxina nas fezes (CARMONA-TORRE et al., 2018).

O tratamento envolve a reidratação oral ou intravenosa para substituir os fluidos e eletrólitos perdidos, além do uso de antibióticos em casos graves (SOUSA et al., 2020). A prevenção da cólera é baseada na melhoria do saneamento, acesso à água potável e

educação sobre higiene (ALI et al., 2015). A vacinação também desempenha um papel importante em áreas de alto risco (DE ALMEIDA VAZ et al., 2018).

A doença é considerada uma doença emergente devido à sua capacidade de causar surtos imprevisíveis, especialmente após desastres naturais ou conflitos que comprometem as condições de saneamento. Além disso, a resistência aos antibióticos representa um desafio crescente para o controle da doença (MORAIS et al., 2020).

3.2.2. Dengue

A dengue é uma doença viral transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, sendo endêmica no Brasil e apresentando um aumento significativo de casos recentemente (BRASIL, 2023). O vírus da dengue pertence ao gênero Flavivírus e possui quatro tipos imunológicos, com infecção por um tipo conferindo imunidade temporária aos demais (OPS, 2021).

A história da dengue remonta ao século XVIII, com registros iniciais feitos pelo médico Benjamin Rush durante um surto na Filadélfia. No entanto, a doença já era conhecida em áreas da Ásia e África muito antes dessa descoberta (MATTAR, 2019). No Brasil, a dengue é endêmica e se espalha rapidamente devido ao clima quente e úmido (BRASIL, 2023).

A infecção pelo vírus da dengue pode resultar em uma variedade de sintomas, incluindo febre, dores no corpo e nas articulações, dor de cabeça, erupção cutânea e, em casos graves, pode levar à dengue hemorrágica ou ao choque por dengue, que são condições potencialmente fatais (ROJAS MOSQUEIRA; RÍOS, 2021).

As medidas preventivas são cruciais para evitar a propagação da dengue e incluem o uso de repelentes de insetos, roupas que cubram o corpo, a utilização de redes mosquiteiras durante o sono e a eliminação de locais de reprodução do mosquito, como recipientes com água estagnada. As autoridades de saúde pública também implementam estratégias de controle do mosquito, incluindo fumigação e educação pública (FRANTCHEZ, 2016).

O aumento dos casos de dengue no Brasil nos últimos anos é atribuído a fatores como mudanças climáticas, urbanização desordenada e viagens internacionais, que facilitam a disseminação do vírus (ALVAREZ, 2017). Portanto, medidas preventivas e de controle desempenham um papel crucial na proteção da população contra a dengue e na redução do impacto dessa doença na saúde pública. A reemergência da dengue é um fenômeno complexo e multifacetado, resultante da interação de vários fatores, incluindo fatores climáticos, ambientais, sociais e de saúde pública.

3.2.3. Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença reemergente que implica uma mudança no comportamento epidemiológico de doenças conhecidas, que haviam sido controladas, mas voltaram a representar uma ameaça à saúde humana (MORAIS et al., 2020). Nas Américas, as leishmanioses continuam sendo um problema de saúde pública devido à sua magnitude, transcendência e expansão geográfica (OPAS, 2021).

A disseminação da leishmaniose é influenciada por vários fatores, incluindo o deslocamento de populações que expõem pessoas não imunes à infecção, especialmente quando isso ocorre em áreas urbanas (OMS, 2012).

O Brasil é o país mais endêmico da região e apresenta o maior número de casos das três formas de leishmaniose: cutânea, mucocutânea e visceral. A leishmaniose visceral, em particular, é preocupante, com um aumento significativo de casos nas últimas décadas (BENCHIMOL et al., 2019). Segundo os dados de Moraes et al. (2020), entre 2003 e 2018, foram registrados mais de 300.000 casos no Brasil, com uma média de 21.158 casos por ano.

A leishmaniose é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida por mosquitos hematófagos do gênero *Lutzomyia*, também chamados de mosquito-palha, tatuquira e birigui. Cães desempenham um papel importante como hospedeiros reservatórios da doença. No Brasil, o tratamento inclui medicamentos como o antimoniato pentavalente e a anfotericina B, escolhidos com base na idade e comorbidades do paciente. No entanto, o manejo das formas graves da doença, como a leishmaniose visceral, continua sendo desafiador (AGUIAR; RODRIGUES, 2017)

Ela é uma doença reemergente que representa um desafio significativo para a saúde pública no Brasil e nas Américas. O controle efetivo da doença requer esforços multidisciplinares, incluindo prevenção, diagnóstico e tratamento adequados, bem como ações para abordar os fatores ambientais que contribuem para a disseminação da doença (OPAS, 2021; MORAIS et al., 2020).

3.2.4. Malária

A malária é uma doença globalmente disseminada, com 241 milhões de casos e 627 mil mortes em 2020 (WHO, 2021). A pandemia de COVID-19 levou a 13,4 milhões de casos e 63 mil mortes entre 2019 e 2021 (RBM, 2023).

Na região das Américas, houve 520 mil casos em 2021, com 74% causados pelo *P. vivax* e 26% pelo *P. falciparum*, com um aumento de 8% nos casos (OPAS, 2023). No Brasil, 99,9% das transmissões ocorrem na Região Amazônica (BRASIL, 2022).

Ela é transmitida por mosquitos infectados, causando sintomas como calafrios e febre alta após 10 a 15 dias. O tratamento visa interromper a replicação do parasita e erradicar formas latentes (LALLO et al., 2016). O diagnóstico é feito por métodos microscópicos tradicionais ou testes rápidos (BRASIL, 2015).

A resistência a medicamentos é uma preocupação, especialmente à cloroquina (CHU; WHITE, 2021). A Tafenoquina é uma promissora droga (LIANOS-CUENTAS et al., 2022), mas a avaliação da deficiência de G6PD é crucial (NASCIMENTO et al., 2022). A busca por uma vacina é fundamental (MARTIN; VINETZ, 2018).

Além do tratamento, a abordagem terapêutica em áreas endêmicas visa interromper a transmissão da doença, usando drogas que eliminam as formas sexuadas do parasita. No Brasil, o Ministério da Saúde fornece gratuitamente esses medicamentos em todo o país por meio do Sistema Único de Saúde (2020).

Garimpos ilegais na Amazônia contribuem para o aumento de casos, devido ao uso inadequado de medicamentos (BARROS et al., 2022; MURTA et al., 2021). A prevenção envolve o controle de mosquitos e educação (SAVI, 2023). Nas últimas décadas, a malária ressurgiu em várias regiões do mundo, devido à resistência crescente dos parasitas aos medicamentos convencionais (CHU; WHITE, 2021).

Nesse sentido, é considerada uma doença reemergente devido a vários fatores, incluindo resistência a medicamentos, falhas no controle, migração de populações, mudanças climáticas, atividades humanas como garimpos ilegais e desmatamento, conflitos e instabilidade social. Esses elementos contribuem para o ressurgimento da malária em regiões anteriormente controladas, exigindo esforços contínuos na prevenção, diagnóstico e tratamento da doença.

3.2.5. Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença globalmente relevante, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* e transmitida por gotículas no ar (WHO, 2022). Em 2021, a OMS registrou 10,6 milhões de casos de TB no mundo, com 1,6 milhão de mortes, incluindo óbitos entre pessoas com HIV. A alta incidência de TB e TB-HIV está concentrada em 30 países, incluindo o Brasil (WHO, 2022; BRASIL, 2019).

Ela afeta principalmente populações vulneráveis, como adultos do sexo masculino, pessoas vivendo com HIV, indivíduos em situação de rua, detentos, habitantes de aglomerados, pessoas em situação de pobreza e a população indígena (BRASIL, 2019; BRASIL, 2021a).

A estratégia global para combater a TB envolveu a redução anual da taxa de incidência e o compromisso de acabar com a epidemia. O Brasil adotou um plano nacional alinhado com essas metas, enfocando tratamento de alta qualidade, investigação de casos e desenvolvimento de novas ferramentas de prevenção (BRASIL, 2021).

A vacinação BCG-ID é recomendada como medida preventiva, especialmente após o nascimento (BRASIL, 2017). No entanto, a TB continua a ser um desafio devido a fatores como resistência a medicamentos, migração global, más condições de vida e problemas nos programas de controle e diagnóstico.

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a tuberculose como uma situação de urgência e reconheceu a necessidade de uma abordagem colaborativa. Portanto, a tuberculose é considerada uma doença reemergente devido a uma combinação de fatores que incluem resistência a medicamentos, aumento da vulnerabilidade da população, migração global, condições precárias de vida e problemas nos programas de controle e diagnóstico. Isso torna o controle da tuberculose um desafio contínuo para os sistemas de saúde em todo o mundo (OMS, 2016; DE LIMA et al., 2019; LUPEPSA et al., 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa destaca o impacto significativo das doenças tropicais emergentes e reemergentes na saúde humana, agravado pela falta de acesso a cuidados médicos adequados. Para lidar com essas doenças, é essencial uma abordagem abrangente, incluindo prevenção por meio de vacinação, controle de vetores e educação pública. A pesquisa contínua é crucial para desenvolver tratamentos eficazes e antecipar surtos. A cooperação global, o foco na educação pública e a consideração das mudanças climáticas são essenciais para enfrentar essas doenças.

5. REFERÊNCIAS

- ACOSTA-AMPUDIA, Y.; et al. Mayaro: an emerging viral threat?. **Emerging microbes & infections**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2018.
- AGUIAR, P. F.; RODRIGUES, R. K. Leishmaniose Visceral No Brasil: Artigo De Revisão. **Revista Unimontes Científica**, v. 19, p. 191-204, 2017.
- ALBUQUERQUE, I. G. C.; et al. Chikungunya virus infection: report of the first case diagnosed in Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, p. 128-129, 2012.
- ALI, M.; et al. Updated global burden of cholera in endemic countries. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 6, p. e0003832, 2015.
- ASOGUN, D. A.; et al. Lassa fever: epidemiology, clinical features, diagnosis, management and prevention. **Infectious Disease Clinics**, v. 33, n. 4, p. 933-951, 2019.
- BELL-KAREEM, A. R.; SMITHER, A. R. Epidemiology of Lassa fever. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 440, p. 87-109, 2023.
- BENCHIMOL, J. L.; et al. Leishmanioses: sua configuração histórica no Brasil com ênfase na doença visceral nos anos 1930 a 1960. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 14, n. 2, p. 611–626, 2019.
- BHADELIA, N. Understanding Lassa fever. **Science**, v. 363, n. 6422, p. 30-30, 2019
- BRASIL, P.; et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico. Tuberculose 2021**. Edição Especial. Editora MS/CGDI. Mar. 2021a. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-tuberculose>>. Acesso em: 16 set 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil livre da tuberculose: Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. Estratégias para 2021-2025**. 1º edição, 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/plano-nacional-pelo-fim-da-tuberculose-como-problema-de-saude-publica_-estrategias-para-2021-2025.pdf/view>. Acesso em: 17 set. 2023.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Casos de Mayaro no brasil**, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de tratamento da malária no Brasil**. 2020. <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf>. Acesso em: 23.09.23.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Malária**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/ministerio-da-saude-lanca-plano-nacional-de-eliminacao-da-malaria-no-brasil>>. Acesso em: 23.09.23.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2º edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde de A a Z. Febre de Mayaro**. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-do-mayaro>>. Acesso em: setembro de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022** 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Testes rápidos para o diagnóstico de malária - pf/pf/pv**. 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/22/Testes-rpidos-para-o-diagn--stico-de-mal--ria-transporte--armazenagem-e-utiliza----o.pdf>>. Acesso em: 23.09.23.

BRASIL. **Portaria de Consolidação nº. 5/GM/MS**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre ações e serviços de saúde, 2017.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 6 ed. Belo Horizonte, MG: Guanabara Koogan S.A, 2000.

BRAUNWALD, E.; **Harrison: medicina interna**, 15 ed, Mc Graw Hill, 2002.

BROSH-NISSIMOV, T. Lassa fever: another threat from West Africa. **Disaster and military medicine**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2016.

BURT, F. J.; et al. Chikungunya: a re-emerging virus. **The Lancet**, v. 379, n. 9816, p. 662-671, 2012.

CABEZAS, C.; GARCÍA, P. **Diagnóstico de la infección por el virus Zika**. In: Anales de la Facultad de Medicina. UNMSM. Facultad de Medicina, 2017.

CARMONA-TORRE, F.; YUSTE, J. R.; DEL POZO, J. L. Cólera y otras infecciones del género Vibrio. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 12, n. 50, p. 2952-2962, 2018.

CDC. Centro de Controle e prevenção de doenças. **Zika Virus**. 2016. Disponível em <<https://www.cdc.gov/zika/index.html>>. Acesso em outubro de 2023.

CDC. Centros de Controle e Prevenção de Doenças. **Febre do Vale do Rift (RVF)**. 2023. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vhf/rvf/prevention/index.html>>. Acesso: setembro de 2023.

CHOWDHURY, F.; et al. Diagnosis, management, and future control of cholera. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 35, n. 3, p. e00211-21, 2022.

CHU, C. S.; WHITE, N. J. The prevention and treatment of Plasmodium vivax malaria. **PLoS Medicine**, v. 18, n. 4, p. e1003561, 2021.

DARMAS, A. **El dengue. El dengue y algo más. Historia de la medicina**. Guàrico: UNERG, 2007.

DE BARROS, E. R.; et al. EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS MAYARO NA AMÉRICA LATINA ENTRE 2009 A 2019. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 2, n. 5, p. e25327-e25327, 2021.

DE LIMA, E. A.; et al. TUBERCULOSE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. **Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem**, v. 3, n. 1, 2019.

- DIAGNE, C. T.; et al. Mayaro virus pathogenesis and transmission mechanisms. **Pathogens**, v. 9, n. 9, p. 738, 2020.
- ESPOSITO, D. L. A.; FONSECA, B. A. L. Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil?. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, p. 540-544, 2017.
- FLOYD, K.; et al. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016–2035: definition and rationale. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 22, n. 7, p. 723-730, 2018.
- FRANTCHEZ, V.; et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. **Revista Médica del Uruguay**, v. 32, n. 1, p. 43-51, 2016.
- GIESECKE, J. **Modern infectious disease epidemiology**. CRC Press, 2017.
- GUBLER, D. J.; et al. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector-and rodent-borne diseases. **Environmental health perspectives**, v. 109, n. suppl 2, p. 223-233, 2001.
- HAASKJOLD, Y. L.; et al. Clinical features of and risk factors for fatal Ebola virus disease, Moyamba District, Sierra Leone, December 2014–February 2015. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 9, p. 1537, 2016.
- HAPPI, A. N.; et al. Increased prevalence of Lassa fever virus-positive rodents and diversity of infected species found during human Lassa fever epidemics in Nigeria. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 4, p. e00366-22, 2022.
- HAPPI, A. N.; HAPPI, Christian T.; SCHOEPP, Randal J. Lassa fever diagnostics: past, present, and future. **Current opinion in virology**, v. 37, p. 132-138, 2019.
- HARTMAN, A. Rift valley fever. **Clinics in laboratory medicine**, v. 37, n. 2, p. 285-301, 2017.
- HOULIHAN, C.; BEHRENS, R. Lassa fever. **Bmj**, v. 358, 2017.
- JONES, K. E.; et al. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 990-993, 2008.
- KEITA, M.; et al. A community-based contact isolation strategy to reduce the spread of Ebola virus disease: an analysis of the 2018–2020 outbreak in the Democratic Republic of the Congo. **BMJ Global Health**, v. 8, n. 6, p. e011907, 2023.
- LALLOO, D. G.; et al. UK malaria treatment guidelines, **J Infect**, v. 72, n. 6, p. 635-649, 2016.
- LINTHICUM, K. J.; BRITCH, S. C.; ANYAMBA, A. Rift Valley fever: an emerging mosquito-borne disease. **Annual review of entomology**, v. 61, p. 395-415, 2016.
- LLANOS-CUENTAS, A.; et al. Tafenoquine for the treatment of Plasmodium vivax malaria. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 23, n. 7, p. 759-768, 2022.
- LUPEPSA, B. Z.; et al. Levantamento epidemiológico dos casos de tuberculose no Brasil e ações alternativas para auxiliar no tratamento. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 26, n. 3, 2022.
- MACKAY, I. M.; ARDEN, K. E. Mayaro virus: a forest virus primed for a trip to the city?. **Microbes and infection**, v. 18, n. 12, p. 724-734, 2016.

- MARKLE, W. H.; FISHER, M. A.; SMEGO JR, R. A. **Compreendendo a Saúde Global-2**. AMGH Editora, 2015.
- MARTIN, T.; VINETZ, J. M. Asymptomatic Plasmodium vivax parasitaemia in the low-transmission setting: the role for a population-based transmission-blocking vaccine for malaria elimination. **Malaria journal**, v. 17, n. 1, p. 1-7, 2018.
- MATTAR, S.; MONTERO, J.; GONZÁLEZ, M. La historia del dengue aún no termina. **Revista MVZ Córdoba**, v. 24, n. 2, p. 7177-7179, 2019.
- MCMILLEN, C. M.; et al. Rift Valley fever virus induces fetal demise in Sprague-Dawley rats through direct placental infection. **Science advances**, v. 4, n. 12, p. eaau9812, 2018.
- MELLO, M. V. P.; et al.; Antiviral Drug Discovery and Development for Mayaro Fever—What do we have so far?. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 10, p. 921-928, 2020
- MOFOLORUNSHO, K. C. Outbreak of lassa fever in nigeria: Measures for prevention and control. **Pan African Medical Journal**, v. 23, n. 1, 2016.
- MORAIS, K. V. R.; et al. As doenças emergentes e reemergentes e seus determinantes / Emerging and reemerging diseases and their determinants. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 11227–11241, 2020.
- MORAIS, K. V. R.; et al. As doenças emergentes e reemergentes e seus determinantes. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 11227-11241, 2020.
- MORAIS, K. V. R.; et al. As doenças emergentes e reemergentes e seus determinantes. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 11227-11241, 2020.
- MORENS, D. M.; FOLKERS, G. K.; FAUCI, Anthony S. Emerging infections: a perpetual challenge. **The Lancet infectious diseases**, v. 8, n. 11, p. 710-719, 2008.
- MORENS, D. M.; FOLKERS, G. K.; FAUCI, Anthony S. Emerging infections: a perpetual challenge. **The Lancet infectious diseases**, v. 8, n. 11, p. 710-719, 2008.
- MORSE, S. S. **Factors in the emergence of infectious diseases**. In: PRICE-SMITH, A.T. (eds) *Plagues and Politics*. Global Issues Series. Palgrave Macmillan, London, 2001.
- MOSQUEIRA, M. R.; RÍOS, C. M. Factores asociados a la evolución a dengue grave en un hospital de tercer nivel de atención del Paraguay, 2019 a 2020. **Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)**, v. 54, n. 2, p. 79-88, 2021.
- MOURA, J. G. L.; MÜLLER, J.; GEMELLI, T.. Vibrio cholerae: doença, manifestações clínicas e microbiologia. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 8, n. 4, p. 483-488, 2018.
- MURTA, F. L. G.; et al. Perceptions about malaria among Brazilian gold miners in an Amazonian border area: perspectives for malaria elimination strategies. **Malaria Journal**, v. 20, n. 1, p. 286, 2021.
- NASCIMENTO, H. R. S. **Vírus Zika, uma doença emergente com potencial risco para a Saúde Pública**. (Tese) Mestrado em Medicina - Universidade Da Beira Interior, Covilhã, 2017

NASCIMENTO, J. R.; et al. Prevalence of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in highly malaria-endemic municipalities in the Brazilian Amazon: A region-wide screening study. **The Lancet Regional Health–Americas**, v. 12, p. e 100273, 2022.

NIEDDU, G. T.; et al. Extinction pathways and outbreak vulnerability in a stochastic Ebola model. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 14, n. 127, p. e20160847, 2017.

OCAMPO-MALLOU, C.; FOLGUERA, G. ¿ Epidemiología social del dengue en Argentina?. **Letras Verdes, Revista Latinoamericana de Estudios Socioambientales**, n. 31, p. 7-24, 2022.

ODENDAAL, L.; DAVIS, A. S.; VENTER, E. H. Insights into the pathogenesis of viral haemorrhagic fever based on virus tropism and tissue lesions of natural Rift Valley fever. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 709, 2021

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas: Avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas**. Geneva, Delhi: World Health Organization ; Indian Institute of Technology, 2012.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas**. Medicina tropical. 2012. Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/primeiro_relatorio_oms_doencas_tropicais.pdf>. Acesso em: 18 setembro 2023

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Zika Virus**. 2016. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>>. Acesso em: 17 de outubro de 2023.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Leishmaniose**. Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 18 setembro 2023.

OMS. Organización Mundial de la Salud OMS. **Dengue y dengue grave. Datos y Cifras**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Acesso em: 17 de outubro de 2023.

OPAS. Organização Pan-americana da Saúde. **Agenda de saúde sustentável para as Américas 2018-2030: Um chamado à ação para a saúde e o bem-estar na Região**. CSP29/6, Rev. 3. 2017 Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/49172?locale-attribute=pt>>. Acesso em: 30 julho 2023.

OPAS. Organização Pan-americana da Saúde. **Atlas interativo de leishmaniose nas Américas: aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais**. Washington: Pan American Health Organization, 2021.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saude. **Actualización epidemiológica anual para dengue, chikunguña y zika en 2021**. Disponível em: <https://ais.paho.org/ha_viz/arbo/pdf/OPS%20Arbo%20Boletin%202021.pdf>. Acesso em: 18 setembro 2023.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saude. **Malária. Situação atual nas Américas**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/malaria>>. Acesso em: 18 setembro 2023.

PACHECO, D. A. M. R. A.; RODRIGUES, A. A. G.; SILVA, C. M. L. Ebola virus—from neglected threat to global emergency state. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, p. 458-467, 2016.

PIALOUX, G.; et al. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 5, p. 319-327, 2007.

RAABE, V.; et al. Lassa Virus Infection: a Summary for Clinicians. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 119, p. 187-200, 2022.

RBM. Roll Back Malaria. **Global Malaria Dashboard**. Disponível em: <https://dashboards.endmalaria.org/malaria-epidemiology>. Acesso em: 18 setembro 2023.

REYNOLDS, P.; MARZI, A. Ebola and Marburg virus vaccines. **Virus Genes**, v. 53, p. 501-515, 2017.

SAMPAIO, G. S.; et al. Expansão da circulação do vírus Zika da África à América, 1947-2018: revisão da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, 2019.

SAVI, M. K. An Overview of Malaria Transmission Mechanisms, Control, and Modeling. **Medical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 3, 2022.

SILVA JR, J. V. J.; et al. A scoping review of Chikungunya virus infection: epidemiology, clinical characteristics, viral co-circulation complications, and control. **Acta tropica**, v. 188, p. 213-224, 2018.

SINGH, R. K.; et al. Prevention and control strategies to counter Zika virus, a special focus on intervention approaches against vector mosquitoes—current updates. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 87, 2018.

SOUSA, F. B. M.; et al. A comprehensive review of therapeutic approaches available for the treatment of cholera. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 72, n. 12, p. 1715-1731, 2020

TONG, C.; et al. Tracking Rift Valley fever: from Mali to Europe and other countries, 2016. **Eurosurveillance**, v. 24, n. 8, p. 1800213, 2019.

VAZ, P. A. A.; CHAMMA, R. P.; ALVES, Ms Maria de Fátima Malizia. Cólera. **ACTA MSM-Periódico da EMSM**, v. 6, n. 1, p. 46-58, 2018.

VELU, R. M.; et al. Mosquito-Borne Viral Pathogens Detected in Zambia: A Systematic Review. **Pathogens**, v. 10, n. 8, p. 1007, 2021.

VERONESI R.; FOCACCIA R. **Tratado de Infectologia**. 2 ed. Atheneu. São Paulo, SP, 2004.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 13, p. 1231-1239, 2015.

WHO. World health organization, 2018. **Global Tuberculosis Report 2018**. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646eng.pdf?ua=1∓ua=1>. Acesso em setembro de 2023.

WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report 2022**. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. Acesso em: 16 setembro 2023.

WHO. World Health Organization. Moscow **Declaration to End TB. First WHO global ministerial conference on ending TB in the sustainable development era: a multisectoral response.** Geneva: 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.11>>. Acesso em: 16 setembro 2023.

WHO. World Health Organization. **World malaria report 2021.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications>>. Acesso em: 16 setembro 2023.

WRIGHT, D.; et al. Rift Valley fever: biology and epidemiology. **The Journal of general virology**, v. 100, n. 8, p. 1187, 2019.

ESTRATÉGIAS LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Luiza Viganó¹, Tiago Belintani^{1,2} e João Aristeu da Rosa¹

1. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araraquara, SP, Brasil;
Departamento de Biodiversidade, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), São Paulo, Brasil.

RESUMO

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, é uma enfermidade parasitária de grande relevância na região neotropical, com destaque para sua alta incidência no Brasil. Essa doença é transmitida por insetos hematófagos e causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e apresenta duas fases distintas: uma fase inicial aguda, que pode ser assintomática ou manifestar sintomas como febre, inchaço e mal-estar, e uma fase crônica, que pode levar a complicações cardíacas e gastrointestinais graves, anos ou décadas após a infecção inicial. O diagnóstico preciso e oportuno da doença de Chagas desempenha um papel crucial no controle eficaz dessa enfermidade. A identificação precoce dos casos permite o início imediato do tratamento, o que não apenas melhora as perspectivas de saúde do paciente, mas também ajuda no combate da transmissão de *T. cruzi* para outros indivíduos. Além disso, o diagnóstico adequado contribui para a implementação de medidas de controle vetorial, transfusional e na prevenção da transmissão vertical, reduzindo a disseminação da doença em comunidades afetadas. Para tanto, existem diversas técnicas laboratoriais disponíveis. Este estudo teve como objetivo revisar a literatura relacionada ao estado atual das técnicas de diagnóstico para a doença de Chagas, reconhecendo sua importância na abordagem eficaz dessa enfermidade. A pesquisa constante e o aprimoramento das técnicas diagnósticas são pilares essenciais na luta contra a doença de Chagas. Portanto, ao compreender os avanços e desafios na detecção da doença, o enfrentamento desse problema de saúde complexo possibilita o oferecimento de cuidados apropriados aos pacientes afetados, ao mesmo tempo em que contribui para a redução de sua disseminação e impacto.

Palavras Chaves: *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas e Diagnóstico laboratorial.

ABSTRACT

Chagas disease, also known as American trypanosomiasis, is a parasitic disease of significant relevance in the neotropical region, with a notable high incidence in Brazil. This disease is transmitted by hematophagous insects and is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, presenting two distinct phases: an initial acute phase, which can be

asymptomatic or exhibit symptoms such as fever, swelling, and malaise, and a chronic phase, which can lead to severe cardiac and gastrointestinal complications years or decades after the initial infection. Precise and timely diagnosis of Chagas disease plays a crucial role in the effective control of this ailment. Early case identification allows for immediate initiation of treatment, not only improving the patient's health prospects but also aiding in the prevention of *T. cruzi* transmission to other individuals. Furthermore, accurate diagnosis contributes to the implementation of vector control, transfusion-related measures, and vertical transmission prevention, reducing the disease's spread in affected communities. To achieve this, various laboratory techniques are available. This study aimed to review the literature related to the current state of Chagas disease diagnostic techniques, recognizing their importance in the effective management of this illness. Continuous research and improvement of diagnostic techniques are essential pillars in the fight against Chagas disease. Therefore, by understanding the advances and challenges in disease detection, addressing this complex health issue enables the provision of appropriate care to affect patients while simultaneously contributing to its reduction in dissemination and impact.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease and Laboratory diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, foi descrita em 1909 pelo cientista brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas. Sua contribuição não se limitou a identificar os aspectos clínicos da doença; ele também descreveu o agente etiológico, vetor transmissor, possíveis reservatórios e sintomas associados (CHAGAS, 1909). Essa infecção, ocasionada pelo parasita flagelado *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS, 1909), é uma patologia sistêmica, que pode se manifestar sob a forma aguda ou crônica. A transmissão vetorial, historicamente, é o principal mecanismo epidemiológico, porém, em contextos urbanos na América Latina, incluindo o Brasil, e em regiões não endêmicas a transmissão por vias intermediárias merece destaque (COURA; DIAS, 1999).

A preocupação com a doença de Chagas ultrapassa as fronteiras das nações latino-americanas onde os vetores se encontram; a globalização tem ampliado sua distribuição. Segundo a Organização Mundial da Saúde, entre 6 e 7 milhões de indivíduos na América Latina estão infectados por *T. cruzi* (WHO, 2021).

Nesse contexto, um diagnóstico preciso da doença de Chagas desempenha um papel crucial no controle e prevenção de sua disseminação (SUÁREZ et al., 2022). Identificar precocemente a infecção não apenas possibilita o tratamento, mas também é fundamental para interromper as cadeias de transmissão, especialmente aquelas relacionadas à transmissão vetorial. Por meio de métodos laboratoriais específicos, é possível detectar não

somente a presença do parasita, mas também as diferentes fases evolutivas dele, facilitando o tratamento (SUÁREZ et al., 2022).

A revisão bibliográfica das principais técnicas de diagnóstico laboratorial da doença de Chagas, abordada neste texto, não apenas contribui para entender a evolução dessas técnicas ao longo do tempo, mas também ressalta a sua importância na eficácia das medidas de controle da doença. À medida que se avança para o futuro, é crucial reconhecer que a pesquisa contínua e o desenvolvimento tecnológico podem levar a melhorias significativas nas técnicas de diagnóstico da doença de Chagas. Essas melhorias podem incluir métodos mais sensíveis, rápidos e acessíveis, tornando o diagnóstico ainda mais eficaz. Portanto, as perspectivas futuras para o diagnóstico da doença de Chagas podem ser promissoras, com o potencial de beneficiar não apenas os pacientes individuais, mas também a saúde pública como um todo (COURA, 2009).

Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento sobre as principais técnicas utilizadas no diagnóstico da doença de Chagas desde a sua descrição em 1909 até o ano de 2023. Para atingir esse objetivo, foi conduzida uma revisão bibliográfica exploratória. Consultou-se bases de dados como SciELO, FIOCRUZ, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e Pubmed, utilizando o descritor "doença de Chagas". Além disso, empregou-se palavras-chave como "principais métodos de diagnóstico da doença de Chagas", "*Trypanosoma cruzi* diagnóstico" e "epidemia doença de Chagas" para obter informações atualizadas sobre os métodos diagnósticos. A literatura selecionada foi categorizada em relação às fases da infecção e aos tipos de diagnóstico, visando compreender a evolução dessas técnicas ao longo do tempo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA

O diagnóstico laboratorial da infecção por *T. cruzi* é um processo multifacetado que se baseia em três pilares fundamentais: considerações epidemiológicas, apresentação clínica da doença e a aplicação de métodos diagnósticos que englobam técnicas parasitológicas, radiológicas, testes sorológicos e moleculares (FERREIRA, 1996; BRASIL, 2009; PAHO, 2019).

Nas fases aguda e crônica da doença de Chagas, são utilizados métodos parasitológicos diretos para a detecção de tripanossomas no sangue do paciente, como a microscopia direta (FERREIRA, 1996). Além disso, métodos parasitológicos indiretos, como hemocultura, xenodiagnóstico e a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), também podem ser empregados (AVILA et al., 1993; GOMES et al., 2009).

Na fase crônica da doença, predominam métodos diagnósticos indiretos, incluindo a hemocultura e o xenodiagnóstico (FERREIRA, 1996). Os testes sorológicos desempenham um papel crucial nessa fase, detectando imunoglobulinas específicas contra o *T. cruzi*, como ensaios de fixação de complemento, hemaglutinação e imunofluorescência (MARTINS-FILHO et al., 1995) ou por testes de lise mediada por complemento (KRETTLI; BRENER, 1982).

Os testes sorológicos têm uma ampla gama de aplicações, incluindo a confirmação de suspeitas clínicas, a realização de estudos epidemiológicos, a seleção de doadores de sangue, a avaliação de candidatos a emprego e o monitoramento da terapia antiparasitária (MORILLA; ROMERO, 2015). No entanto, a complexidade antigênica de *T. cruzi* representa um desafio para a sensibilidade e especificidade desses testes, impulsionando a pesquisa contínua em busca de antígenos mais sensíveis e específicos. Abordagens avançadas, como a biologia molecular e a síntese de peptídeos, estão sendo empregadas para aprimorar os testes de anticorpos e a análise da imunquímica do parasita (MORILLA; ROMERO, 2015).

Assim, o diagnóstico da doença de Chagas continua a evoluir, com esforços persistentes para aprimorar a precisão e a acessibilidade dos métodos de detecção, visando melhorar a gestão e o tratamento dessa doença que afeta de forma desproporcional as populações mais vulneráveis. Estudos contínuos e investimentos em pesquisa são cruciais para enfrentar os desafios diagnósticos associados à doença de Chagas e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essa enfermidade.

2.2. DIAGNÓSTICOS PARASITOLÓGICOS DIRETOS

O diagnóstico parasitológico é uma abordagem versátil e acessível no campo da medicina, especialmente em regiões onde as doenças parasitárias são prevalentes. Essa técnica é valiosa devido à sua capacidade de identificar parasitas diretamente nos tecidos,

fluidos corporais ou fezes dos pacientes, proporcionando informações cruciais para o tratamento e controle de diversas enfermidades (FOREYT, 1989).

A acessibilidade do diagnóstico parasitológico é notável, uma vez que muitos dos procedimentos envolvidos são relativamente simples e não requerem tecnologia de ponta. Por exemplo, a análise microscópica de uma amostra de sangue, fezes ou outros fluidos corporais pode revelar a presença de parasitas, muitas vezes de forma rápida e econômica. Isso é particularmente importante em áreas de recursos limitados, onde tecnologias avançadas podem ser escassas (GARCIA, 2007).

Além disso, o diagnóstico parasitológico desempenha um papel essencial na detecção de uma ampla variedade de doenças parasitárias, desde infecções intestinais comuns até doenças tropicais negligenciadas. Isso inclui doenças como malária, amebíase, esquistossomose, giardíase e muitas outras. Portanto, a disponibilidade de métodos parasitológicos eficazes e acessíveis é crucial para o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dessas enfermidades (GARCIA, 2007; SHORE, 2007).

Os métodos de diagnóstico parasitológico direto são essenciais para confirmar a presença do parasito *T. cruzi* no sangue ou em outros fluidos orgânicos. Esses métodos podem ser classificados como diretos ou indiretos e desempenham um papel fundamental tanto na fase aguda quanto na crônica da doença de Chagas. Os principais métodos de diagnóstico parasitológico direto incluem o Creme Leucocitário, Microhematócrito, Gota Espessa, Gota de Sangue a Fresco, Strout e Esfregaço (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011).

O método do Creme Leucocitário envolve a coleta de uma pequena quantidade de sangue, geralmente 5 a 10 ml, por punção venosa com anticoagulante. O sangue é então centrifugado e a parte branca, conhecida como creme leucocitário, é removida e corada para posterior observação em um microscópio óptico com objetiva de imersão (JUNQUEIRA et al., 2011).

O Microhematócrito é uma técnica que concentra o sangue em um microtubo e permite uma maior sensibilidade na detecção de *T. cruzi*, especialmente durante a fase aguda ou congênita da doença de Chagas. Neste método, uma pequena quantidade de sangue é coletada do paciente com EDTA ou heparina e transferida para o microtubo. Após centrifugação, a camada leucocitária é observada através do microscópio óptico com uma objetiva de alta potência (100x) (BRASIL, 2004a, BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011).

A técnica da Gota Espessa é utilizada para aumentar a visibilidade dos parasitas em comparação com o exame de sangue a fresco. Neste método, duas ou três gotas de sangue

são depositadas em uma lâmina e espalhadas para criar uma fina camada. As hemácias são lisadas, e a lâmina é corada usando o método de Giemsa. A lâmina é então observada no microscópio óptico, com ênfase na busca por parasitas em todos os campos (LUQUETTI; RASSI, 2000).

A Gota de Sangue a Fresco é uma técnica na qual uma gota de sangue venoso ou periférico é colocada entre uma lâmina e uma lamínula e examinada sob o microscópio em um aumento de 400 vezes. Os parasitas são identificáveis devido aos seus movimentos rápidos entre as hemácias. Em caso de suspeita clínica, se o primeiro exame for negativo, é recomendável repeti-lo várias vezes ao longo de vários dias para aumentar a probabilidade de detecção do parasita no sangue (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011).

O Método de Strout visa a aglutinação de parasitas no sedimento para aumentar a sensibilidade na detecção de *T. cruzi*. Neste método, o sangue é coletado sem anticoagulante, coagulado, o soro é removido e centrifugado. O sedimento resultante é analisado sob um microscópio óptico com uma objetiva de 40x (BRASIL, 2009; JUNQUEIRA et al., 2011).

Existem outros métodos laboratoriais menos utilizados devido ao seu alto custo, como o QBC (Quantitative Buffy Coat), que se baseia na acumulação de parasitas associados a ácidos nucleicos do parasito utilizando o fluorocromo (Laranja de Acridina), e o Método de Concentração de Ficoll-Hypaque, que se concentra na interface entre a camada de leucócitos e as hemácias após a centrifugação do sangue em tubo capilar. Esse último método tem uma sensibilidade superior e é capaz de detectar cerca de 96,2% dos casos agudos em humanos (LUQUETTI; RASSI, 2000).

Por fim, o Esfregaço, embora tenha baixa sensibilidade em comparação com outras técnicas parasitológicas, é ocasionalmente utilizado para propósitos morfológicos, permitindo a identificação das espécies de tripanossomas presentes no sangue fresco ou na Gota Espessa. Os corantes Giemsa e Leishman são geralmente usados neste método (RASSI, 1992).

2.3. DIAGNÓSTICOS PARASITOLÓGICOS INDIRETOS

Os métodos parasitológicos indiretos desempenham um papel fundamental no diagnóstico de uma ampla gama de doenças parasitárias, permitindo a detecção de parasitas por meio de reações do sistema imunológico do hospedeiro. Essas abordagens são particularmente valiosas quando os parasitas não são facilmente observáveis nos tecidos ou

fluidos corporais. Os métodos parasitológicos indiretos têm se mostrado eficazes na detecção de infecções parasitárias que não podem ser diretamente observadas sob um microscópio (GOMES, 2009).

Os métodos parasitológicos indiretos no diagnóstico da fase crônica da doença de Chagas, visto que a quantidade de parasitos circulantes no sangue é baixa, tornando os métodos diretos menos confiáveis. Entre esses métodos, o xenodiagnóstico é amplamente utilizado, com uma sensibilidade que varia de 13% a 50% em pacientes com infecção crônica (GOMES, 2017).

No xenodiagnóstico direto, aproximadamente quarenta triatomíneos são colocados diretamente sobre a pele do paciente, permitindo que se alimentem de seu sangue. Após a alimentação, as ninfas com o abdome distendido são selecionadas, e o exame é realizado após cerca de quarenta e cinco a sessenta dias (LUQUETTI; RASSI, 2000). Buscar artigo de Luciamáre Perinetti Alves Martins com leitura em tempo menor.

Já no xenodiagnóstico indireto, os triatomíneos se alimentam de sangue por meio de uma mamadeira de vidro revestida por uma membrana natural ou artificial, permitindo que os insetos extraiam o sangue. Para atrair os triatomíneos, o sangue é aquecido a 37°C, evitando possíveis alergias ao paciente, decorrentes das picadas dos insetos (JUNQUEIRA et al., 2011).

Outros métodos de diagnóstico incluem o exame de sangue a fresco, amplamente utilizado durante a fase aguda da doença. Nesse método, uma gota de sangue, geralmente da polpa digital, é coletada e examinada em um microscópio óptico com um aumento de 400 vezes. Todos os campos da lâmina são minuciosamente examinados para a possível detecção do parasito (GOMES, 1996).

A hemocultura é outro método, utilizando diversos meios de cultura nos quais o *T. cruzi* pode se multiplicar. Inicialmente, a hemocultura não era amplamente aplicada devido à sua baixa sensibilidade, mas modificações na técnica aumentaram a sensibilidade para cerca de 94% (LUZ et al., 1994).

A Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) é uma técnica que envolve a amplificação de segmentos de DNA específicos do parasito, presente em tecidos e/ou no sangue periférico de indivíduos ou animais infectados por *T. cruzi*. O DNA é extraído e amplificado com iniciadores específicos, permitindo a detecção e quantificação das sequências de DNA amplificadas do parasito. A PCR em tempo real também é aplicada para quantificar as sequências de DNA amplificadas do parasito (BRITTO et al., 2001; ZALUNTAY et al., 2004; SANCHEZ et al., 2005; DUFFY et al., 2009).

2.4. MÉTODOS IMUNOLÓGICOS

Os métodos imunológicos são uma categoria de técnicas diagnósticas que se baseiam na resposta do sistema imunológico do hospedeiro para detectar a presença de parasitas ou suas proteínas antigênicas no organismo. Os métodos imunológicos são essenciais no diagnóstico clínico da doença de Chagas, especialmente durante a fase crônica da doença (MORILLA; ROMERO, 2015). Esses testes são conhecidos por sua simplicidade de execução, rapidez e capacidade de fornecer resultados rápidos em comparação com outros métodos parasitológicos. Eles se baseiam na detecção de anticorpos IgG e IgM específicos, que começam a aparecer na segunda ou terceira semana após a infecção e permanecem detectáveis durante toda a fase crônica (GOMES, 2017).

No entanto, apesar da alta sensibilidade dos testes imunológicos, é comum observar problemas de especificidade devido a reações cruzadas com antígenos de outros parasitas, especialmente do gênero *Leishmania*. Portanto, A Organização Mundial de Saúde recomenda a necessidade de concordância em pelo menos dois dos três testes imunológicos realizados nas mesmas amostras para confirmar a presença de anticorpos anti-*T. cruzi*. É importante notar que esses testes sorológicos detectam apenas a presença de anticorpos e não a do próprio parasita. Essa é uma consideração importante, especialmente ao selecionar testes para monitorar pessoas submetidas a tratamentos quimioterápicos (GOMES, 2017).

Alguns dos principais métodos imunológicos utilizados no diagnóstico da doença de Chagas são:

Reação de Fixação de Complemento (RFC): Esse método se baseia na interação entre antígenos de *T. cruzi* e anticorpos presentes no soro de pacientes chagásicos, levando à fixação do terceiro componente do sistema complemento (C3) e à formação de C3 convertase (C3Bb). O soro é inativado pelo calor, diluído em série e adicionado a uma placa de microtitulação previamente sensibilizada com antígenos de *T. cruzi*. Se o soro contiver anticorpos, imunocomplexos serão formados. Em seguida, uma fonte de complemento, geralmente de origem animal, é adicionada a cada poço. Em caso de complemento livre no meio, ocorre a lise das hemácias, enquanto a presença de imunocomplexos impede a hemólise, indicando um resultado positivo para *T. cruzi*. Embora seja um método sensível, é caro e não é mais amplamente utilizado (GADELHA et al., 2003).

Hemaglutinação: Esse teste é mais rápido e sensível do que o teste de fixação de complemento na detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* no soro de pacientes infectados. Baseia-se na aglutinação de hemácias de carneiro revestidas com antígenos citoplasmáticos

de *T. cruzi* quando entram em contato com o soro contendo anticorpos contra esse parasita. A presença de anticorpos anti-antígenos de *T. cruzi* leva à formação de aglomerados visíveis nas placas de microtitulação. Embora seja econômico e forneça resultados claros, pode ocorrer reatividade cruzada com outros parasitas, especialmente na leishmaniose. Geralmente, títulos elevados (acima de 128) são observados nos primeiros meses de infecção, mas podem persistir por vários anos. Em casos de infecção recente (30 a 45 dias), a hemaglutinação pode apresentar resultados negativos (GADELHA et al., 2003).

Imunofluorescência Indireta: Esse método tem sido amplamente utilizado no diagnóstico laboratorial da doença de Chagas ao longo de várias décadas. Antígenos de *T. cruzi*, na forma de epimastigotas em estágio avançado de desenvolvimento, são colhidos da cultura em meio LIT, lavados e fixados em uma solução contendo formaldeído e/ou liofilizado. Os anticorpos presentes no soro de pacientes infectados são então incubados em uma lâmina contendo antígenos de *T. cruzi*. Esses anticorpos anti-*T. cruzi* são detectados por aplicação de anticorpos anti-imunoglobulina (Ig) humana marcados com fluoresceína e examinados em um microscópio de fluorescência. A vasta aplicação desse método é consequência de algumas vantagens: relativa simplicidade de alcançar reações padronizadas, resultados regulares, elevada sensibilidade e a possibilidade de processamento paralelo a um imenso número de protótipos. Contudo, a desvantagem predominante é que a leitura é abstrata em casos de níveis baixos de anticorpos, sucedendo uma pequena porcentagem de reações cruzadas, aproximadamente 0,1-1% (FERREIRA & ÁVILA, 2001).

ELISA: Essa técnica baseia-se em revelar anticorpos contra o parasita utilizando um segundo anticorpo, denominado anti-imunoglobulina humana elaborado em animais de laboratório, ligados a enzimas, que em meio de substratos específicos originam produtos coloridos, cuja quantificação é composta espectrofotometricamente (VOLLER, 1975). Tal técnica proporciona elevada sensibilidade, emprego de quantidades baixas de soro, processamento sincrônico de diversas amostras e por fim, simples utilização em trabalhos executados em campo. Uma das principais adversidades desse método é a existência de reações falso-positivas, em que o valor da densidade óptica observada no espectrofotômetro fica muito adjunto à linha de corte entre a amostra negativa e positiva (GADELHA et al., 2003).

Western Blot: O método consiste em o antígeno de *T. cruzi* ser resignado à eletroforese em gel de poliacrilamida, para resolução das proteínas em acordo com o critério de massa molecular. Posteriormente, deslocamento do material fracionado em gel para

membranas de nitrocelulose, prossegue-se como na técnica da reação antígeno-anticorpo análogo a metodologia ELISA. Os soros são posicionados sobre as fitas de nitrocelulose e em situações em que há uma reação positiva, sucederá o aparecimento de bandas características (MORGADO et al., 1989).

Citometria de Fluxo: MARTINS-FILHO et al., (1995) sugere a aplicação do método para a detecção de anticorpos específicos do soro de enfermos chagásicos relacionados a antígenos de membrana de formas tripomastigotas com vida, com o intuito de ser capaz de analisar a eficácia da quimioterapia nesses pacientes. A metodologia apresentou-se bem mais sensível e precisa no que concerne ao teste de lise mediada por complemento. Os produtos dessa pesquisa enfatizam ainda mais a correlação entre a existência de anticorpos conectados à membrana do parasita e a existência de infecção ativa. Existem variações mais atuais da técnica e são bastante empregadas no diagnóstico da doença de Chagas (MARTINS-FILHO et al., 2002).

Vale sublinhar que na fase crônica da doença o diagnóstico parasitológico direto passa a ser ineficiente devido à ausência de parasitemia, portanto, são pertinentes os métodos parasitológicos indiretos (xenodiagnóstico ou hemocultura), entretanto, possuem baixa sensibilidade (PORTELA-LINDOSO; SHIKANAI-YASUDA, 2003). Dessa forma, o diagnóstico na fase crônica é exclusivamente sorológico e precisa ser realizado aplicando-se dois testes de princípios metodológicos distintos: um teste que dispõe de grande sensibilidade, por exemplo o ELISA fazendo uso do antígeno total ou fragmentos semi-purificados do parasito, ou a Imunofluorescência, concomitante a outro de grande especificidade, como o ELISA empregando antígenos recombinantes intrínseco de *T. cruzi*.

2.5. PROPOSTA DE NOVO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Chagas é uma parte crucial do esforço global para controlar essa enfermidade que afeta milhões de pessoas, principalmente nas regiões da América Latina. No entanto, a complexidade da doença, muitas vezes assintomática, torna o diagnóstico desafiador. Nesse contexto, a ciência e a pesquisa desempenham um papel fundamental (MORILLA; ROMERO, 2015).

A ciência tem a capacidade de aprimorar os métodos de diagnóstico existentes e desenvolver novas abordagens mais precisas e eficazes. Isso inclui a busca por biomarcadores específicos, tecnologias avançadas de detecção e testes que possam identificar a doença em estágios mais iniciais. Com investimentos contínuos em pesquisa,

os cientistas podem explorar novos horizontes e descobrir soluções inovadoras para o diagnóstico da doença de Chagas (SUÁREZ et al., 2022).

Além disso, a pesquisa desempenha um papel vital no entendimento mais profundo da epidemiologia da doença, identificando áreas de maior risco, populações vulneráveis e fatores de transmissão. Compreender como a doença se difunde, a população mais suscetível, o que permite direcionar recursos de forma mais eficaz e implementar estratégias de prevenção direcionadas (COURA; DIAS, 2009).

O investimento em ciência é essencial para aprimorar o diagnóstico da doença de Chagas, mas também desempenha um papel crítico em sua prevenção e tratamento. Pesquisas contínuas são necessárias para desenvolver novos medicamentos e terapias que sejam mais acessíveis, eficazes e com menos efeitos colaterais. Além disso, a ciência pode ajudar a melhorar a compreensão dos mecanismos da doença, permitindo o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas (DIAS; SILVEIRA; SCHOFIELD, 2002).

A doença de Chagas historicamente tem sido associada a populações vulneráveis, principalmente em áreas rurais, caracterizada pela pobreza e marginalização. No entanto, essa negligência e o estigma social relacionados à infecção representam um grande obstáculo para a triagem, diagnóstico, tratamento e controle eficazes (MORILLA; ROMERO, 2015).

Uma das principais dificuldades relacionadas à doença de Chagas é a falta de diagnóstico em muitos casos. Devido à quase ausência de sintomas e à falta de um método de rastreamento específico, isso é de grande importância para a saúde pública, especialmente na América Latina, mas não apenas nesse continente lá. Portanto, a Sociedade Interamericana de Cardiologia tem se empenhado na divulgação e desenvolvimento de políticas públicas relacionadas à doença de Chagas em colaboração com várias sociedades nacionais (COURA; DIAS, 2009).

Após anos de pesquisa científica e desenvolvimento tecnológico, a Anvisa aprovou o primeiro kit para o diagnóstico molecular da doença de Chagas, chamado de Kit NAT Chagas (Nucleic Acid Test for Chagas Disease), que inclui todos os componentes necessários para a detecção do DNA de *Trypanosoma cruzi*. Essa autorização representa um marco importante no suporte às pessoas afetadas pela doença de Chagas no Brasil e em outros países endêmicos. O registro é uma das condições para que o teste possa ser incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) (FIOCRUZ, 2022).

Em 2012, dentro da Rede de Insumos para Diagnóstico do Programa de

Desenvolvimento Tecnológico de Insumos para Saúde (PDTIS), em conjunto com o Programa de Pesquisa Translacional em doença de Chagas da Fiocruz (Fio-Chagas), foi iniciado o desenvolvimento do Kit NAT Chagas como resultado de pesquisas científicas pioneiras e avanços tecnológicos da Fiocruz, que investiga a variabilidade genética do *T. cruzi* desde os anos 1980.

Nos testes realizados, o Kit NAT Chagas demonstrou alta sensibilidade, sendo capaz de detectar material genético correspondente a apenas dez por cento do DNA do parasito na amostragem. Seu desempenho foi equivalente ao da análise molecular realizada em centros de referência. Além de facilitar o exame, o kit é confiável em seus resultados, permitindo que pessoas treinadas apliquem o teste com a mesma precisão dos cientistas em laboratórios de referência. Isso significa descentralizar o diagnóstico, reduzir o tempo de espera pelos resultados e padronizar os testes realizados em diferentes locais. Se distribuído em áreas de alta incidência da doença, poderá permitir o tratamento precoce dos afetados e auxiliar no acompanhamento de pacientes que precisam de transplantes cardíacos devido à forma crônica da doença de Chagas (FIOCRUZ, 2022).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomenda a triagem universal para Chagas em gestantes, a verificação do parasita em recém-nascidos ou a realização de análise sorológica após os sete meses de idade. Caso o resultado seja positivo, é uma indicação formal de tratamento, com uma taxa de cura de 100% (SUÁREZ et al.,2022). Também é aconselhável tratar as mães após a concepção e diagnosticar e tratar os outros filhos de mulheres com resultados positivos. No entanto, infelizmente, nem todas as mães passam por essas consultas ou fazem o teste em seus filhos para reduzir a probabilidade de transmissão vertical. Portanto, o Kit NAT Chagas representará um avanço significativo no diagnóstico de bebês, possibilitando o diagnóstico mais cedo do que com as metodologias existentes, que geralmente só permitem o diagnóstico nos primeiros meses de vida dos recém-nascidos. Isso é particularmente relevante, uma vez que muitas famílias afetadas pela doença vivem em áreas com acesso limitado aos serviços de saúde, o que dificulta o acompanhamento (FIOCRUZ, 2022). A integração desse método dependerá da avaliação de custo-benefício realizada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS e da decisão final do Ministério da Saúde. Com essa aprovação, há uma perspectiva promissora para melhorar o diagnóstico e o tratamento da doença de Chagas, beneficiando aqueles que mais precisam.

Em um cenário global em constante evolução, o diagnóstico da doença de Chagas desempenha um papel crucial na identificação precoce e tratamento eficaz. A pesquisa

científica e o investimento contínuo em avanços diagnósticos são como faróis que iluminam o caminho para um controle mais efetivo dessa enfermidade. À medida que a ciência avança, novas ferramentas metodológicas e estratégias diagnósticas emergem, oferecendo esperança de detecção mais rápida, precisa e acessível, especialmente em populações vulneráveis e áreas remotas.

Além disso, a pesquisa não apenas melhora os métodos diagnósticos, mas também amplia nossa compreensão da epidemiologia da doença, direcionando políticas de saúde pública e estratégias de prevenção. O investimento contínuo em ciência é, portanto, um compromisso com um futuro mais saudável, onde a doença de Chagas, mesmo em suas formas mais insidiosas, pode ser combatida com eficácia, melhorando a qualidade de vida das comunidades afetadas em todo o mundo.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descrição feita pelo pesquisador Carlos Chagas precedeu diversos estudos que permitiram o reconhecimento e controle da doença, não apenas no Brasil, mas também em regiões endêmicas nas Américas. Apesar de sua importância social, a doença de Chagas, como outras Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), carece de investimentos em vacinas devido ao seu impacto predominantemente em populações carentes e negligenciadas.

Além disso, há desafios significativos no diagnóstico e tratamento. Apenas um em cada dez pacientes tem acesso a diagnósticos e menos de um por cento dos infectados recebem tratamento. A doença possui várias vias de transmissão, com a forma vetorial sendo a predominante, especialmente em áreas com hospedeiros intermediários.

Para combater a doença, houve avanços na prevenção, especialmente no controle dos vetores, os triatomíneos. Projetos em áreas endêmicas conseguiram reduzir a presença desses vetores nas habitações, mas a conscientização contínua da população é essencial, especialmente em áreas rurais desfavorecidas, onde a doença ainda é um problema persistente.

Existem vários métodos de diagnóstico da doença de Chagas, tanto na fase aguda quanto crônica, diretos e indiretos, mas o custo-benefício é um desafio, já que os métodos mais eficazes são mais caros, levando à preferência por métodos convencionais mais acessíveis, embora menos precisos.

A OMS tem como objetivo combater o vetor da doença, o que é importante, mas sem métodos de diagnóstico mais acessíveis e precisos, conscientização pública, investimento governamental e tratamento adequado, o impacto da doença continuará afetando aqueles que convivem com o parasita e os infectados.

Em resumo, este trabalho enfatiza a importância do desenvolvimento de métodos de diagnóstico eficazes. Ele também destaca a relevância da história dessa doença no Brasil, onde Carlos Chagas fez suas contribuições significativas.

4. REFERÊNCIAS

AVILA, H.; BORGES-PEREIRA, J.; THIEMANN, O.; PAIVA, E.; DEGRAVE, W.; MOREL, C. M.; et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 31, p. 2421-2426, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sucam, Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. **Doença de Chagas, clínica e terapêutica**. Brasília, DF, 1989.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 1, n. 2, p. 159–218, 1909.

COURA, J. R. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy: a proposal. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 4, p. 549–554, 2009.

COURA, J. R.; DIAS, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. suppl. 1, p. 31–40, 2009.

DIAS, J. C. P.; SILVEIRA, A. C.; SCHOFIELD, C. J. The impact of Chagas disease control in Latin America - a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 603–612, 2002.

DUFFY, T.; BISIO, M.; ALTCHER, J.; BURGOS, J. M.; DIEZ, M.; LEVIN, M. J.; et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, p. 419, 2009.

FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S.L.M. **Diagnóstico Laboratorial**. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1996.

FOREYT, W. J. Diagnostic Parasitology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 19, n. 5, p. 979–1000, 1989.

GARCIA, L. S. **Diagnóstico Medical Parasitology**. [s.l.] : Wiley, 2007.

GOMES, Y. M. **Diagnóstico Etiológico**. In: MALTA J. (Org). Doença de Chagas. São Paulo: Editora Savier, 1996.

GOMES, Y. M.; LORENA, V. M. B.; LUQUETTI, A. O. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.104 supl.1, p. 115–121, 2009.

GOMES, Y. M. **Laboratório de imunoparasitologia**. Departamento de Imunologia. Fiocruz, 2017.

KRETTLI, A. U.; BRENER, Z. Resistance against *Trypanosoma cruzi* associated to anti-living trypomastigote antibodies. **The Journal of Immunology**, v. 128, p. 2009, 1982.

KROPF, S. **Medicina Tropical e Ciência Nacional: Carlos Chagas e a descoberta de uma nova tripanossomiase humana**. In: Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2009.

KROPF, S. P. Carlos Chagas: science, health, and national debate in Brazil. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1740–1741, 2011.

LUQUETTI, A. O.; RASSI, A. **Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi***. In BRENER, Z.; ANDRADE, Z.; BARRAL-NETTO, M (org.), *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.

LUZ, Z. M. P.; COUTINHO, M. G.; CANÇADO, J. R.; KRETTLI, A. U. Hemocultura: técnica sensível na detecção do *Trypanosoma cruzi* em pacientes chagásicos na fase crônica da doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, p. 143-148, 1994.

MARTINS-FILHO, A. O.; PEREIRA, M. E. S.; CARVALHO, J. F.; CANÇADO, J. R, BRENER, Z. Flow cytometry, a new approach to detect anti-live trypomastigote antibodies and monitor the efficacy of specific treatment in human Chagas disease. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 2, p. 569-573, 1995.

MORILLA, M. J.; ROMERO, E. L. Nanomedicines against Chagas disease: an update on therapeutics, prophylaxis and diagnosis. **Nanomedicine**, v. 10, n. 3, p. 465–481, 2015.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease*. Washington, D.C.:PAHO, 2019.

PEREIRA, P. C.; NAVARRO, E. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 19, n. 1, p. 34, 2013.

PORTELA-LINDOSO, A. A. B.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. Doença de Chagas crônica: do xenodiagnóstico e hemocultura à reação em cadeia da polimerase. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. 107–115, 2003.

SANCHEZ, G.; CORONADO, X.; ZULANTAY, I.; APT, W.; GAJARDO, M.; SOLARI, S.; VENEGAS, J. Monitoring the efficacy of specific treatment in chronic Chagas disease by polymerase chain reaction and flow cytometry analysis. **Parasite**, v. 12, p. 353-357, 2005.

SHORE, G. **Trypanosomiasis**. In: *Diagnostic Medical Parasitology*. Wiley, 2007.

SUÁREZ, C.; NOLDER, D.; GARCÍA-MINGO, A.; MOORE, D. A.; CHIODINI, P. L. Diagnosis and Clinical Management of Chagas Disease: An Increasing Challenge in Non-Endemic Areas. **Research and Reports in Tropical Medicine**, v. 13, p. 25–40, 2022.

WHO. **Chagas disease (also known as American trypanosomiasis)**. 2021. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))>. Acesso em: 23/07/2021.

ZULANTAY, I.; HONORES, P.; SOLARI, A.; APT, W.; ORTIZ, S.; OSUNA, A.; ROJAS, A.; LÓPEZ, B.; SÁNCHEZ, G. Use of polymerase chain reaction (PCR) and hybridization assays to detect *Trypanosoma cruzi* in chronic chagasic patients treated with itraconazole or allopurinol. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 48, p. 253-257, 2004.

INFECTION OF HUMAN MACROPHAGES BY *Angomonas deanei* (*Crithidia deanei*) AND *Herpertomonas roitmani*

Dilvani Oliveira Santos¹ e Eloah Christina Lyrio Duprat²

1. Senior Professor, Biology Institute, Universidade Federal Fluminense (UFF), Member of the Postgraduation Program in Science and Biotechnology, Biology Institute, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brazil;

2. PhD in Science and Biotechnology, Biology Institute, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brazil.

ABSTRACT

Monoxenous trypanosomatids were known as protozoa not able to infect vertebrate cells. However, some years ago, our lab reported the infection of mouse dermal fibroblast (MDF) by *Crithidia deanei* and *Herpertomonas roitmani*, monoxenous trypanosomatids originally with endosymbiont. Some years later, we also reported the *in vivo* skin infection by *C. deanei* in mice, being the most exuberant infection showed in mice previously immunosuppressed by dexamethasone. It is worth mentioning here that *C. deanei* was reclassified as *Angomonas deanei* in 2011 by Teixeira et al. However, since these reports and others concerning to monoxenous trypanosomatids until the current days, some aspects of the interaction of monoxenous trypanosomatid with vertebrate cells remains as the current goal. Therefore, the aim of this present study is (1) to correlate these previous data with the investigation of the possibility that monoxenous trypanosomatids could infect human cells as well as the role of Nitric Oxide in the infection of human macrophages by *C. deanei* (*Angomonas deanei*) and *H. roitmani*. Thus, the experiments were carried out mainly by using conventional optical microscopy. The present research is the first report showing that *C. deanei* (*Angomonas deanei*) and *H. roitmani* were able to infect human macrophages derived from monocytes isolated from mononuclear cells obtained from peripheral blood from health donors. Besides, the inhibition of Nitric Oxide in macrophage had no influence to the process of *C. deanei* (*Angomonas deanei*) and *H. roitmani* infection leading to the conclusion that human macrophages are spontaneously susceptible to the infection by these trypanosomatids and, this may indicate a risk for the appearance of a new cutaneous pathology caused by these agents regardless the previous history of immunosuppression. These results reinforce, once more, the urgent need of elucidating the epidemiology of these lower trypanosomatids that so far remains underestimated.

Keywords: Monoxenous trypanosomatids. *Crithidia deanei* (*Angomonas deanei*), *Herpertomonas roitmani*, human macrophages and nitric oxide

1. INTRODUCTION

Monoxenous trypanosomatids are flagellate protozoa typical to habit arthropods, plants and some proctists, and were considered not capable to infect vertebrate hosts (WALLACE, 1966; VICKERMAN; PODLIPAEV, 1994). Nevertheless, during the last years, some experimental evidences have been reported, indicating the ability of some monoxenous trypanosomatids infecting vertebrate cells as reviewed by Flegoutov et al. (2016).

However, they were mainly correlated to the co-infection of heteroxenous (digenetic) trypanosomatids in patients HIV positive which raise great interest in scientific research on immunocompromised individuals (DEDET; PRATLONG 2000; ROSENTHAL et al., 2000; ALVAR et al., 2008). Indeed, the first published works on the possible compromise of monoxenic trypanosomatoses with vertebrate hosts were made through the analysis of cutaneous lesions of HIV positive patients who had lesions probably caused by opportunistic parasites due to the immunodepressed state of these patients. In these studies, the diagnosis of cutaneous Leishmaniasis had been excluded (DEDET et al. ,1995; DEREURE, 1998; JIMENEZ et al.,1996; PACHECO et al.,1998; DEDET; PRATLONG 2000). Curiously, there was one report of cutaneous infection in immunocompetent individual without any previous history of immunodepression (BOISSEAU–GARSAUD et al. 2000). Some time later, some of these trypanosomatids were classified as a divergent member of the *Leishmania* genus (NOYES et al., 2002).

Our laboratory has been dedicated to the study of the interaction of dermal mouse fibroblasts with monoxenous trypanosomatids, being the first to report the *in vitro* infection of murine dermal fibroblast (MDF) by *Crithidia deanei* and *Herpetomonas roitmani*, monoxenous trypanosomatids originally with endosymbiont in contrast to that observed with *C. fasciculata* and *H. samuelpeessoai*, species endosymbiont-free (SANTOS et al., 2004). According to Rozental et al (1987) the endosymbiont inside *C. deanei* is fundamental to determine resistance against antimicrobial mechanisms characteristic of mouse peritoneal macrophages. Moreover, it has been shown that the endosymbiont – bearing monoxenous trypanosomatid, *Blastocrithidia culicis* incubated with HIV-1 co-infect macrophages. Besides, these authors demonstrated the reduction of proliferation of *B. culicis* within the macrophages in the absence of HIV – 1 and in the presence of Tat protein together with antibodies against TGF- β 1. These results led the authors to infer the participation of TGF- β 1 increasing the proliferation of *B. culicis* inside macrophages (BARRETO-DE-SOUZA et al., 2008).

Besides *B. culicis*, another monoxenous trypanosomatid was correlated with HIV infections. Morio et al. (2008) reported the isolation of *Herpetomonas samuelpessoai* from the blood of a case report of a HIV positive patient. In addition, our group previously reported that, *H. samuelpessoai* (monoxenous trypanosomatid endosymbiont – free) as well as *C. fasciulate* (also monoxenous trypanosomatid endosymbiont –free) did not infect murine dermal fibroblasts (SANTOS et al., 2004).

Some years later, our group also demonstrated, the *in vivo* infection of mouse by *C. deanei*, by using BALB/c mice previously treated with dexamethasone and afterwards infected by *Crithidia deanei* (SANTOS et al., 2010). In this work, the experimental conditions mimetized the immunodepression state usually observed in HIV + patients in which the activity of immune cells is impaired which, in turn, are critical for the risk of the occurrence of opportunistic infections. Interestingly, mice not previously treated by dexamethasone were also infected by *C. deanei* (SANTOS et al., 2010). Although the *C. deanei* cutaneous infection was more intense in mice previously treated by dexamethasone, these results corroborate to the hypothesis that these monoxenous trypanosomatids infect vertebrate host and represented the first approach for a better comprehension of the life cycle of *C. deanei* inside their *in vivo* vertebrate host.

Other group of research reported the infection of 3T3-L1 mouse fibroblasts by *C. deanei*, and they compared the aposymbiotic strains with wild strains of *C. deanei* in the ability to infect this cell line and they demonstrated the presence of leishmanolysin like molecules on the surface of *C. deanei* (MATTEOLI et al., 2009). Interestingly these authors demonstrated that the wild strain *C. deanei*, express higher level of leishmanolysin like molecules than the *C. deanei*, endosymbiont – free and they also showed that the treatment of *C. deanei*, with antibodies against these molecules, reduced the association index parasite-host during the interaction of *C. deanei*, with 3T3-L1 mouse fibroblasts.

Apart from the above mentioned, a distinct research group reported that the endosymbiont of *C. deanei*, influenced the expression of surface gp63 molecules and these authors correlated these findings with the high association of wild *C. deanei* with *Aedes aegypti* explanted guts in comparasion with the low association seen when aposymbiotic *C. deanei* were used (D'ÁVILA-LEVY et al., 2007). And finally, the colonization of *A. aegypti* salivary gland by *B. culicis* reinforced the importance of studying the interaction not only of vertebrates but also as invertebrates with monoxenous trypanosomatids originally with endosymbiont suggesting the possibility of transmission of monoxenous trypanosomatids to vertebrate through the insect vector (NASCIMENTO, 2010).

It is worth highlighting here that *Angomonas deanei* was previously classified as *Crithidia deanei* (TEIXEIRA et al., 2011) hosts an endosymbiont - a betaproteobacteria of the Alcaligenaceae family - in its cytoplasm. According to the results obtained by Penha et al. (2016), this endosymbiont influences *A. deanei* gene expression by upregulating or downregulating specific limited number of gene categories involved in critical cellular processes.

Altogether, these reports provide exciting ideas to investigate the interaction of these monoxenous trypanosomatids with vertebrate and invertebrate hosts since *A. aegypti* is known as the vector of some diseases such as Yellow Fever, Dengue, Chikungunya and Zika viruses, and other diseases (FONTENILLE et al, 1997; JANSEN; BEEBE, 2010; VEGA-RUA et al., 2015; CHOUIN-CARNEIRO et al., 2016).

It is worth mentioning here that besides *A. aegypti*, another monoxenous trypanosomatid, *Leptomonas seymouri* was found in two species of *Phebotomus* spp., the insect transmissor of *Leishmania donovani* (KRAEVA et al., 2015). Interestingly, almost 20 years ago, Pacheco et al. (1998) reported the "in vitro" infection of mouse peritoneal macrophage by the *Leptomonas* isolated from the HIV + patient's bone marrow aspirate and, after internalizing by the murine macrophages, the *Leptomonas* were degenerated inside the macrophages after 24h of culturing. According to Kraeva et al. (2015), the coinfection of *Leptomonas* with HIV and specially with *Leishmania donovani* make the role of the opportunist infection quite critical for the success of the treatment of this disease, since *Leptomonas* contributes to the increase of unresponsiveness to antimonials usually administered to the treatment of patients under Leishmaniasis. These collective data raise concerns, as reviewed by Flegontov et al. (2016), since according to this author "the frontier between monoxenous and heteroxenous trypanosomes is not impenetrable and monoxenous trypanosomatides are being developing adaptive forms to interact with vertebrate cells". Most recently, Maruyama et al. (2019) identified non-*Leishmania* parasites isolated from a man with a fatal visceral leishmaniasis-like illness in Brazil. The parasites infected mice and reproduced the patient's clinical manifestations.

Finally, considering that some of these monoxenous trypanosomatids are transmitted by insect vectors, probably to the skin of the vertebrate host, the cellular components of the skin will be the cornerstone to establish or not the parasite-host interaction. To our knowledge, the present chapter is the first to show the relevance of infection of human macrophages by these monoxenous trypanosomatids.

2. METHODS

2.1. PROTOZOAN

C. deanei (*Angomonas deanei*), and *H. roitmani* were grown in a complex medium of Roitman and maintained at 28°C (Dr. Maria Auxiliadora de Souza - Center for trypanosomatids, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, RJ). Subcultures were performed each 48 hours. They were kindly donated by Dr. Suzana Côrte-Real (Laboratório de Ultra-estrutura e Biologia Celular do Instituto Oswaldo Cruz. IOC/FIOCRUZ. Av. Brasil 4365, Manguinhos – RJ, Brazil).

2.2. CHEMICALS

All chemicals and reagents were purchased either from Sigma – Aldrich (St. Louis, MO), Gibco (Grand Island, NY) or VetecQuímicaFina (Duque de Caxias, RJ, Brasil) except when specified below.

2.3. PURIFICATION OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS (PBMC)

PBMC were isolated from buffy-coats collected from peripheral blood isolated from health donors. This project was approved by the Ethics Committee of Research HCFF (Clementino Fraga Filho Hospital), Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ) no CAAE-0157.0.197.000-09).

The blood was diluted in DMEM medium (Sigma) subjected to Ficoll-Hypaque gradient (Sigma, density 1,077) and centrifuged for 30 minutes at 2000 rpm (rotations per minute) at 21°C, yielding a ring of mononuclear cells (MNCs) as described by Santos and colleagues (2001). The MNCs containing lymphocytes and monocytes were subjected to cold aggregation, so monocytes were separated and lymphocytes despised (SANTOS, 2001). A sample of cells was diluted with Trypan Blue (Gibco) to verify cell viability, observed and quantified in a Neubauer chamber. After this procedure, the monocytes were distributed on Labteks™ at 2×10^5 cells/mL concentration. The cell culture was maintained in DMEM medium complete and maintained at 37°C in an atmosphere of 5% CO₂ with replacement of the medium every 3 days.

2.4. TREATMENT OF MACROPHAGES WITH L-NAME

The inhibitor of inducible nitric oxide synthase, L-NAME (N-nitro-L-arginine methyl ester, Sigma) at a concentration of 20 mM, was added to macrophages cultures for 3 hours prior to infection by *C. deanei* or *H. roitmani*. In all assays, controls were maintained with cells treated or not with L-NAME.

2.5. INTERACTION OF *C. deanei* (*Angomonas deanei*), OR *H. roitmani* WITH MACROPHAGES DERIVED FROM MONOCYTES ISOLATED FROM HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS

After treatment with L-NAME, human macrophages were incubated with *C. deanei* or *H. roitmani* in a ratio of 10:1 (parasites / cell) in Labteks™ for 20 hours. Cultures were maintained at 37°C in an atmosphere of 5% CO₂. After the interaction, the supernatant was removed and the adherent cells infected or not were rinsed three times with phosphate buffered saline (PBS, Sigma) to remove extracellular parasites and processed for observation by optical (Zeiss EM-10C (Zeiss, SP, S. Paulo, Brasil) microscope.

2.6. ANALYSIS BY OPTICAL MICROSCOPY

The slides were fixed with methanol (Vetec) and stained by Giemsa. The cells were observed according to: cell morphology, percentage of infection of the cells, viability of the intracellular parasites and vacuoles formation. The percentage of macrophages infected were calculated as: $\% = [(number\ of\ cells\ test - number\ of\ cells\ control) / number\ of\ cells\ control] \times 100$.

2.7. STATISTICAL ANALYSIS

Data were expressed as mean +-SEM. All the statistical analysis were performed using Kolmogorov-Smirnov's test and permutation test on risk difference. Values of $P < 0.05$ were considered significant.

3. RESULTS

3.1. OPTICAL MICROSCOPY ANALYSIS OF IN VITRO *C. deanei* (*Angomonas deanei*) AND *H. roitmani* PHAGOCYTOSIS BY HUMAN MACROPHAGES

Macrophages derived from monocytes isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from normal individuals were maintained in culture and endocytosis assays with *C. deanei* or *H. roitmani* were done. In order to evaluate the possible role of Nitric oxide on the interaction of *C. deanei* with human macrophages, these cells were previously treated with L-NAME and, thus inhibiting NO synthase, and afterwards the interaction with *C. deanei* (*Angomonas deanei*), or *H. roitmani* were performed. Control macrophages cultured by 24h without *C. deanei* or *H. roitmani* can be observed in the figure. 1A and 1E. No morphological changes on macrophages were seen when the control was compared to control cells previously treated by L-NAME (Figure 1C and Figure 1G). Interestingly, our results revealed that *C. deanei* or *H. roitmani* are able to infect human macrophages despite the high potencial of macrophages to produce NO. These parasites were clearly observed inside the macrophages (Figure 1B and 1F).

The level of endocytosis of *C. deanei* (*Angomonas deanei*), or *H. roitmani* was also analysed in macrophages previously treated by L-NAME as in figure 1D and 1H which shows these trypanosomatids inside the macrophage. The previous treatment of the macrophages with L-NAME showed, apparently greater number of these monoxenous trypanosomatids inside the cells when compared to the infection seen in the macrophages not treated by L-NAME (Figure 1B and 1F). The infection of *C. deanei* (*Angomonas deanei*) or *H. roitmani* by human macrophages treated or not by L-NAME were also evaluated by the quantitative analysis through optical microscopy. The number of internalized protozoa was determined by counting at least 200 human macrophages and the results were expressed as percentage of macrophages with internalized trypanosomatid. Curiously, under the above mentioned experimental condition, the percentage of macrophages infected by *C. deanei* (*Angomonas deanei*) or *H. roitmani* displayed a trend towards a raise of macrophages infected by *C. deanei* (*Angomonas deanei*) from 50% to 58 % ($p = 0,05$) and a raise of *H. roitmani* infection from 42% to 62 % ($p = 0,05$), although this difference was not statistically significant (Figure 2).

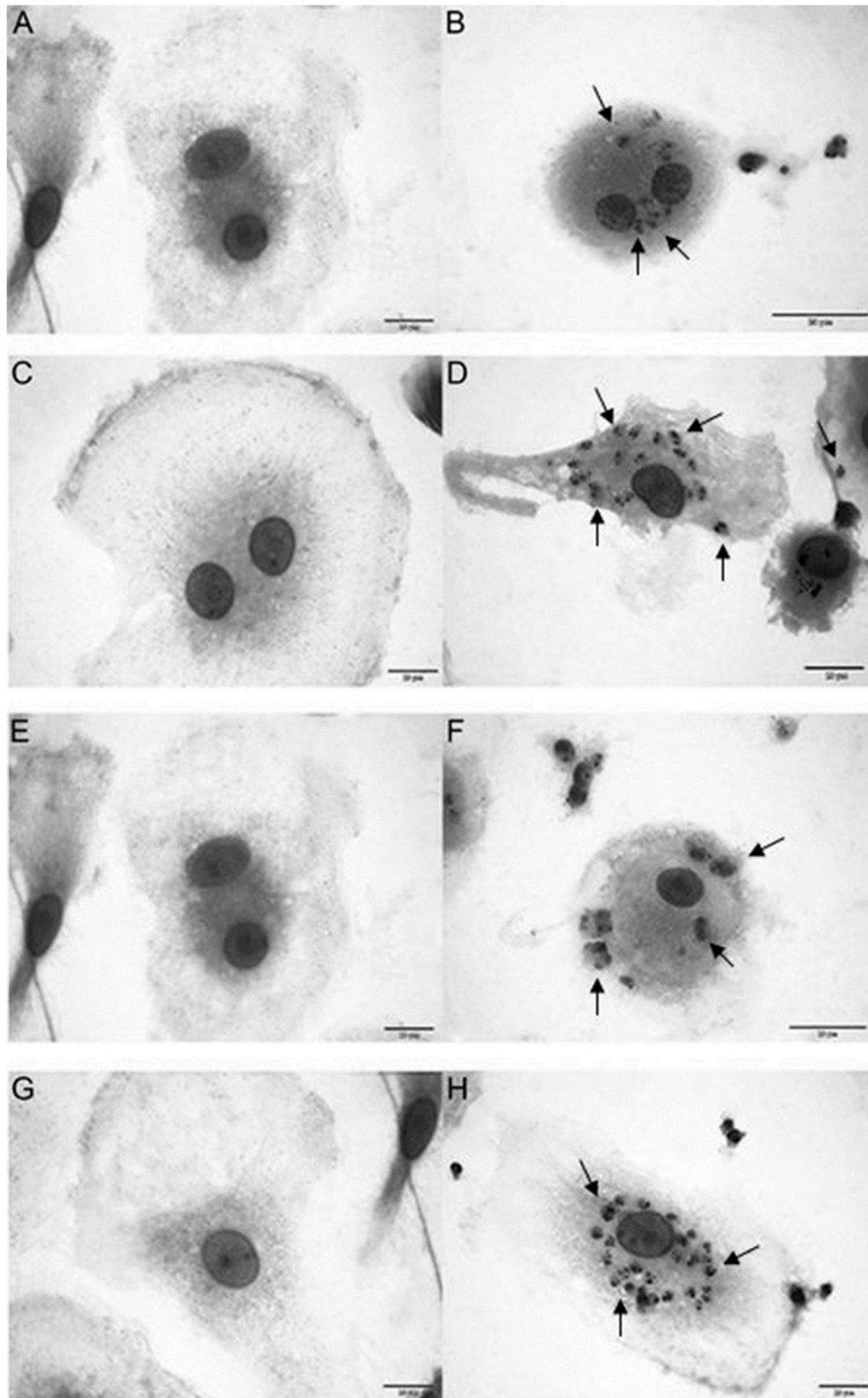


Figure 1. Optical microscopy analysis of the interaction between *C. deanei* (*Angomonas deanei*), and *H. roitmani* with human macrophages.

A/E – Macrophages control; B/F – Macrophage's phagocytosis of *C. deanei* (*Angomonas deanei*), and *H. roitmani* in absence of L-NAME, respectively; C/G – Macrophages treated with L-NAME, showing no morphological changes. D/H – Macrophages incapable of NO production infected by *C. deanei* (*Angomonas deanei*), and by *H. roitmani* respectively (protozoa are indicated by arrows);

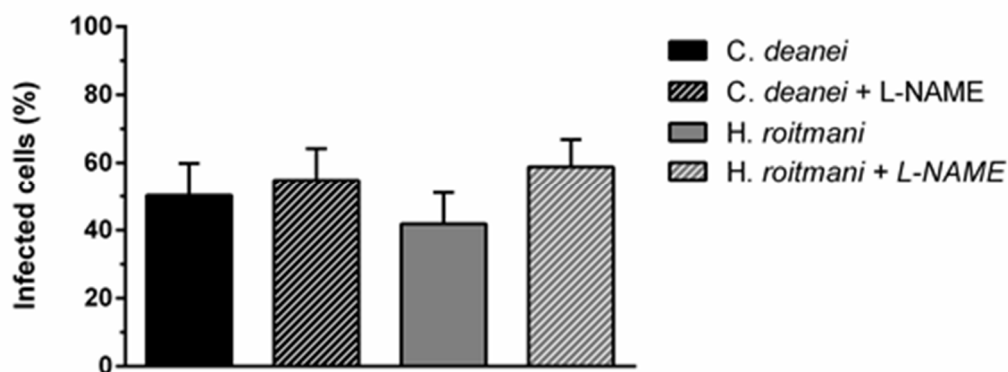


Figure 2. Evaluation of the percentage of infected human macrophages by *C. deanei* (*Angomonas deanei*), and *H. roitmani*, pretreated or not by L-NAME (inhibidor of NO synthase).

The difference of the percentage of infection was not statistically significant (n =5; p = 0,05).

4. DISCUSSION

The central focus in the scientific research of the trypanosomatids is superestimated by the great medical importance concerning to the digenetics trypanosomatids which infect human. In this context, only two trypanosomatids –*Trypanosoma* and *Leishmania* – have been intensely investigated (PODLIPAEV, 2000). In contrast, the remaining genera that comprise parasites associated with insects have been vastly undestimated (PODLIPAEV, 2000). However, during the last years, some experimental evidences have been reported, indicating the ability of some monoxenous trypanosomatids infecting vertebrate cells as reviewed by Flegoutov et al. (2016). However, they were mainly correlated to the co-infection of vertebrates along with HIV, *Leishmania* sp. and *T. cruzi* (PACHECO et al., 1998; DEDET; PRATLONG, 2000; FERREIRA; BORGES, 2002; KRAEVA et al., 2015).

In an experimental work, our laboratory were pioneer reporting the ability of two species of monoxenous trypanosomatids of infecting vertebrate cells as demonstrated by optical and electronic microscopy after analysing murine dermal fibroblast infected by *C. deanei* and *H. roitmani* (SANTOS et al., 2004). At that time, we argued that fibroblasts were known as low source of nitric oxide production (based in the report of BOGDAN et al., 2000) and this condition may favor the infection of these monoxenous trypanosomatid in this type of cells. Some years later, we also showed that mice previously treated or not by dexamethasone were infected by *C. deanei* (SANTOS et al., 2010). Thus our findings imply that MDF are able to support survival of *C. deanei* or *H. roitmani* (SANTOS et al., 2004) and

murine cutaneous cells are able to support survival of *C. deanei* (SANTOS, 2010). However, it should be pointed out that *C. deanei* and *H. roitmani* can infect MDF as we have demonstrated and this infection was seen in cells obtained from immunocompetent mice, although fibroblasts are cells originally known as the low potential ability to kill intracellular parasites, regardless the immunological competency of the host as reported by Bogdan et al. (2000) and Bogdan (2015).

As mentioned before, digenetic parasites have been largely studied mainly investigations came from studies using murine or human macrophages as illustrated by several reports about *Leishmania* sp. infection (SIBLEY, 2011). However, there are others studies showing the infection of fibroblasts by *Leishmania* sp. (CHANG, 1978; CÔRTE-REAL et al., 1995). In a general context, concerning to the monoxenous trypanosomatids, it has been proposed that some monoxenous species are facultatively dixenous if conditions permit and favour such an alteration of their life cycle (FLEGONTOV et al., 2016.)

To our knowledge, this is the first time that assays using human macrophages were done, to investigate the possibility of infection of human cells by *C. deanei* or *H. roitmani*. Besides, as macrophage are characterized by high Nitric Oxide (NO) production (BOGDAN, 2001; STALFORD et al., 2002), we investigated whether the inhibition of NO production by the host cell was a determinant factor to favor the infection of vertebrate cells by these monoxenous trypanosomatids.

Thus, the experiments were carried out mainly by using conventional microscopy and *C. deanei* and *H. roitmani* were able to infect human macrophages and the previous treatment with NO-synthase inhibitor (L-NAME), partially increased the susceptibility of these cells to the infection by *C. deanei* and *H. roitmani*, although the results expressed by percentage of macrophages infected by these parasites was not statistically significant between the two groups treated or not by L-NAME prior to infection by both parasites *C. deanei* or *H. roitmani*. However, we assume that *C. deanei* spontaneously infect macrophages despite NO production as shown not only by morphological and quantitative analyses obtained by conventional optical microscopy in this present study but also based on the fact of our previous data (SANTOS, 2010) have showed the *in vivo* cutaneous infection by *C. deanei* in mice which not have received previous treatment by dexamethasone (an inhibitor of NO - synthase as reported by Li YI et al. (1995) and Korhonen et al. (2002)). Although the histopathological analysis of the discrete cutaneous lesion at the site of *C. deanei* inoculation showed that the most exuberant cell infection by *C. deanei* was seen in mice previously treated by NO inhibitor - dexamethasone (SANTOS et al., 2010). On face of it, we

assume that human macrophages are spontaneously susceptible to the infection by these trypanosomatids and this may indicate a potential risk for the appearance of a new cutaneous pathology caused by these agents regardless the previous history of immunosuppression.

Our data on the infection of human macrophages by *C. deanei* or *H. roitmani* demonstrated that in "in vitro" experimental conditions NO does not represent an obstacle to monoxenous parasites to invade human cells.

Taking these findings together, it is worth mention the data published by (BOISSEAU-GARSAUD et al., 2000) concerning a case report, in the Island of Martinique, of cutaneous infection in an individual without immunosuppression history probably caused by monoxenous trypanosomatid since the diagnostic for Leishmaniasis was excluded.

According reviewed by Flegontov et al. (2016), the fact of many monoxenous species have been found co-infecting vertebrates along with HIV, *T. cruzi* or *Leishmania* spp., have contributed to emphasize the importance of estimating the occurrence of opportunistic pathogens in human. In face of it, it is worth discussing the relevance of the occurrence of the participation of monoxenic trypanosomatids in co-infections, mainly in Leishmaniasis. This may be relevant, due to the existence of similarities between some monoxenous trypanosomatids such as *C. deanei* and *B. culicis* with *Leishmania* represented by gp 63 expression and leishmanolysin like molecules expressions. Specialty, the detection of gp 63 obtained from *L. donovani*, *L. chagasi* and *L. infantum* are linked to cause visceral leishmaniasis and, gp 63 plays relevant role in the attachment of *Leishmania* promastigotes to macrophages (SINHA et al., 2011; RUSSELL; WIHELM, 1986).

Indeed, from now, as demonstrated in this chapter, the infection of human macrophages by *C. deanei* or *H. roitmani* is similar to that observed in the interaction of *Leishmania* sp. with the host cell (FORESTIER et al. 2011) and points out the the monoxenous as a relevant subject in the scientific research. According to Ghosh et al. (2012), patients with Leishmaniasis which coming from zones of antimonial resistance in India and having coinfection by *Leptomonas* contributes to the raise of unresponsiveness to antimonials usually administered to the treatment of patients under Leishmaniasis, suggesting that this opportunistic infection by *Leptomonas seymouri* lead to reflexions concerning to the clinical relevance of this "opportunistic" parasite. Besides, *L. seymouri* was found to persist for several days in two species of *Phlebotomus* spp. a known insect as vector of the transmission of *L. donovani* (KRAEVA et al., 2015). Still according to these authors, despite several genetic adaptations it has developed, *L. seymouri* under certain circumstances, are able to infect

mammals, but probably only when the host is immunological compromised by infections caused by *Leishmania donovani* or HIV (KRAEVA et al. 2015).

And, to further aggravate the situation of coinfection of *Leptomonas* with *L. donovani*, Selvapandiyan et al. (2015) report the great incidence in recent years of co-infection during episodes of relapse of *L. donovani* infection in the population that has been cured (cutaneous leishmaniasis post-Kala-azar) in India. The presence of *Leishmania* resembles *Leptomonas* in cultures of clinical isolates of *Leishmania*, which in turn, leads to concern of professionals working with *Leishmania* cultures in research for drug development and vaccines for the treatment of Leishmaniasis. Moreover, these procedures lead to delays in the diagnosis of visceral leishmaniasis and increase the incidence of mortality (SELVAPANDIYAN et al., 2015). Interestingly, decades ago, Pacheco et al. (1998) reported a new case of an HIV positive patient presenting a clinical profile of coinfection with *Leishmania* and after making some molecular assays, the analyses of the KDNA displayed a cross-homology with *Leptomonas pelexsimulantis* - a trypanosomatid found in the dog's flea. These same authors reported the "in vitro" infection of mouse peritoneal macrophage by the *Leptomonas* isolated from the patient's bone marrow aspirate and after internalizing by the murine macrophages, the *Leptomonas* were degenerated 24h after.

5. CONCLUSION

Despite all the knowledge described above, this chapter pointed out that monoxenous trypanosomatids still remains as a challenge that needs further investigations and deserve attention similar to that is given to the digenetics trypanosomatids.

6. ACNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Suzana Côrte-Real and Dr. Maria Auxiliadora de Sousa from IOC- FIOCRUZ RJ for donating *C. deanei* (*Angomonas deanei*) and *Herpertomonas roitmani*. We also thank Dr. Carmen Nogueira and the staff of Hematology Unit from the Clementino Fraga Filho University Hospital in RJ (UFRJ) for kindly providing PBMCs from healthy donors. This work was supported by FAPERJ- APQ1.

7. REFERENCES

- ALVAR, J.; APARICIO, P.; ASEFFA, A.; DEN BOER, M. The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. **Clin Microbiol Rev**, v. 2, p. 334–359, 2008.
- BARRETO-DE-SOUZA, V.; XAVIER MEDEIROS, T.; MACHADO MOTTA, M. C. ET AL. HIV-1 infection and HIV-1 Tat protein permit the survival and replication of a non-pathogenic trypanosomatid in macrophages through TGF-1 production. **Microbes and Infection**, v. 10, p. 642-649, 2008.
- BOGDAN, C. Nitric oxide and the immune response. **Nature Immunology**, v.2, p. 907-916, 2001.
- BOGDAN, C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. **Trends Immunol**, v. 36, n. 3, p. 161-78, 2015.
- BOGDAN, C.; DONHAUSER, N.; DORING, R.; et al. Fibroblasts as hosts cells in latent leishmaniasis. **J Exp Med**, v. 191, p. 2121-2129, 2000.
- BOISSEAU–GARSAUD, A.M.; CALES-QUIST, D.; DESBOIS, N. A new case of cutaneous infection by a presumed monoxenous trypanosomatid in the island of martinique (french west indies). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 1, p. 51-52, 2000.
- CHANG, K.P. Leishmania infection of human skin fibroblasts in vitro: absence of phagolysosomal fusion after induced phagocytosis of promastigotes and their intracellular transformation. **Am J Trop Med Hyg**, v. 27, p. 1084-1096, 1978.
- CHOUIN-CARNEIRO, T.; VEGA-RUA, A.; VAZEILLE, M.; et al. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 3, p. e0004543, 2016.
- CÔRTE-REAL, S.; SANTOS, C.B.; MEIRELLES, M.N.L. Differential expression of the plasma membrane Mg²⁺ ATPase and Ca²⁺ ATPase activity during adhesion and interiorization of *Leishmania amazonensis* in fibroblasts in vitro. **J of Submicrosc Cytol and Pathol**, v. 27, p. 359-366, 1995.
- D'ÁVILA-LEVY, C.M.; SANTOS, L.O.; MARINHO, F.; MATTEOLI, F.; et al. deanei: influence of parasite gp63 homologue on the interaction of endosymbiont –harboring and aposymbiotic strains with *Aedes aegypti* midgut. **Exp Parasitol**, v.118, n. 3, p. 345-353, 2007.
- DEDET, J. P.; PRATLONG, F. *Leishmania*, *Trypanosoma* and monoxenous trypanosomatids as emerging opportunistic agents. **J Eukaryot Microbiol**, v. 47, p. 37–39. 2000.
- DEDET, J. P. B.; ROCHE, F.; PRATLONG, D.; et al. Diffuse cutaneous infection by a presumed monoxenous trypanosomatid in a patient infected with HIV. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 89, p. 644–646, 1995.
- DEDET, J.P.; PRATLONG, F. *Leishmania*, *Trypanosoma* and monoxenous trypanosomatids as emerging opportunistic agents. **J, Eukaryot, Microbiol**, v. 47, p. 37-39, 2000.
- DEREURE, J. F.; PRATLONG, J.; REYNES, D.; et al. Haemoculture as a tool for diagnosing visceral leishmaniasis in HIV-negative and HIV-positive patients: interest for parasite identification. **Bull. WHO**, v. 76, p. 203–206, 1998.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A.S. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients – a review. **Mem Inst Osw Cruz**, v. 97, p. 443-457, 2002.

FLEGOUTOV, P.; BUTENKO, A.; FIRSOV, S.; et al. Genome of *Leishmania pyrrocoris*: a high –quality reference for monoxenous trypanosomatids and new insights into evolution of *Leishmania*. **Nature-Scientific**, v. 6, p. e23704, 2016.

FONTENILLE, D.; DIALLO, M.; MONDO, M.; et al. First evidence of natural vertical transmission of yellow fever virus in *Aedes aegypti*, its epidemic vector. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 91, n. 5, p.533-5, 1997.

FORESTIER, C.L.; MACHU, C.; LOUSSERT, C.; PESCHER, P.; SPATH, G.F. Imaging host cell *Leishmania* interaction dynamics implicates parasite motility, lysosome recruitment, and host cell wounding in the infection process. **Cell Host Microbe**, v. 9, p. 319–30, 2011.

GHOSH, S.; BANERJEE, P.; SARKAR, A.; DATTA, S.; CHATTERJEE, M. Coinfection of *Leptomonas seymouri* and *Leishmania donovani* in Indian leishmaniasis. **J Clin Microbiol**, v. 50, p. 2774–8, 2012.

JANSEN, C. C.; BEEBE, N. W. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next? **Microbes Infect**, v. 12, n. 4, p. 272, 2010.

JIMENEZ, M. I.; LOPEZ-VELEZ, R.; MOLINA, C.; et al. HIV co-infection with a currently non-pathogenic flagellate. **The Lancet**, v. 347, p. 264–265, 1996.

KORHONEN, R.; LAHTI, A.; HAMALAINEN, M.; et al. Dexamethasone inhibits inducible nitric-oxide synthase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide- treated macrophages. **Mol. Pharmacol**, v. 62, n. 3, p. 698-704, 2002.

KORHONEN, R.; LAHTI, A.; HAMALAINEN, M.; KANKAANRAUTA, H.; MOILANEN, E. Dexamethasone inhibits inducible nitric-oxide synthase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide- treated macrophages. **Mol Pharmacol**. v. 62, n.3, p.698-704, 2002.

KRAEVA, N; BUTENKO, A.; HLAVÁCOVÁ, J. et al. 2015. *Leptomonas seymouri*: Adaptations to the dixenous life cycle analyzed by genome sequencing, transcriptome profiling and co-infection with *Leishmania donovani*. **PLoS Pathogen**, v. 11, n. 8, p. e1005127, 2015.

LI, Y.L.; ITO, N.; SUZUKI, T.; et al. Dexamethasone inhibits nitric oxide-mediated cytotoxicity via effects on both macrophages and target cells. **Immunopharmacology**, v. 30, n. 2, p.177-86, 1995.

LI, Y.L.; ITO, N.; SUZUKI, T.; STECHNS, C.D.J.; DILEEPAN, K.N. Dexamethasone inhibits nitric oxide-mediated cytotoxicity via effects on both macrophages and target cells. **Immunopharmacology**, v. 30, n. 2, p. 177-86, 1995.

MARUYAMA, S.; SANTANA, A.K.M.; TAKAMIYA, N.T.; et al. Non-*Leishmania* Parasite in Fatal Visceral Leishmaniasis–like Disease, Brazil. **Emerging infections disease**, v. 25, n. 11, 2019.

MATTEOLI, F.P.; D'AVILA-LEVY, C.M.; SANTOS, L.O. Roles of the endosymbiont and leishmanolysinlike molecules expressed by *Crithidia deanei* in the interaction with mammalian fibroblasts. **Experimental Parasitology**, v. 121, n. 3, p. 246-253. 2009.

- MORIO, F.; REYNES, J.; DOLLET, M.; PRATLONG, F.; DEDET, J.P.; et al. Isolation of a protozoan parasite genetically related to the insect trypanosomatid *Herpetomonas samuelpessoai* from a human immunodeficiency virus-positive patient. **J Clin Microbiol**, v. 46, p. 3845–3847, 2008.
- NASCIMENTO, M.T.; GARCIA, M.C.; SILVA, K.P.; et al. Interaction of the monoxenic trypanosomatid *Blastocrithidia culicis* with the *Aedes Aegypti* salivary gland. **Acta Tropica**, v. 113, p. 269-278, 2010.
- NOYES, P.; PRATLONG, F.; CHANCE, M. A previously unclassified trypanosomatid responsible for human cutaneous lesions in Martinique (French West Indies) is the most divergent member of the genus *Leishmania* ss. **Parasitology**, v. 124, p. 17-24, 2002.
- PACHECO, R.S.; MARZOCHI, M.; PIRES, M. Parasite genotypically related to a monoxenous trypanosomatid of dog's flea causing opportunistic infection in HIV- positive patient. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 93, n. 4, p. 531-537, 1998.
- PENHA, L.L.; HOFFMANN, L.; SOUZA, S. S.; et al. Symbiont modulates expression of specific gene categories in *Angomonas deanei*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 11, p. 686-691, 2016.
- PODLIPAEV, S. The more insect trypanosomatids under study - the more diverse Trypanosomatidae appears. **Int J Parasitol**, v. 31, p. 648-652, 2001.
- PODLIPAEV, S.A. Insect trypanosomatids: the need to know more. **Mem. Inst. Osw. Cruz**, v. 95, n. 4, p. 517-522, 2000.
- ROSENTHAL, E.; et al. HIV and *Leishmania* coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of *Leishmania*. **Clin Infect Dis**, v. 31, p.1093–1095, 2000.
- ROZENTAL, S.; CARVALHO, T.U.; SOUZA, W. Influence of the endosymbiont on the interaction of *Crithidia deanei* with macrophages. **Microsc Electron, Bio, Cel**, v. 11, p. 167-179, 1987.
- RUSSELL, D.G.; WIHELM H. The involvement of the major surface glycoprotein (gp 63) of *Leishmania* promastigotes in attachment to macrophages. **J Immunol**, v. 136, n. 7, p. 2613-20, 1986.
- SANTOS, D.O.; et al. Infection of mouse dermal fibroblasts by the monoxenous trypanosomatid *Crithidia deanei* and *Herpetomonas roitmani*. **J. Eukaryotic Microbiology**, v. 51, p. 570-574, 2004.
- SANTOS, D.O.; MIRANDA, A.; VIEIRA, R.T.; BASTOS, O.M. et al. *Crithidia deanei* infection in normal and dexamethasone-immunosuppressed Balb/c mice. **Health**, v.2, n.6, p. 589-594, 2010.
- SELVAPANDIYAN, A.; AHUJA, K.; PURI, N.; KRISHNAN, A. Implications of coinfection of *Leptomonas* in visceral leishmaniasis in India. **Parasitology**, v. 142, n. 14, p. 1657-62, 2015.
- SIBLEY, D.L. Invasion and intracellular survival by protozoan parasites. **Immunol Rev**, v. 240, n. 1, p. 72-91, 2011.
- SINHA, S.; SUNDARAN, S.; SINGH A.P., TRIPATHI A. 2011. A gp 63 based vaccine candidate against visceral Leishmaniasis. **Biinformation**, v. 5, n. 8, p. 320 -325, 2011.

STALFORD, J.L.; NEUMANN, N.F.; BELOSEVIC M. Macrophage-mediated innate host defense against protozoa parasites. **Crit Rev Microbiol**, v. 28, n. 3, p.187-248, 2002.

TEIXEIRA, M.M.G.; BORGHESAN, T.C.; FERREIRA, R.C.; et al. Phylogenetic validation of the genera *Angomonas* and *Strigomonas* of trypanosomatids harboring bacterial endosymbionts with the description of new species of trypanosomatids and of proteobacterial symbionts. **Protist**, v.162, n. 3, p. 503-24, 2011.

VEGA-RUA A, LOURENCO-DE-OLIVEIRA R, MOUSSON L. et al. Chikungunya virus transmission potential by local *Aedes* mosquitoes in the Americas and Europe. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 9, n. 5, p. e0003780, 2015.

VICKERMAN, K. The evolutionary expansion of the trypanosomatid flagellates. **Int J Parasitol**, v. 24, p. 1317-31, 1994.

WALLACE, FG. The trypanosomatid parasites of insects and arachnids. **Experimental Parasitology**, v.18, n. 1, p.124-193, 1996.

COMPREENENDO A EMERGÊNCIA E REEMERGÊNCIA VIRAL NA PERSPECTIVA DE NOVAS EPIDEMIAS E PANDEMIAS

**Bruno Henrique Dias de Oliva¹, Natalia Yukari Kashiwaqui¹, Hellen Yukari Kitagawa¹,
Maria Carolina Carneiro¹, Nathália de Sousa Pereira¹, Sérgio Paulo Dejato da Rocha¹
e Lígia Carla Faccin Galhardi¹**

1. Universidade Estadual de Londrina (UEL), Programa de Pós-Graduação em Microbiologia,
Londrina, Paraná, Brasil

RESUMO

A emergência e reemergência viral são um grande problema de saúde pública mundial e, apesar da relação complexa e multifatorial do tripé vírus X hospedeiro X ambiente, o processo é influenciado por diversos fatores predisponentes no Brasil. Este capítulo, aborda conceitos gerais sobre emergência e reemergência, fatores associados e as principais epidemias e pandemias virais ocorridas ao longo da história.

Palavras-chave: Doenças virais, vírus, hospedeiro e ambiente.

ABSTRACT

Viral emergence and re-emergence are a major global public health problem and, despite the complex and multifactorial relationship of the virus x host x environment tripod, the process is influenced by several predisposing factors in Brazil. This chapter covers general concepts about emergency and re-emergence, associated factors, and the main viral epidemics and pandemics that have occurred throughout history.

Keywords: Viral diseases, vírus, host and environment

1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são um dos principais fatores de morbidade e mortalidade no mundo (KIRTANE et al., 2021), sendo que 25% dos 60 milhões de mortes que ocorrem anualmente, é causado por doenças infecciosas (LIU et al., 2023). Destaca-se a maior preocupação em países com baixo índice de desenvolvimento humano, associado à menor disponibilidade de estratégias de prevenção e controle (KIRTANE et al., 2021). No passado

e no presente, as infecções virais amedrontam a população devido ao potencial pandêmico de alguns agentes, como observado na pandemia da Gripe Espanhola em 1918, pelo vírus Influenza (FLU) (JOHNSON et al., 2002) e, recentemente (dezembro de 2019), pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), causador da doença do novo coronavírus (COVID-19).

Dentre os agentes infecciosos, os vírus impõem uma ameaça constante à segurança da saúde global, seja pela ampla distribuição, facilidade de transmissão ou pela dificuldade das estratégias de controle. Infecções causadas por vírus, até então desconhecidos, podem surgir (emergência) e vírus controlados por vacinas ameaçam ressurgir (reemergência), aumentando os riscos para a saúde pública em todo mundo. A emergência e reemergência viral estão relacionados ao processo evolutivo dos vírus, associados às modificações genéticas, transposição de barreira de espécie e a disseminação viral, a partir de um nicho ecológico. Além disso, diversos fatores favorecem esses mecanismos como a pressão demográfica, a expansão agrícola, as alterações ecológicas, as modificações dos padrões de comportamento social, a evolução dos meios de transportes e as particularidades dos sistemas de saúde no mundo, com recursos e infraestruturas próprias para ações de controle de doenças (SCHATZMAYR, 2001).

Considerando a complexidade da interação vírus-hospedeiro no re/surgimento das infecções virais, associado aos fatores biológicos, ambientais e antropológicos, foi realizado uma revisão integrativa sobre o conceito de emergência e reemergência viral, incluindo um levantamento histórico de epidemias e pandemias virais e os principais fatores predisponentes à ocorrência.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. EMERGÊNCIA E REEMERGÊNCIA VIRAL

O termo emergência refere-se ao surgimento, pela primeira vez, de um agente viral responsável por uma infecção, a exemplo dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e SARS-CoV-2, responsáveis respectivamente pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), em 1981, e a pandemia da COVID-19. Por outro lado, a reemergência caracteriza-se quando uma infecção que já foi experienciada em um período passado e encontrava-se

controlada, ressurgir em um novo cenário epidemiológico e de forma mais ou menos virulenta, a exemplo das epidemias e pandemias por Influenza A, ao longo dos séculos XIX e XX (FAUCI, 2001). Resumidamente, a emergência e reemergência viral, podem ocorrer quando um vírus se torna capaz de infectar um novo hospedeiro, geralmente humano ou outro animal com contato próximo (emergência); ou pelo surgimento de novas linhagens virais com potencial de transmissibilidade e patogenicidade (reemergência). Alguns agentes virais apresentam evolução rápida da infecção, com alta mortalidade e baixa transmissibilidade, sendo limitada e controlada após um determinado período de circulação; por outro lado, alguns vírus conseguem se adaptar melhor ao novo hospedeiro humano, sendo facilmente disseminado na população e manter seu ciclo replicativo, com redução da mortalidade e aumento da frequência, estabelecendo-se assim, na forma de endemias (MORSE, 1995).

Os vírus têm sido associados a diversos episódios de surtos, epidemias e pandemias ao longo da história. Dentre as epidemias/pandemias virais, a relacionada à varíola (Varíola vírus - VARV) é uma das mais antigas (Tabela 1). Evidências sugerem que as infecções virais surgiram desde os primeiros registros de atividades humanas, quando os primeiros homens deixaram de ser nômades e passaram a viver em comunidade, tornando frequente o contato intra/interespecies, favorecendo assim a transmissibilidade do agente viral (PIRET; BOIVIN, 2021). Conseqüentemente, os vírus que apresentavam menor adaptação ao novo hospedeiro, sendo tidos como virulentos, a exemplo da varíola, eram responsáveis por epidemias que dizimavam rapidamente as comunidades não-imunes (PARRISH et al., 2008). Relatos de doença exantemática semelhante à varíola são descritas desde o ano 1100 a.C., na China, com o nome de “tai-tu” (HORWITZ, 1968), sendo a primeira pandemia viral ocorrida possivelmente entre 165 e 180 d.C, no Império Romano, conhecida como peste Antonina (LITTMAN; LITTMAN, 1973). No século XX, a varíola causou de 300 a 500 milhões de mortes, diminuindo progressivamente até o final do século graças à vacinação, desenvolvida por Edward Jenner (1749 - 1823) (BERCHE, 2022a). O último caso natural da doença foi notificado em 1977, tendo sido, posteriormente, considerada erradicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (FERREIRA et al., 2008; COHEN, 2022), e até o momento, é a única doença viral erradicada do mundo. Em 2022, uma pandemia foi registrada por outra espécie de varíola: Monkeypox vírus (MPXV), ou vírus da varíola do macaco, descoberto em 1958 em macacos mantidos para pesquisa, com o primeiro caso humano relatado na República Democrática do Congo (RDC), em 1970 (OMS 2023). A recente reemergência do MPXV ocorreu em países fora do continente africano, sendo identificada como uma nova cepa oriunda de símios (KOZLOV, 2022). Até então, o vírus causava epidemias apenas em

países da África (LUM et al., 2022) e apesar de ser uma zoonose, com vários animais mamíferos (esquilos e macacos) suscetíveis, o reservatório natural ainda é desconhecido (HAKIM; WIDYANINGSIH, 2023). O estado de emergência em saúde pública de MPXV foi decretado de julho de 2022 a maio de 2023 (OPAS, 2023), com cerca de 90 mil casos confirmados e 157 óbitos, em todo o mundo, até setembro de 2023 (OMS, 2023). O baixo potencial pandêmico pode ser explicado pela baixa infectividade, baixa prevalência de casos assintomáticos e maior estabilidade genética viral.

Tabela 1. Principais pandemias virais ao longo da história.

Vírus	Pandemia	Período	Local de surgimento	Mortalidade estimada
Varíola	Peste Antonina	165 – 180	China	7 - 10 milhões
	Gripe Russa	1889 – 1894	Turquestão	1 milhões
Influenza A	Gripe Espanhola H1N1	1918 – 1919	Estados Unidos	50 milhões
	Gripe Asiática H2N2	1957 – 1958	China	1 - 2 milhões
	Gripe de Hong Kong H3N2	1968 – 1970	Hong Kong	0,5 - 2 milhões
	Gripe Russa H1N1	1977 – 1978	União Soviética	> 700 mil
	Gripe Suína H1N1	2009 – 2010	México	148 - 249 mil
HIV	AIDS	1981 – Presente	África	40,4 milhões
Coronavírus	SARS SARS-CoV-1	2002 – 2003	China	813 milhões
	COVID-19 SARS-CoV-2	2019 - Presente	China	6,95 milhões

Outro vírus pandêmico ao longo da história da humanidade é o vírus Influenza A. Relatos de casos foram registrados no ano de 412 a.C. na Grécia antiga e principalmente associado aos períodos de guerras, como do Peloponeso em Atenas (430 a.C.), Primeira Guerra Mundial (1914-1918), Guerra da Coreia (1950-1953), Guerra do Vietnã (1964-1973) e a ocupação soviética do Afeganistão (1979-1989), possivelmente facilitada pela movimentação e fluxo de pessoas (DA COSTA; MERCHAN-HAMANN, 2016). De 1876 até

o presente, ocorreram pandemias de FLU nos anos de 1889 (Gripe Russa/ cepa desconhecida), 1918 (Gripe Espanhola/ H1N1), 1957 (Gripe Asiática/ H2N2), 1968 (Gripe de Hong Kong/ H3N2), 1977 (Gripe Russa/ H1N1) e 2009 (Gripe Suína/ H1N1) (Figura 1), variando de 700.000 à 50 milhões de óbitos em todo mundo, sendo a maior mortalidade registrada na pandemia de 1918 (DOERR; CINATL, 2009; TSOUCALAS; KOUSOULIS; SGANTZOS, 2016; HONIGSBAUM, 2020; MICHAELIS; PIRET; BOIVIN, 2021; BERCHE, 2022b). A mais recente pandemia de FLU ocorreu em 2009, iniciando no México e disseminando-se rapidamente para outros países, favorecida principalmente pela evolução dos meios de transporte e facilidade de locomoção (DA COSTA; MERCHAN-HAMANN, 2016). Esta pandemia foi classificada de severidade moderada, com similaridade à FLU sazonal, porém com predomínio de infecção, incluindo casos graves e fatais, na população jovem.

A pandemia mais longa do último século, iniciou em 1981, com a emergência de um vírus causador da AIDS, com grande impacto na saúde pública, sendo responsável por cerca de 40,4 milhões de mortes no mundo (OMS, 2023b). Embora a doença tenha sido reconhecida pela primeira vez nos Estados Unidos, acredita-se que o HIV tenha sido originado na África, espalhando-se para diferentes regiões, como as Américas, Índia e outros países da Ásia (SHARP; HAHN, 2011). A característica genética viral, associada a alta taxa de replicação e mudanças genéticas, favorecem o escape do sistema imune e, conseqüentemente, a infecção permanente no hospedeiro, caracterizando a AIDS como uma pandemia persistente. Apesar da disponibilidade de estratégias de controle e prevenção, essas medidas não são homogêneas em todo o mundo. Dessa forma, o fim da pandemia da AIDS depende fortemente de fatores políticos e organizacionais. Isso significa respeitar a ciência, dados e evidências; enfrentar as desigualdades que impedem o progresso na resposta ao HIV; fortalecer as comunidades e as organizações da sociedade civil em seu papel vital na resposta; e garantir financiamento suficiente e sustentável (UNAIDS, 2023).

Apesar dos alertas de incentivo às pesquisas para controles das infecções virais ao longo dos anos, a pandemia da COVID-19 demonstrou a importância e necessidade de ampliar os sistemas de vigilância em saúde para a identificação e monitoramento viral. Os coronavírus emergentes, responsáveis pelas pandemias de 2003 (SARS-CoV-1) e 2019 (SARS-CoV-2), e a epidemia de 2012 (MERS-CoV), compartilham a forma de transmissão e a patogenia caracterizada por uma Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS), com alta mortalidade decorrente de falha respiratória. SARS-CoV-1 atingiu 29 países na Europa, Ásia e continente americano, resultando em 813 mortes de 8.437 casos entre 2002 e 2003 (Figura

1). Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio ou MERS-CoV, infectou 8 países, entre 2012 e 2020, com 2.519 casos e 866 óbitos, sendo ainda responsável por casos esporádicos (PIRET; BOIVIN, 2021). Entretanto, a maior mortalidade, cerca de 7 milhões, foi ocasionada por SARS-CoV-2, sendo considerado o agente etiológico da maior pandemia do último século. O potencial pandêmico de SARS-CoV-2 deve-se à alta eficácia de transmissão e infectividade (CIOTTI et al., 2020), possivelmente devido a recombinação genética na proteína S e maior adaptabilidade ao hospedeiro humano, comparado a SARS-CoV-1 (SOUZA et al., 2021). Alia-se ainda a frequência de mutação e formação de variantes que levam ao escape do sistema imunológico, a menor geração de células de memória e a heterogeneidade nas estratégias de controle e prevenção, incluindo a disponibilidade de vacinas, em diferentes países no mundo.

Além das pandemias relatadas, os vírus também foram responsáveis por importantes epidemias, a exemplo de MPXV e MERS, descritos acima. A figura 1 apresenta uma linha do tempo sobre as principais epidemias virais ao longo da história da humanidade.

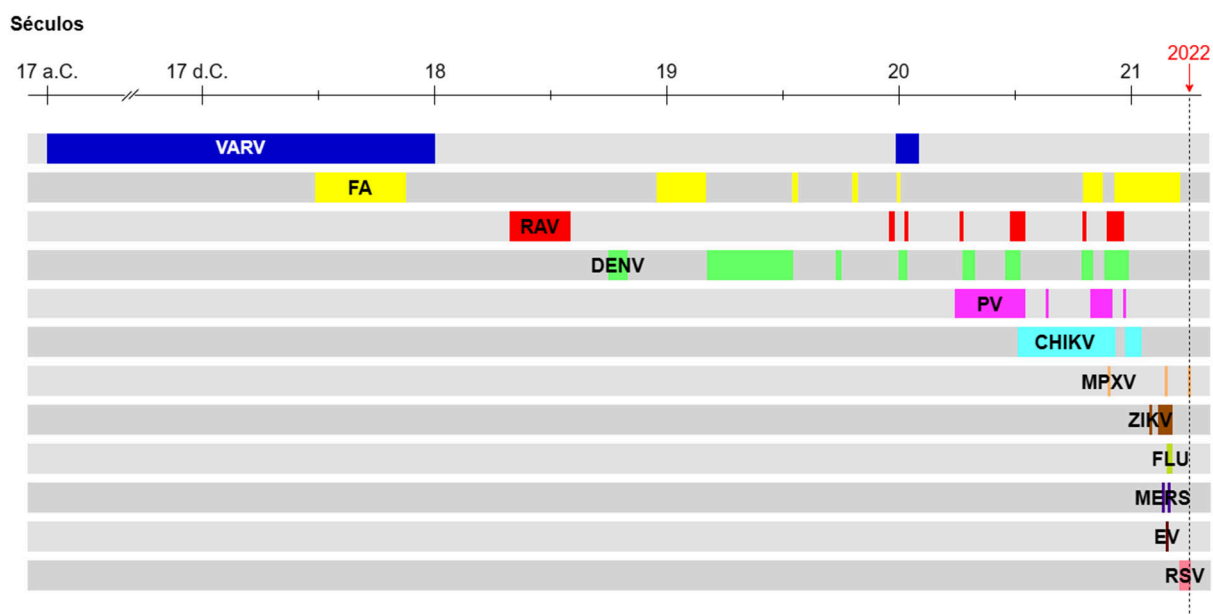


Figura 2. Epidemias virais ao longo da história da humanidade.

Legenda: VARÍOLA (VARV) - Vale do Indo (séculos 17 a 16 a.C.); Oriente Médio e Mediterrâneo Oriental (séculos 12 a 11 a.C.); Índia (500 a.C.); Japão (735 a 1877, 1898 a 1900, 1904 a 1908); América (Século 16); Inglaterra (séculos 17 a 18); Estados Unidos (1901 a 1903); FEBRE AMARELA (FA) - Guadalupe (1647); Brasil (1685, 1900); Estados Unidos (1780); Espanha (1800, 1821 a 1822); Estados Unidos (1853, 1854, 1878); Nigéria (1969, 1986 a 1994); Gana (1977 a 1983, 1996, 2003); Libéria (1995 a 1996, 2000 a 2001, 2004); Benim (1996); Guinéa (2000 a 2005); Costa do Marfim (2001 a 2003); Senegal (2002 a 2003); Sudão do Sul (2003); Mali (2004); Burkina Faso (2004); RAIVA (RAV): Japão (1732 a 1761, 1892 a 1893, 1898 a 1907, 1924, 1948 a 1954); Trindade (1923); Estados Unidos (1945 a 1947); China (1956 a 1957, 1969, 1981, 1990, 2016 a 2018); Peru (1990); Indonésia (1998 a 2003, 2008 a 2011); DENGUE (DENV): Jakarta e Cairo (1779); Estados Unidos (1780); Zanzibar (1823, 1870); Índia (1824, 1853, 1871, 1905); Índia (1827, 1996); Hong Kong (1901); Estados Unidos (1922); Austrália (1925 a 1926, 1942); Grécia (1927 a 1928); Japão (1942 a 1945); Filipinas (1954); Costa do Caribe (1963 a 1964); Venezuela (1963 a 1964, 1989); Sri Lanka (1966); Colômbia (1970); Cuba

(1977 a 1978); China (1978); Brasil (1981 a 1982); China (1985 a 1986); Fiji (1998); POLIOMIELITE (PV): Estados Unidos (1916 a 1954); Inglaterra (1926); Brasil (1930 a 1961); Dinamarca (1937, 1952); Malta (1942); Cuba (1946, 1961); Marrocos (1947 a 1953); Costa Rica (1954); Jamaica (1954); Guiana Britânica (1957); Holanda (1978, 1992 a 1993); CHIKUNGUNYA (CHIKV): Tanzânia (1952 a 1953); África do Sul (1956, 1975 a 1977); Congo (1958, 1999 a 2000); Uganda (1958, 1968); Tailândia (1958, 1962, 1995, 1996 a 1997); Zimbábue (1959); Zâmbia (1962); Cambódia (1963); Vietnã (1963); Índia (1963 a 1964, 1973, 2005 a 2006); Nigéria (1964, 1969, 1974); Sri Lanka (1965); Senegal (1966, 1982, 1996 a 1997); Filipinas (1968, 1985 a 1986); Angola (1970 a 1971); Indonésia (1985, 2001 a 2003); Malásia (1998, 2006); Ilhas Comores (2005); França (2005); VARÍOLA DO MACACO (MPXV): República Democrática do Congo (1980); Nigéria (2017 a 2018); Reino Unido (2022); Portugal (2022); Itália (2022); ZIKAVÍRUS (ZIKV): Ilha Yap dos Estados Franceses da Micronésia (2007); Polinésia Francesa (2013); Colômbia (2014 a 2016); Brasil (2015 a 2016); República Dominicana (2016); SÍNDROME RESPIRATÓRIA DO ORIENTE MÉDIO (MERS): Arábia Saudita (2012); Jordânia (2012); Reino Unido (2012); França (2012); Tunísia (2012); Qatar (2012); Emirados Árabes Unidos (2012); Coreia do Sul (2015); INFLUENZA (FLU): China (2015 a 2016); EBOLA (EV): República Democrática do Congo (2018 a 2019); VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL (RSV): Austrália (2020); Estados Unidos (2022);

A emergência e a reemergência viral resultam da interação dinâmica entre diversos fatores, que envolvem o vírus, o hospedeiro e as condições do ambiente, caracterizando a tríade epidemiológica da infecção (MORENS; FOLKERS; FAUCI, 2004). Esses fatores serão discutidos a seguir.

2.2. FATORES RELACIONADOS A EMERGÊNCIA E REEMERGÊNCIA VIRAL

2.1.1. Fatores Virais

Das pandemias e epidemias virais ocorridas ao longo da história (Tabela 1 e Figura 1), com exceção da varíola, todos os demais vírus possuem o material genético de ácido ribonucleico (RNA). Estudos de genética populacional dos vírus visam detectar padrões de mutações ou variações que indiquem maior predisposição a doenças ou mesmo à gravidade delas. Dessa forma, a taxa de mutação genômica, que é o produto da taxa de mutação por sítio de nucleotídeo e o tamanho do genoma, determina o número médio de mutações que cada descendente terá em comparação com o genoma parental (ou ancestral). Estima-se que os vírus de DNA apresentem taxas de mutação da ordem de 10^{-8} a 10^{-6} substituições por local de nucleotídeo por infecção celular (s/n/c), enquanto os vírus de RNA, têm taxas mais altas que variam entre 10^{-6} e 10^{-4} s/n/c, justificado principalmente pelas taxas de erro das RNA polimerases dependentes de RNA (RdRp), que replicam seus genomas (PECK; LAURING, 2018). Entretanto, alguns vírus de RNA com genomas menores exibem uma correlação negativa entre a taxa de mutação e o tamanho do genoma, de modo que a taxa de mutação por genoma é relativamente constante, além das exceções de algumas espécies virais, que possuem uma atividade de revisão independente de RdRp e, portanto,

apresentam taxas de mutação mais baixas (LYNCH et al., 2016; SANJUÁN; DOMINGO-CALAP, 2016; CARRASCO-HERNANDEZ et al., 2017).

Nesse contexto, a erradicação da varíola, um vírus de DNA, foi possível principalmente pela sua característica genética estável, sem variações, associado a ausência de reservatório e disponibilidade de vacina com alta eficácia (SMITH, 2013; THÈVES; CRUBÉZY; BIAGINI, 2016; REYNOLDS et al., 2018)

Por outro lado, a maior taxa de mutação e variabilidade genética pode explicar a longa permanência do estado de pandemia na COVID-19. O genoma do SARS-CoV-2 sofreu diversas mutações, o que levou ao surgimento de novas variantes mais transmissíveis, com diferente morbi/mortalidade e resistência aos anticorpos produzidos durante a infecção ou vacinação anterior, além de menor eficácia na detecção diagnóstica. Algumas das mutações essenciais ocorreram nos genes que codificam as proteínas *spike*, responsáveis pela ligação do vírus ao receptor (especialmente a enzima conversora de angiotensina 2, a ACE2) nas células humanas, ocasionando maior afinidade e, conseqüentemente, maior transmissibilidade. A taxa de reprodução (R_0), definido como o número médio de pessoas infectadas pelo vírus, após contato com uma pessoa contaminada em uma população suscetível, é maior para SARS-CoV-2, comparado a SARS-CoV-1 e MERS (WU et al., 2021). Ou seja, o vírus apresenta a característica de ser mais contagioso, com taxas de circulação viral maiores, aumentando assim, as chances de mutações e surgimento de variantes mais transmissíveis, como a Delta e Omicron, além de redução na proteção imunológica (PARRISH et al., 2008; HARVEY et al., 2021; COSAR et al., 2022).

Outros processos genéticos podem influenciar na evolução e população viral, como a deriva gênica (*drift*) e a recombinação ou rearranjo genético (*shift*) (DUFFY; SHACKELTON; HOLMES, 2008), ambos característicos no vírus Influenza. O acúmulo dessas mudanças, especificamente em proteínas que são reconhecidas pelo sistema imunológico, pode ser denominado de *drift* e surge de forma gradual, como consequência do acúmulo de mutações pontuais (EL AMRI et al., 2020). Isso explica a necessidade de atualização anual da vacina contra FLU pelo mesmo subtipo viral circulante no ano anterior, por exemplo, a vacina anual de H1N1. Já o *shift* ocorre quando dois genomas virais, geralmente de hospedeiros diferentes (ave/humano; suíno/humano; ave/suíno) infecta uma célula simultaneamente e adquirem uma mistura de segmentos genéticos das duas espécies, durante a montagem do capsídeo (PÉREZ-LOSADA et al., 2015). Esses mecanismos podem auxiliar os vírus a realizar uma mudança de hospedeiro ou reemergirem em populações previamente infectadas, levando ao surgimento de novas ondas de doenças (MORSE, 1995).

Recombinações são mais frequentes nos vírus FLU, pois estes apresentam um espectro de hospedeiros amplo, onde a coinfeção por vírus provenientes de outra espécie de hospedeiro é possível, graças à similaridade entre receptores de suas células (STEEL; LOWEN, 2014).

Considerando a variabilidade genética como um processo natural e evolutivo dos vírus, são extremamente importantes pesquisas de vigilância epidemiológica para o monitoramento de circulação viral e variantes para o controle da disseminação, atualização de vacinas e detecção de cepas emergentes e reemergentes com potencial pandêmico.

2.1.2. Fatores do Hospedeiro

Embora as modificações genéticas contribuam para a evolução dos vírus, a dependência do hospedeiro para realização do ciclo replicativo, determinará quais variantes conseguirão estabelecer a infecção e garantir a propagação do vírus modificado. Dessa forma, as interações dos vírus aos receptores celulares, associado aos mecanismos de penetração/decapsidação, replicação do genoma e expressão gênica são etapas cruciais na infectividade e manutenção da transmissão na espécie hospedeira.

Como vimos anteriormente, os vírus Influenza apresentam ampla faixa de hospedeiros, podendo infectar diversos animais terrestres, aquáticos, domésticos ou selvagens (LEGUIA et al., 2023). Isso ocorre porque a glicoproteína hemaglutinina (HA) de Influenza liga-se à receptores contendo resíduos de ácido siálico (AS), presente no trato respiratório desses hospedeiros. Os vírus Influenza humano tem preferência à ligação do tipo α -2,6 (AS α -2,6), enquanto os de ave preferem o tipo α -2,3 (AS α -2,3), encontrados respectivamente em maior quantidade no epitélio respiratório superior e inferior humano (SHINYA et al., 2006). Entre os 16 subtipos de HA, apenas H1, H2 e H3 foram adaptados aos humanos, sendo associados às pandemias de 1918, 1957, 1968 e 2009, em decorrência de mutações específicas na HA, alterando a afinidade de AS α -2,3 para AS α -2,6 (ZHAO et al., 2013). Os suínos têm um papel importante nesta dinâmica de alterações de receptores, pois possuem ambos receptores em proporções semelhantes, permitindo a ocorrência de recombinação durante uma infecção simultânea com vírus de aves e vírus humanos (OLIVEIRA; IGUTI, 2010; FITZGERALD, 2009). Na gripe aviária causada por Influenza H5N1 altamente patogênico, observa-se, até o momento, poucos casos de infecções em humanos, cerca de 878 casos, com 458 óbitos, de janeiro de 2003 à julho de 2023 (OMS, 2023), devido à maior suscetibilidade e permissividade do vírus no epitélio respiratório inferior. Entretanto, o risco de mutações na HA de H5N1 não deve ser descartado, o que o tornaria mais adaptado

às infecções em humanos, permitindo assim a transmissão intraespécie, e consequentemente, um risco pandêmico.

O vírus SARS-CoV-2 também pode ser usado como exemplo de uma espécie viral que conseguiu estabelecer sua infecção no novo hospedeiro. O principal fator está relacionado à mutação D614G, que resultou na substituição do ácido aspártico (D) por glicina (G) na posição 614 da glicoproteína *spike* do vírus. A conformação gerada por D614G aumentou a afinidade de ligação e fusão aos receptores ACE2, resultando em maior carga viral e transmissibilidade de SARS-CoV-2 (TOSTA, 2021). À medida que o vírus continua a circular amplamente, a adaptação completa pode levar meses e até anos para ser concluída (PARRISH et al., 2008).

Por outro lado, um vírus de baixa adaptação em humanos é o Ebola (EV). Apesar dos surtos e epidemias associados ao vírus, a alta letalidade sugere a pouca efetividade no estabelecimento da infecção, manutenção do vírus na população humana e transmissão intraespécie. Especula-se que uma série de substituições na glicoproteína (GP) do envelope, incluindo a perda de locais conservados de N-glicosilação e nos domínios semelhantes à mucina, poderiam facilitar a adaptação humana (URBANOWICZ et al., 2016).

2.1.3. Fatores Ambientais

A emergência e reemergência viral são fortemente associadas aos fatores ambientais, pois influenciam direta ou indiretamente no contato entre as populações das espécies-reservatórios e a nova espécie ou hospedeiros intermediários, modulando o risco potencial de disseminação. Os fatores ambientais favorecem o transbordamento zoonótico e a participação de vetores artrópodes. Por exemplo, a perda de biodiversidade aumenta a taxa de transbordamento zoonótico. Acredita-se que uma alta biodiversidade é responsável por um fenômeno denominado de “efeito de diluição”, ou seja, uma diversidade elevada, em determinado ecossistema, diminui o contato frequente entre vírus, vetores e hospedeiros da mesma espécie. Isso significa que há uma “diluição” na prevalência de infecções, uma etapa importante no transbordamento zoonótico. Nesse contexto, a perda da biodiversidade causada principalmente pelo desflorestamento crescente influencia no efeito diluição de forma negativa, contribuindo para a emergência viral (KHALIL et al., 2016).

2.1.3.1. Transbordamento zoonótico

A emergência e reemergência viral está fortemente relacionada ao transbordamento zoonótico (JONES et al., 2008), que é quando uma infecção passa de animais, geralmente selvagens, para humanos (SHABBIR et al., 2021). Entretanto, essa passagem interespecie ocorre majoritariamente ao acaso, tornando o transbordamento zoonótico um evento relativamente raro, com a possibilidade de intervalos potencialmente longos entre cada ocorrência. Os resultados do transbordamento zoonótico variam desde a eliminação do patógeno de forma subclínica, até a morte do hospedeiro, ou ainda, da impossibilidade de transmissão intraespécie (PLOWRIGHT et al., 2017). O transbordamento geralmente envolve um “hospedeiro fonte”, responsável pela liberação do vírus, e um “hospedeiro recipiente”, que é a próxima espécie infectada pelo patógeno. Algumas infecções podem envolver ainda um “hospedeiro intermediário”, espécie que atua como ligação para a transferência do vírus entre as espécies, ou como local de recombinação, favorecendo a emergência de novas linhagens virais, ou como amplificador ao permitir a replicação do vírus, ampliando a escala para a infecção humana. Nesse contexto, ambos hospedeiros fonte e/ou intermediário podem tornar-se um reservatório natural (YE et al., 2020; ELLWANGER; CHIES, 2021).

É sugerido que os coronavírus pandêmicos originaram de reservatórios silvestres, como morcegos, transbordando para humanos a partir de hospedeiros intermediários, civetas (SARS-CoV-1) e pangolins (SARS-CoV-2). A hipótese de que pangolins (*Manis javanica*) seriam os hospedeiros intermediários foi inicialmente sustentada pela identificação do genoma em três destes animais, sendo altamente relacionado à SARS-CoV-2. Tal genoma também teria forte relação com o encontrado em morcegos (*Rhinolophus affinis*), com 96,2% de homologia. Dessa forma, a transmissão direta ao homem, a partir de morcegos, não foi descartada, sugerindo a exposição às fezes contaminadas no espaço em comum, como o mercado de frutos do mar de Huanan, China (LIU et al., 2020; RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2020; YE et al., 2020; PLATTO et al., 2021).

A presença de reservatórios na natureza dificulta a erradicação de doenças que dispõem de vacinas efetivas, a exemplo da vacina da raiva (RAV). A RAV é uma doença classificada como tropical e zoonótica negligenciada, de importância histórica e ainda está presente em todos os continentes, afetando mais de 150 países e responsável por cerca de 60.000 mortes humanas em todo o mundo a cada ano (OPAS, 2023b) Os cães são a fonte de infecção na maioria dos casos de RAV humana. Múltiplas variantes virais já foram

identificadas em mamíferos selvagens (guaxinins, gambás, raposas e morcegos), e a circulação em carnívoros selvagens conseqüentemente traz riscos aos cães e aos humanos (CARABALLO et al., 2021). A vacina é considerada eficiente no pré e pós-exposição ao vírus, porém apresentam um custo elevado e necessita de múltiplas doses para que a proteção seja efetiva (NG et al., 2022). Programas de controle da RAV incluem a vigilância e monitoramento epidemiológico, vacinação em massa de cães e educação em saúde sobre a guarda responsável de animais de estimação (OPAS, 2023b).

2.1.3.2. Transmissão por vetores artrópodes

Para alguns vírus, o transbordamento zoonótico é dependente de um vetor invertebrado, a exemplo dos arbovírus, ou vírus transmitidos por artrópodes. Os arbovírus apresentam grandes riscos de emergência devido à plasticidade do genoma viral (RNA) e o potencial de dispersão. Em contrapartida, eles apresentam taxa de evolução muito mais lenta em relação àquela apresentada por diversos outros vírus de RNA que são transmitidos de forma direta. Isso ocorre devido à necessidade da manutenção do ciclo de replicação em hospedeiros distintos (vertebrados e artrópodes invertebrados), limitando a evolução dos arbovírus, visto que a melhor adaptação em um dos hospedeiros pode ser desfavorável à sua replicação no outro (WEAVER; VASILAKIS, 2009).

Muitos arbovírus emergentes originaram-se de animais silvestres, que normalmente não apresentam sinais clínicos de infecção, mas tornam-se virêmicos e ajudam a manter o vírus na natureza, através da transmissão vertebrado-artrópode, mantendo um ciclo silvestre da infecção (JONES et al., 2008). Entretanto, se o humano invadir o habitat florestal, ou se os artrópodes florestais infectados se moverem para áreas próximas às habitações humanas, permitindo o contato artrópode infectado-humano, o transbordamento zoonótico pode ocorrer. A partir deste transbordamento inicial, se houver o contágio do vírus, através do humano infectado com espécies artrópodes urbanos, altamente antropofílicos, as infecções podem se espalhar rapidamente neste novo ambiente, estabelecendo-se então um ciclo de transmissão urbano (VALENTINE; MURDOCK; KELLY, 2019).

Dessa forma, em regiões onde há apenas ciclo urbano de uma infecção viral, os humanos são os únicos hospedeiros reservatórios e de amplificação dos vírus, sendo o controle da doença neste caso, dependente exclusivamente do controle do vetor (DOMINGO; PARRISH; HOLLAND, 2008). Diferentemente do ciclo silvestre, a presença de

hospedeiros reservatórios tem implicações importantes, especialmente nos episódios de reemergência da infecção.

No Brasil, os principais arbovírus são DENV, FA, CHIKV e ZIKV. Dentre estes, apenas a FA não ocorre na forma urbana desde 1942, devido à brigada sanitária imposta por Oswaldo Cruz, para o amplo controle do vetor, associado à vacinação em massa. A FA é originária da África, sendo introduzida na América durante o tráfico de escravos. A presença de vetores silvestres, hospedeiros suscetíveis e o clima local permitiram que o vírus se adaptasse ao continente (CHIPPAUX; CHIPPAUX, 2018). Atualmente, os vetores principais da FA no Brasil pertencem aos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* sp. que mantêm o ciclo viral na forma silvestre. A forma urbana da FA é encontrada apenas na África, sendo transmitida pela espécie *Aedes aegypti* (NWAIWU et al., 2021). *A. aegypti* é uma espécie bem adaptada aos habitats artificiais e naturais presentes em ambientes urbanos, representando um grande desafio para o desenvolvimento de estratégias de controle (WILKE et al., 2019). Nesse contexto, este vetor (*A. aegypti*) é o principal responsável pelas epidemias e endemias por DENV, ZIKV e CHIKV, consideradas doenças exclusivamente urbanas no Brasil.

Os fatores ambientais são intimamente influenciados pelos fatores antropológicos, que serão descritos a seguir.

2.1.4. Fatores Antropológicos

A emergência e reemergência viral está constantemente relacionada à fatores antropológicos como o crescimento populacional; práticas de agricultura; domesticação de animais silvestres; alterações ambientais, como construção de barragens e aquecimento global; grandes migrações; condições precárias e insalubres de moradias; conectividade social através da evolução dos meios de transportes; entre outros.

Recentemente, observou-se, através da COVID-19, como essa crescente mobilidade humana contribui para a emergência viral, dificultando a manutenção de um vírus em seu local de origem, especialmente se sua transmissão for através do sistema respiratório, envolvendo hospedeiros assintomáticos (FINDLATER; BOGOCH, 2018; HÂNCEAN; SLAVINEC; PERC, 2021).

Outro fator antrópico é a não vacinação, o que pode contribuir diretamente com a dificuldade do controle de uma doença emergente, como a COVID-19, e a possibilidade de reemergência de vírus previamente controlados por vacina. A não vacinação voluntária, isto

é aquela promovida por movimentos antivacina, pode ter tido um papel fundamental na reemergência do vírus do sarampo no Brasil (KATA, 2012; LEITE; BARRETO; SOUSA, 2015). Entretanto, a não vacinação também pode ser involuntária como ocorre em regiões afetadas pela falta de recursos em saúde preventiva, instabilidade econômica e conflitos geopolíticos, religiosos e culturais. Países que não possuem programas nacionais de vacinação contra poliovírus (PV), como a Síria, Afeganistão e Paquistão são afetados endemicamente por esse vírus, além de contribuírem para a reemergência viral em outras regiões devido a migrações, principalmente em sítios de refugiados, com condições precárias e alta densidade populacional (AKIL; AHMAD, 2016). Além da instabilidade geopolítica, extremismo e dificuldade de acesso a áreas remotas, outros desafios vêm sendo associados à vacinação contra o PV em alguns desses países, como mitos de que poderia tornar as crianças inférteis, ou ainda, que os países ocidentais estão implantando microchips na forma de vacina (SHABBIR et al., 2022). Apesar das dificuldades, há grande expectativa na erradicação da PV devido a estabilidade genética do vírus, os humanos serem os únicos hospedeiros naturais conhecidos e a circulação viral está controlada na maioria dos países do globo.

Diferenças culturais, como a prática de sexo sem proteção (SARKAR, 2008), abuso de drogas intravenosas (LIANG; GAO; GOULD, 2015) e higiene precária (SABA, 2020), fortemente determinados por culturas, crenças e condições socioeconômicas, são contribuintes para o surgimento e ressurgimento de vírus.

Como visto anteriormente, os fatores ambientais associados a ações antrópicas influenciam na dinâmica das arboviroses. No Brasil, um dos maiores desastres ambientais, ocorrido em 2015, foi a queda de uma barragem com rejeitos de minério de ferro na cidade de Mariana, em Minas Gerais, (PATAH, 2021). Pouco tempo depois (2016 – 2018), houve aumento nos casos de FA nas regiões endêmicas, próxima ao Rio Doce, afetado pelo rompimento da barragem, com posterior aparecimento de casos em áreas não endêmicas, possivelmente associados ao movimento de animais e vetores (SOUZA, 2021). O episódio mostra que a degradação ambiental é um componente importante na disseminação das doenças em caráter epidêmico. O desmatamento pode diminuir habitats de animais invertebrados, levando-os a terem contato mais frequentes com populações humanas (WALSH; MOLYNEUX; BIRLEY, 1993; GARCÍA-ROMERO et al., 2023).

Outro exemplo de transbordamento zoonótico, em decorrência de desmatamento para expansão agrícola, foi observado com o vírus Nipah. Morcegos na Malásia migraram em busca de alimento e estabeleceram-se em uma nova região onde havia produção de mangas

ao lado de criações de porcos. As frutas parcialmente comidas, caíam próximo aos porcos, que as comiam e assim, contaminavam-se com o vírus (PULLIAM et al., 2011). A intensificação da agricultura também pode contribuir diretamente na proliferação de roedores que atuam como reservatórios para os *Arenavírus* no Brasil. A frequência de interação entre esses vírus e os humanos é favorecida, aumentando as chances da transmissão da Febre Hemorrágica Brasileira (JESUS, 2018). Dessa forma, a expansão de práticas agrícolas, seja ela familiar ou latifundiária, também pode contribuir para o transbordamento zoonótico (JONES et al., 2013).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os fatores descritos, o Brasil reúne diversas condições - social, política, econômica, cultural, geográfica, climática e ecológica - para a emergência e reemergência viral. Dessa forma, investimentos em pesquisas, especialmente em novas tecnologias para o diagnóstico, os insumos, os fármacos e as vacinas, além do monitoramento e vigilância epidemiológica, capacitação profissional e ampliação dos serviços de saúde, são essenciais para o enfrentamento das doenças emergentes e reemergentes.

4. REFERÊNCIAS

- AKIL, L.; AHMAD, H. A. The recent outbreaks and reemergence of poliovirus in war and conflict-affected areas. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 49, p. 40–46, 2016.
- BERCHE, P. Life and death of smallpox. **La Presse Médicale**, v. 51, n. 3, p. 104117, 2022a.
- BERCHE, P. The enigma of the 1889 Russian flu pandemic: A coronavirus? **La Presse Médicale**, v. 51, n. 3, p. 104111, 2022b.
- CARABALLO, D. A.; et al. A Novel Terrestrial Rabies Virus Lineage Occurring in South America: Origin, Diversification, and Evidence of Contact between Wild and Domestic Cycles. **Viruses**, v. 13, n. 12, p. 2484, 2021.
- CARRASCO-HERNANDEZ, R.; et al. Are RNA Viruses Candidate Agents for the Next Global Pandemic? A Review. **ILAR Journal**, v. 58, n. 3, p. 343–358, 2017.
- CHIPPAUX, J.-P.; CHIPPAUX, A. Yellow fever in Africa and the Americas: a historical and epidemiological perspective. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 24, n. 1, p. 20, 2018.

- CIOTTI, M.; et al. The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, n. 6, p. 365–388, 2020.
- COHEN, J. Monkeypox outbreak questions intensify as cases soar. **Science**, v. 376, n. 6596, p. 902–903, 2022.
- COSAR, B.; et al. SARS-CoV-2 mutations and their viral variants. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 63, p. 10–22, 2022.
- DA COSTA, L. M. C.; MERCHAN-HAMANN, E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 1, p. 15–15, 2016.
- DOMINGO, E.; PARRISH, C. R.; HOLLAND, J. J. **Origin and evolution of viruses**. Elsevier, 2008.
- DUFFY, S.; SHACKELTON, L. A.; HOLMES, E. C. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. **Nature Reviews Genetics**, v. 9, n. 4, p. 267–276, 2008.
- EL AMRI, H.; et al. Emergence and reemergence of viral zoonotic diseases: concepts and factors of emerging and reemerging globalization of health threats. Em: **Emerging and reemerging viral pathogens**. Elsevier, 2020.
- ELLWANGER, J. H.; CHIES, J. A. B. Zoonotic spillover: Understanding basic aspects for better prevention. **Genetics and Molecular Biology**, v. 44, p. e20200355, 2021.
- FAUCI, A. S. Infectious diseases: considerations for the 21st century. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 32, n. 5, p. 675–685, 2001.
- FERREIRA, J. M. S.; et al. Vaccinia virus: shedding and horizontal transmission in a murine model. **Journal of General Virology**, v. 89, n. 12, p. 2986–2991, 2008.
- FINDLATER, A.; BOGOCH, I. I. Human Mobility and the Global Spread of Infectious Diseases: A Focus on Air Travel. **Trends in Parasitology**, v. 34, n. 9, p. 772–783, 2018.
- FITZGERALD, D. A. Human swine influenza A [H1N1]: Practical advice for clinicians early in the pandemic. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 10, n. 3, p. 154–158, 2009.
- GARCÍA-ROMERO, C. et al. Arboviruses in Mammals in the Neotropics: A Systematic Review to Strengthen Epidemiological Monitoring Strategies and Conservation Medicine. **Viruses**, v. 15, n. 2, p. 417, 2023.
- HAKIM, M. S.; WIDYANINGSIH, S. A. The recent re-emergence of human monkeypox: Would it become endemic beyond Africa? **Journal of Infection and Public Health**, v. 16, n. 3, p. 332–340, 2023.
- HÂNCEAN, M.-G.; SLAVINEC, M.; PERC, M. The impact of human mobility networks on the global spread of COVID-19. **Journal of Complex Networks**, v. 8, n. 6, p. cnaa041, 2021.
- HARVEY, W. T.; et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 7, p. 409–424, 2021.
- HONIGSBAUM, M. Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics. **The Lancet**, v. 395, n. 10240, p. 1824–1826, 2020.

- HORWITZ, A. Some personal reflections on the clinical aspects of smallpox. **South African Medical Journal**, v. 42, n. 45, p. 1244–1245, 1968.
- JESUS, J. F. DE. **Arenavirus no Brasil: eco-epidemiologia e os aspectos de sua ocorrência no processo de expansão da agricultura familiar**. (Tese) Doutorado em Ciências - Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2018.
- JOHNSON, N. P.; MUELLER, J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920" Spanish" influenza pandemic. **Bulletin of the History of Medicine**, v. 76, p. 105–115, 2002.
- JONES, B. A.; et al. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 21, p. 8399–8404, 2013.
- JONES, K. E.; et al. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 990–993, 2008.
- KATA, A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm—An overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. **Vaccine**, v. 30, n. 25, p. 3778–3789, 2012.
- KIRTANE, A. R.; et al. Nanotechnology approaches for global infectious diseases. **Nature Nanotechnology**, v. 16, n. 4, p. 369–384, 2021.
- KOZLOV, M. Monkeypox outbreaks: 4 key questions researchers have. **Nature**, v. 606, n. 7913, p. 238–239, 2022.
- LEGUIA, M.; et al. Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in marine mammals and seabirds in Peru. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 5489, 2023.
- LEITE, R. D.; BARRETO, J. L. T. M. S.; SOUSA, A. Q. Measles Reemergence in Ceará, Northeast Brazil, 15 Years after Elimination. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 9, p. 1681–1683, 2015.
- LIANG, G.; GAO, X.; GOULD, E. A. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. **Emerging microbes & infections**, v. 4, n. 1, p. 1–5, 2015.
- LITTMAN, R. J.; LITTMAN, M. L. Galen and the Antonine plague. **The American Journal of Philology**, v. 94, n. 3, p. 243–255, 1973.
- LIU, Q.; JIN, X.; CHENG, J.; ZHOU, H.; ZHANG, Y.; DAI, Y. Advances in the application of molecular diagnostic techniques for the detection of infectious disease pathogens (Review). **Molecular Medicine Reports**, v.27, n.5, p. 104, 2023.
- LIU, Y.; et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **Journal of travel medicine**, v. 27, n. 2, 2020.
- LUM, F.-M.; et al. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. **Nature Reviews Immunology**, v. 22, n. 10, p. 597–613, 2022.
- LYNCH, M.; et al. Genetic drift, selection and the evolution of the mutation rate. **Nature Reviews Genetics**, v. 17, n. 11, p. 704–714, 2016.

MICHAELIS, M.; DOERR, H. W.; CINATL, J. Novel swine-origin influenza A virus in humans: another pandemic knocking at the door. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 198, n. 3, p. 175–183, 2009.

MORENS, D. M.; FOLKERS, G. K.; FAUCI, A. S. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. **Nature**, v. 430, n. 6996, p. 242–249, 2004.

MORSE, S. S. Factors in the emergence of infectious diseases. **Emerging Infectious Diseases**, v. 1, n. 1, p. 7–15, 1995.

NG, W. M.; et al. Structure of trimeric pre-fusion rabies virus glycoprotein in complex with two protective antibodies. **Cell Host & Microbe**, v. 30, n. 9, p. 1219-1230, 2022.

NWAIWU, A. U.; et al. The incidence and mortality of yellow fever in Africa: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1089, 2021.

OLIVEIRA, N. A. S.; IGUTI, A. M. O vírus Influenza H1N1 e os trabalhadores da suinocultura: uma revisão. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 35, n. 122, p. 353–361, 2010.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Avian Influenza Weekly Update Number 914**. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20230922.pdf?sfvrsn=5f006f99_120#:~:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25>. Acesso em 16/10/2023.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Global situation and trends in HIV. **The Global Health Observatory**. Disponível em <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#:~:text=Since%20the%20beginning%20of%20the,at%20the%20end%20of%202022.>>>. Acesso em 16/10/2023.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Multi-country outbreak of mpox. **External Situation Report 26**, 2023.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Mpox: Organização Mundial da Saúde declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional**. Disponível em <<https://www.paho.org/pt/noticias/11-5-2023-mpox-organizacao-mundial-da-saude-declara-fim-da-emergencia-saude-publica>>. Acesso em 16/10/2023.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **World Rabies Day**. Disponível em <[https://www.paho.org/en/world-rabies-day#:~:text=World%20Rabies%20Day%20\(WRD\)%20is,the%20first%20anti%2Drabies%20vaccine.>](https://www.paho.org/en/world-rabies-day#:~:text=World%20Rabies%20Day%20(WRD)%20is,the%20first%20anti%2Drabies%20vaccine.>)> Acesso em 16/10/2023.

PARRISH, C. R.; et al. Cross-Species Virus Transmission and the Emergence of New Epidemic Diseases. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 72, n. 3, p. 457–470, 2008.

PATAH, L. A. **The Influence of Mariana Dam Disaster on the Occurrence of Vector-Borne Viral Infections Transmitted by Aedes aegypti in the Doce River Basin Region**. (Tese) Mestrado em Artes Liberais em Estudos de Extensão - Harvard University, 2021.

PECK, K. M.; LAURING, A. S. Complexities of viral mutation rates. **Journal of virology**, v. 92, n. 14, p. e01031--17, 2018.

- PÉREZ-LOSADA, M.; et al. Recombination in viruses: mechanisms, methods of study, and evolutionary consequences. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 30, p. 296–307, 2015.
- PIRET, J.; BOIVIN, G. Pandemics Throughout History. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 2021.
- PLATTO, S.; et al. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 538, p. 14–23, 2021.
- PLOWRIGHT, R. K.; et al. Pathways to zoonotic spillover. **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 8, p. 502–510, 2017.
- PULLIAM, J. R. C. et al. Agricultural intensification, priming for persistence and the emergence of Nipah virus: a lethal bat-borne zoonosis. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 9, n. 66, p. 89–101, 2011.
- REYNOLDS, M. G. et al. Understanding orthopoxvirus host range and evolution: from the enigmatic to the usual suspects. **Current Opinion in Virology**, Emerging viruses: intraspecies transmission • *Viral Immunology*. v. 28, p. 108–115, 2018.
- RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. et al. Genomic Epidemiology and its importance in the study of the COVID-19 pandemic. **genomics**, v. 1, n. 3, p. 139–42, 2020.
- SABA, C. K. S. COVID-19: **Implications for Food, Water, Hygiene, Sanitation, and Environmental Safety in Africa: A Case Study in Ghana**. Preprints, 2020
- SANJUÁN, R.; DOMINGO-CALAP, P. Mechanisms of viral mutation. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, n. 23, p. 4433–4448, 2016.
- SARKAR, N. Barriers to condom use. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 13, n. 2, p. 114–122, 2008.
- SCHATZMAYR, H. G. Viroses emergentes e reemergentes. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. S209–S213, 2001.
- SHABBIR, H.; et al. Poliomyelitis in Pakistan: Challenges to polio eradication and future prospects. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 80, p. 104274, 1 ago. 2022.
- SHABBIR, M. Z.; et al. Genomic characterization of velogenic avian orthoavulavirus 1 isolates from poultry workers: Implications to emergence and its zoonotic potential towards public health. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 14, n. 2, p. 64, fev. 2021.
- SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**., v. 1, n. 1, p. a006841, 2011.
- SHINYA, K. et al. Influenza virus receptors in the human airway. **Nature**, v. 440, n. 7083, p. 435–436, 2006.
- SMITH, K. A. Smallpox: can we still learn from the journey to eradication? **The Indian Journal of Medical Research**, v. 137, n. 5, p. 895–899, 2013.
- SOUZA, C. S. **Entre múltiplos discursos e enquadramentos: os quadros de sentidos sobre as mulheres atingidas pela barragem de Fundação em Minas Gerais**. (Dissertação) Mestrado em Ciências - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, 2021.

SOUZA, L. C.; et al. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século / SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: a narrative review of the main Coronaviruses of the century. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419–1439, 2021.

STEEL, J.; LOWEN, A. C. Influenza A virus reassortment. **Influenza Pathogenesis and Control**, v. 1, p. 377–401, 2014.

THÈVES, C.; CRUBÉZY, E.; BIAGINI, P. **History of Smallpox and Its Spread in Human Populations**. In: DRANCOURT, M.; RAOULT, D. (Eds.). *Paleomicrobiology of Humans*. Washington, DC, USA: ASM Press, 2016.

TOSTA, E. The adaptation of SARS-CoV-2 to humans. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 116, p. e210127, 2021.

TSOUCALAS, G.; KOUSOULIS, A.; SGANTZOS, M. The 1918 Spanish Flu Pandemic, the origins of the H1N1-virus strain, a glance in history. **European Journal of Clinical and Biomedical Sciences**, v. 2, n. 4, p. 23–28, 2016.

UNAIDS. O caminho que põe fim à AIDS. **Relatório Global do UNAIDS**. Disponível em: <https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2023/07/JC3082_GAU2023-ExecSumm_v2_embargoed_PT_VF_Revisada-EA.pdf> Acesso em: 16/10/2023

URBANOWICZ, R. A.; et al. Human Adaptation of Ebola Virus during the West African Outbreak. **Cell**, v. 167, n. 4, p. 1079- 1087.e5, 2016.

VALENTINE, M. J.; MURDOCK, C. C.; KELLY, P. J. Sylvatic cycles of arboviruses in non-human primates. **Parasites & vectors**, v. 12, n. 1, p. 1–18, 2019.

WALSH, J. F.; MOLYNEUX, D. H.; BIRLEY, M. H. Deforestation: effects on vector-borne disease. **Parasitology**, v. 106, n. S1, p. S55–S75, 1993.

WEAVER, S. C.; VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: Contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 4, p. 523–540, 2009.

WILKE, A. B.; et al. Urbanization creates diverse aquatic habitats for immature mosquitoes in urban areas. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 15335, 2019.

WU, Z.; et al. The unique features of SARS-CoV-2 transmission: Comparison with SARS-CoV, MERS-CoV and 2009 H1N1 pandemic influenza virus. **Reviews in medical virology**, v. 31, n. 2, p. e2171, 2021.

YE, Z.-W.; et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1686–1697, 2020.

ZHAO, H.; et al. Receptor binding and transmission studies of H5N1 influenza virus in mammals. **Emerging microbes & infections**, v. 2, n. 1, p. 1–5, 2013.

MENINGITE BACTERIANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Catherine de Farias Sussuarana¹ e Leonardo Augusto Kohara Melchior¹

1. Universidade Federal do Acre (UFAC), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Rio Branco, Acre, Brasil

RESUMO

A meningite é uma inflamação grave das membranas que protegem o Sistema Nervoso Central (SNC), composto pelo encéfalo e medula espinhal. Ela pode resultar de agentes infecciosos ou não, e varia em sintomas conforme o agente e o hospedeiro. Sua complexidade e ausência de padrão a tornam um desafio global em saúde pública. A forma bacteriana é mais grave, levando a danos auditivos, comprometimento cognitivo e distúrbios neurológicos, e requer diagnóstico e tratamento precoces para evitar complicações. Esta revisão de literatura tem como objetivo compreender as evidências atuais sobre meningite bacteriana, abordando agentes etiológicos, diagnóstico, tratamento e prevenção. Dessa forma, neste estudo, realizou-se uma revisão de literatura, não sistemática, sobre a doença, utilizando bases de dados como Web of Science, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde. Os termos de pesquisa abrangeram diferentes aspectos da meningite, incluindo etiologia, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção, bem como os tipos específicos de meningite bacteriana e agentes causadores, haja vista sua relevância clínica. Os fatores que influenciam epidemias de meningite bacteriana ainda são pouco compreendidos e necessitam de maiores estudos.

Palavras-chave: Meningite por *Listeria*, *Neisseria meningitidis* e Infecções Pneumocócicas.

ABSTRACT

Meningitis is a serious inflammation of the membranes that protect the Central Nervous System (CNS), which is composed of the brain and spinal cord. It can result from infectious or non-infectious agents and varies in symptoms depending on the agent and the host. Its complexity and lack of a consistent pattern make it a global challenge in public health. The bacterial form is more severe, leading to hearing damage, cognitive impairment, and neurological disorders, and requires early diagnosis and treatment to avoid complications. This literature review aims to comprehend the current evidence on bacterial meningitis, addressing etiological agents, diagnosis, treatment, and prevention. Thus, in this study, a nonsystematic literature review was conducted on the disease, using databases such as Web of Science, PubMed, and the Virtual Health Library. The search terms encompassed different aspects of meningitis, including etiology, symptoms, diagnosis, treatment, and prevention, as well as specific types of bacterial meningitis and causative agents, given their clinical relevance. The factors influencing bacterial meningitis epidemics are still poorly understood and require further study.

Keywords: Meningitis *Listeria*, *Neisseria meningitidis* and Pneumococcal Infections.

1. INTRODUÇÃO

A meningite decorre da inflamação grave das membranas que revestem e protegem o Sistema Nervoso Central (SNC), constituído pelo encéfalo e medula espinhal (MERCER, 2021), apresentando etiologias infecciosas e não infecciosas (SOUZA et al., 2021). A apresentação clínica da meningite varia de acordo com o agente patogênico e características do hospedeiro (THAKUR et al., 2018). A complexidade e gravidade da meningite, juntamente com a falta de um padrão específico, a tornam um problema global de saúde pública (AGUIAR et al., 2022).

No Brasil, a meningite é uma doença de notificação obrigatória, registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por profissionais de saúde. A coleta de dados epidemiológicos e perfil de risco é essencial para monitorar a doença, identificar surtos e implementar medidas de prevenção, controle, tratamento e gestão local (PEREIRA et al., 2023). O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para prevenir complicações e promover a recuperação (SILVA; RODRIGUES et al., 2020).

A meningite bacteriana se sobressai em comparação com suas variantes virais e fúngicas devido sua gravidade (THAKUR et al., 2018). São comuns as complicações como danos permanentes ao sistema auditivo, comprometimento cognitivo e distúrbios neurológicos (“MANUAL MSD”, 2022). Além disto, o risco de sepse, aumenta a gravidade associado à infecção. Para evitar lesões cerebrais irreversíveis e complicações fatais, é recomendada a intervenção imediata (“MANUAL MSD”, 2022).

Desta forma, considerando a relevância da meningite bacteriana para a saúde pública, realizou-se uma revisão da literatura, investigando seus principais agentes etiológicos, métodos de diagnóstico, opções de tratamento e estratégias de prevenção. Objetivou-se neste capítulo identificar o panorama atual das evidências científicas sobre a meningite bacteriana.

2. REVISÃO DE LITERATURA

No presente estudo, realizou-se uma revisão de literatura, não sistemática, sobre meningite bacteriana nas seguintes bases de dados: Web of Science, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde. Os artigos foram selecionados levando em consideração a qualidade da fonte, o ano da publicação e, por fim, o objetivo do estudo.

Para selecionar os estudos científicos, procurou-se pelos termos: meningitis ou bacterial meningitis adicionados a: etiology, symptoms, diagnosis, treatment e prevention e, também, procurou-se isoladamente por *Haemophilus meningitis*, *Pneumococcal meningitis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*. Informa-se que estes termos poderiam ser encontrados em qualquer parte do artigo.

Os critérios de inclusão foram: estudos publicados entre 2018 e 2023, em revistas científicas revisadas por pares, que investigassem a etiologia, diagnóstico, tratamento, e/ou prevenção da meningite, independente de sexo, faixa etária ou região geográfica.

Os critérios de exclusão foram: estudos indisponíveis na íntegra externos ao domínio universitário, que não possuíssem informações suficientes para avaliação adequada, que apresentassem relatórios duplicados ou sobreposição significativa de dados com outros estudos já incluídos na revisão, com desenhos metodológicos fracos, que não possuíssem relevância clínica ou não contribuíssem significativamente para o objetivo da revisão.

2.1. ETIOLOGIA DA MENINGITE E SUAS APRESENTAÇÕES

A meningite pode ser causada por vírus, bactérias, fungos, parasitas, protozoários e até mesmo medicamentos (AGUIAR et al., 2022). Embora todas tenham relevância para a saúde pública, o objeto de estudo neste trabalho são as de origem bacteriana.

Sabe-se que os primeiros registros da meningite no Brasil apresentaram-se em 1906, onde a doença permaneceu endêmica até 1945, prolongando-se até 1951 (MANTESE et al., 2002). Por sua vez, a primeira identificação específica de um agente etiológico da meningite ocorreu em 1949, por cultura de tecidos, e em 1968, mediante PCR (PEREIRA et al., 2023).

Apesar da causa predominante de meningite ser viral, todavia, a forma bacteriana é responsável por um número significativo de mortes, atingindo 18,2% dos casos, em comparação com 3,4% das meningites virais, principalmente em crianças de países menos favorecidos financeiramente (DIAS et al., 2017). Sob essa égide, o diagnóstico diferencial da meningite é relevante tanto para fins terapêuticos como epidemiológicos (PEREIRA et al., 2023).

Em suma, de acordo com estudos epidemiológicos, os patógenos bacterianos *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Listeria*

monocytogenes são os principais responsáveis pela meningite, especialmente em adultos (SUNWOO et al., 2021).

As diversas apresentações da meningite são: Meningococemia, meningite meningocócica, meningite meningocócica com meningococemia, meningite bacteriana, meningite tuberculosa, meningite pode ser causada por diferentes bactérias, meningite não especificada, meningite asséptica, meningite viral, meningite por hemófilo, e meningite pneumocócica.

2.2. A MENINGITE BACTERIANA

A meningite bacteriana (MB) é uma infecção grave que afeta as membranas protetoras do cérebro e da medula espinhal, sendo causada por bactérias (HASBUN, 2022). É considerada uma emergência médica devido à sua gravidade e representa um desafio global para a saúde pública.

Uma ampla variedade de bactérias pode causar meningite, com prevalência relacionada a fatores como idade, condições de saúde, fontes de infecção e ambiente (MS, 2017). Esses patógenos bacterianos atravessam diferentes barreiras para chegar ao cérebro, como: microvasos cerebrais, conhecidos como barreira hematoencefálica (BHE); barreira hematomeníngea (BMB); e barreira sangue-líquido cefalorraquidiano (LCR) localizada nos plexos coróides (PC) (TRAVIER et al., 2021).

Embora menos comum do que a forma viral, a MB causa um número significativo de mortes, especialmente em crianças de países com recursos limitados (AGUIAR et al., 2022). Antes da era dos antibióticos, a taxa de letalidade era quase 100%, com muitos sobreviventes apresentando sequelas neurológicas graves (MANTESE et al., 2002). Embora tenha havido melhorias, ainda há muitas crianças que não resistem à doença e as sequelas neurológicas afetam uma parcela dos sobreviventes, geralmente devido a diagnóstico e tratamento tardios.

A MB apresenta uma incidência variada, com taxas mais baixas em países de renda elevada (cerca de 0,9 por 100.000 indivíduos por ano) e taxas mais altas em países de renda baixa (até 80 por 100.000 indivíduos por ano) (PELTOLA et al., 2021). Nos países de baixa renda, a MB é especialmente preocupante, com uma taxa de mortalidade de até 54% (HASBUN, 2022). Essa condição continua a ser uma das principais causas de morte em crianças menores de 5 anos, levando aproximadamente 150.000 vidas anualmente (WORINGER et al., 2022). A incidência e os eventos adversos da MB são mais prevalentes

na África e América Latina, particularmente no cinturão africano de meningite, onde a taxa de mortalidade supera 10% (WORINGER et al., 2022).

O Cinturão Africano de Meningite é uma região que abrange vários países, estendendo-se desde o Senegal, na costa oeste da África, até a Etiópia, na costa leste (PELTOLA et al., 2021). É chamado assim devido à alta incidência de meningite meningocócica, causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (PELTOLA et al., 2021). As condições climáticas, como a poeira do deserto e as mudanças sazonais, além de fatores socioeconômicos, contribuem para a propagação da meningite nessa área (PELTOLA et al., 2021).

Por conseguinte, o risco de contágio oriundo da MB aumenta em situações de aglomeração, como grandes encontros, campos de refugiados, residências superlotadas, instituições educacionais, complexos militares e alguns locais de trabalho (WHO, 2023). Ademais, imunodeficiências, como aquelas causadas pelo HIV ou deficiência de complemento, imunossupressão e exposição ativa ou passiva ao tabagismo, também podem aumentar o risco de diferentes tipos de meningite (WHO, 2023).

Não obstante, os fatores que influenciam epidemias de MB ainda são pouco compreendidos (WORINGER et al., 2022). No entanto, sabe-se que essas epidemias estão relacionadas à hiperendemicidade sazonal de meningococos e pneumococos, influenciada por fatores climáticos e ambientais (WORINGER et al., 2022). Na maioria dos episódios de MB, constata-se que as bactérias migraram do sangue para o sistema nervoso central (SNC) durante a bacteremia (GIL et al., 2023). Todavia, também pode ocorrer infecção direta do SNC por meio da placa cribiforme (estrutura no osso etmoide, localizada entre as cavidades nasais e o cérebro) ou como resultado de trauma, cirurgia ou disseminação de infecções locais na região da cabeça e pescoço (GIL et al., 2023).

Apesar da MB poder afetar pessoas de todas as idades, as crianças são mais suscetíveis, especialmente os recém-nascidos que são mais vulneráveis aos estreptococos do grupo B, e as crianças pequenas, vulneráveis aos meningococos, pneumococos e *Haemophilus influenzae* (WHO, 2023). Jovens adolescentes e adultos estão especialmente expostos à doença meningocócica, enquanto os idosos correm maior risco de contrair a doença pneumocócica (WHO, 2023).

Convém destacar que, no Brasil, a meningite faz parte da Relação Nacional de Doenças de Notificação Obrigatória, incumbindo aos especialistas que atuam nos setores de saúde (públicos e privados) notificar qualquer suspeita às autoridades locais, conforme estabelecido no Decreto nº 5, de 21 de fevereiro de 2006. Logo, essas autoridades devem

realizar prontamente a investigação epidemiológica e avaliar a necessidade de adotar medidas de controle apropriadas (MORAES et al., 2022).

2.3. PRINCIPAIS BACTÉRIAS ASSOCIADAS

Os principais agentes bacterianos que causam meningite são (MS, 2017):

Neisseria meningitidis (meningococo), tem como habitat temporário a parte de trás do nariz e garganta (LOUGHRAN et al, 2019). No Brasil, a *N. meningitidis* (Figura 1) é a principal causa de meningite bacteriana e pode se tornar invasiva, atravessando o tecido que reveste a nasofaringe e entrando na corrente sanguínea, onde se multiplica rapidamente, causando a Doença Meningocócica Invasiva (DMI) (LOUGHRAN et al, 2019).

Streptococcus pneumoniae (pneumococo), apresenta forma esférica (cocos), encontrada em pares, alfa-hemolítico e não agrupável (MARQUART, 2021). A adesão do *S. pneumoniae* (Figura 2) às células epiteliais nasofaríngeas é crucial para a patogênese (MARQUART, 2021). A transmissão ocorre por contato próximo e aerossóis, sendo a colonização um pré-requisito para a doença, embora muitos colonizados não apresentem sintomas (MARQUART, 2021).

Haemophilus influenzae (Figura 3), é um cocobacilo gram-negativo e reside no sistema respiratório superior humano (BEECHAR et al., 2020). Existem diversos sorotipos de *H. influenzae*, especificados com base em diferenças antigênicas de sua cápsula polissacarídica, sendo que o mais comum é o tipo b (Hib) (BEECHAR et al., 2020).

Destaca-se, ainda, outras bactérias podem ser responsáveis pela meningite: (MS, 2017).

Mycobacterium tuberculosis (Figura 4), é o agente causador da tuberculose (TB), responsável por ser a principal causa de mortes por doença infecciosa, doença transmissível e resistência a medicamentos (EHRT et al., 2018). No corpo humano, ele reside principalmente dentro e entre as células do sistema imunológico, capazes de conter ou erradicar outras bactérias (EHRT et al., 2018).

Streptococcus do grupo B (Streptococcus agalactiae), foi inicialmente distinguido de outros estreptococos por Rebecca Lancefield na década de 1930, após ser isolado de leite e vacas com inflamação mamária bovina (RAABE et al., 2019). Historicamente, o *Streptococcus agalactiae* (Figura 5) foi classificado em nove sorotipos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII) com base em sua cápsula polissacarídica. Um décimo sorotipo (IX) foi descrito em

2007 (RAABE et al., 2019). Os sorotipos dominantes variam regionalmente e diferem entre isolados invasivos e colonizadores (RAABE et al., 2019).

Neste caso, a meningite é uma forma grave da doença invasiva causada pelo *S. agalactiae* (RAABE et al., 2019). Apesar de pouco frequente em adultos, é uma manifestação comum da infecção tardia por *S. agalactiae* em recém-nascidos (RAABE et al., 2019). Bebês que superam a fase aguda da meningite por *S. agalactiae* podem apresentar sequelas cognitivas ou neurológicas significativas; entre 32% e 44% dos bebês que sobreviveram à meningite por *S. agalactiae* apresentam comprometimento do neurodesenvolvimento, sendo que em até 19% dos bebês sobreviventes ocorrem graves comprometimentos (RAABE et al., 2019).

Listeria monocytogenes (Figura 6), é uma bactéria patogênica gram-positiva encontrada no solo ou na água. A infecção por essa bactéria pode ocorrer após a ingestão de alimentos contaminados (SCHLECH, 2019). A *L. monocytogenes* pode causar várias síndromes clínicas, principalmente meningite, sepse e rombencefalite, especialmente em hospedeiros com imunidade comprometida (SCHLECH, 2019).

A infecção neonatal pode ocorrer por corioamnionite materna (infecção que ocorre na membrana amniótica e no líquido amniótico durante a gravidez) ou por passagem pelo canal de parto colonizado com *Listeria* do trato gastrointestinal (meningite tardia) (SCHLECH, 2019). O tratamento da listeriose geralmente envolve a combinação de ampicilina e um aminoglicosídeo (SCHLECH, 2019).

Staphylococcus aureus (Figura 7) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade devido a agentes infecciosos em todo o mundo (CHEUNG et al., 2021). É um dos principais agentes causadores de pneumonia e outras infecções do trato respiratório, sítio cirúrgico, articulações protéticas e infecções cardiovasculares, bem como bacteremia hospitalar (CHEUNG et al., 2021).

A bacteremia por *S. aureus* tem sido associada a um número maior de mortes do que a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), tuberculose e hepatites virais combinadas (CHEUNG et al., 2021). Outras infecções por *S. aureus*, como furúnculos, abscessos e infecções de feridas moderadamente graves, geralmente não são fatais, mas podem causar significativa morbidade e dor (CHEUNG et al., 2021). Além disso, o *S. aureus* também está associado ao desenvolvimento de dermatite atópica (CHEUNG et al., 2021).

Pseudomonas aeruginosa (Figura 8), é uma bactéria gram-negativa amplamente distribuída que causa infecções hospitalares e infecções graves em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes pós-operatórios, com câncer, queimaduras graves ou

HIV (THI et al., 2020). Em 2017, a *P. aeruginosa* foi identificada como uma das bactérias mais perigosas e classificada como patógeno prioritário para o desenvolvimento de novos antibióticos pela Organização Mundial da Saúde (THI et al., 2020). Antibióticos comumente utilizados frequentemente mostram eficácia limitada devido à resistência intrínseca e adaptabilidade da *P. aeruginosa*, resultando em maior mortalidade (THI et al., 2020).

Klebsiella pneumoniae (Figura 9), é uma bactéria gram-negativa encontrada na mucosa animal ou em ambientes como água e solo (WANG et al., 2020). Nos humanos, a *K. pneumoniae* está presente no trato gastrointestinal e ocasionalmente na nasofaringe, podendo entrar na corrente sanguínea e outros tecidos, causando infecção (WANG et al., 2020).

Enterobacter spp. (Figura 10), é uma categoria de bactérias pertence ao grupo ESKAPE (espécies de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter*), reconhecido como a principal fonte de infecções hospitalares resistentes, abrigando importantes patógenos bacterianos resistentes (DAVIN-REGLI et al., 2019).

Atualmente, o gênero *Enterobacter* compreende 22 espécies: *E. aerogenes*, *E. amnigenus*, *E. arachidis*, *E. asburiae*, *E. carcinogenus*, *E. cloacae*, *E. cowanii*, *E. dissolvans*, *E. gergoviae*, *E. helveticus*, *E. hormaechei*, *E. kobei*, *E. ludwigii*, *E. mori*, *E. nimipressuralis*, *E. oryzae*, *E. pulveris*, *E. pyrinus*, *E. radicincitans*, *E. soli*, *E. taylorae* e *E. turicensis*. Dentre essas espécies, sete são agrupadas no complexo *Enterobacter cloacae*: *E. cloacae*, *E. asburiae*, *E. hormaechei*, *E. kobei*, *E. ludwigii*, *E. mori* e *E. nimipressuralis* (DAVIN-REGLI et al., 2019). Essa classificação baseia-se em características fenotípicas e, principalmente, genotípicas (DAVIN-REGLI et al., 2019). Essas espécies são encontradas no ambiente e podem ser patógenos oportunistas em plantas, animais e humanos (DAVIN-REGLI et al., 2019).

Salmonella spp. (Figura 11), foi descoberta inicialmente em 1884 pelo pesquisador bacteriologista D. E. Salmon, isolando-a do intestino de suínos (POPA et al., 2021). A nomenclatura das salmonelas é complexa, com diversas classificações utilizadas (POPA et al., 2021). Baseada em características bioquímicas, a classificação de Kauffman-White, que considera os antígenos O e H, subdividiu o gênero *Salmonella* em mais de 2.500 espécies (POPA et al., 2021).

Atualmente, a taxonomia de *Salmonella* inclui as espécies *enterica* e *bongori* (POPA et al., 2021). A espécie *enterica* possui seis subespécies (*enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* e *indica*) subdivididas em sorogrupos e sorovares, com base em suas

características antigênicas (POPA et al., 2021). O intestino humano e animal é o principal reservatório da *Salmonella*, embora também seja encontrada em répteis e insetos (POPA et al., 2021).

Proteus spp. (Figura 12), são bactérias gram-negativas da família *Enterobacteriaceae* e caracterizam-se por serem frequentes comensais da microbiota gastrointestinal (HAMILTON et al., 2018). O gênero *Proteus*, composto por *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri*, *P. hauseri*, *P. terrae* e *P. cibarius*, juntamente com as genomoespécies, é predominantemente encontrado em amostras clínicas humanas, com exceção de *P. cibarius* e *P. terrae* (HAMILTON et al., 2018).

Escherichia coli (Figura 13), é uma espécie bacteriana da família *Enterobacteriaceae*, foi inicialmente descoberta por Theodor Escherich em 1885, sendo frequentemente encontrada nas fezes de recém-nascidos (PAKBIN et al., 2021). Embora coexista em harmonia com os seres humanos, em certas circunstâncias, pode causar doenças em indivíduos com imunidade comprometida ou danos gastrointestinais (PAKBIN et al., 2021).

Diante do exposto, concebe-se que as bactérias gram-negativas, assim como as gram-positivas, podem atuar como agentes desencadeadores de meningite e que os agentes causadores variam de acordo com a faixa etária (MS, 2017). Por exemplo, *Streptococcus sp*, *Streptococcus agalactiae* e *E. coli* são mais comuns em recém-nascidos. Já *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* são prevalentes em crianças de 3 a 10 anos (BATISTA et al., 2022).

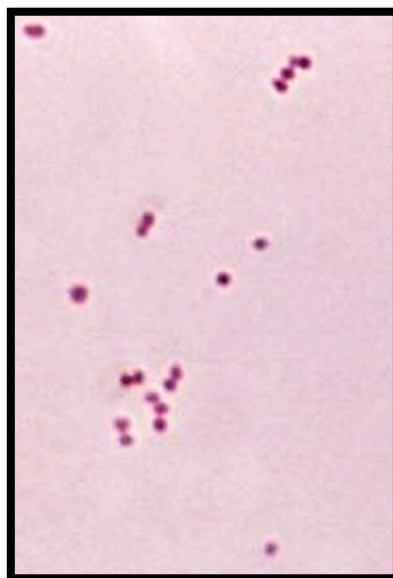


Figura 1. Fotomicrografia da *Neisseria meningitidis*.

Fonte: Dr. Brodsky.

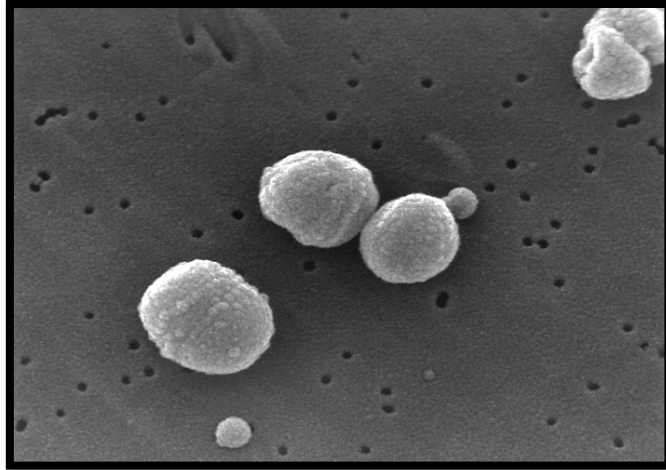


Figura 2. *Streptococcus pneumoniae*.
Fonte: Janice Carr e Dr. Richard Facklam.

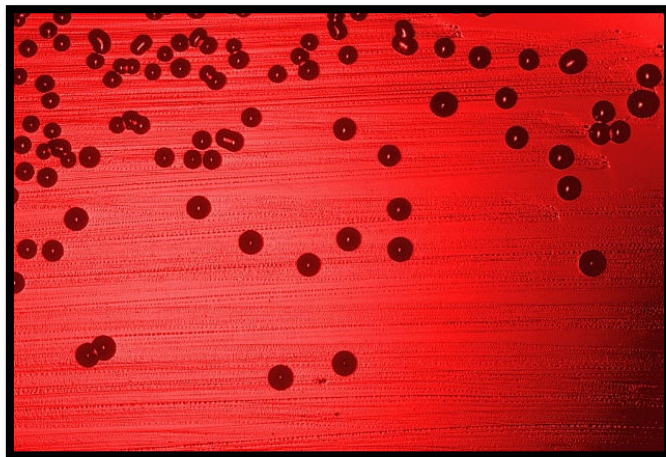


Figura 3. *Haemophilus influenzae*.
Fonte: Dr. W.A. Clark.

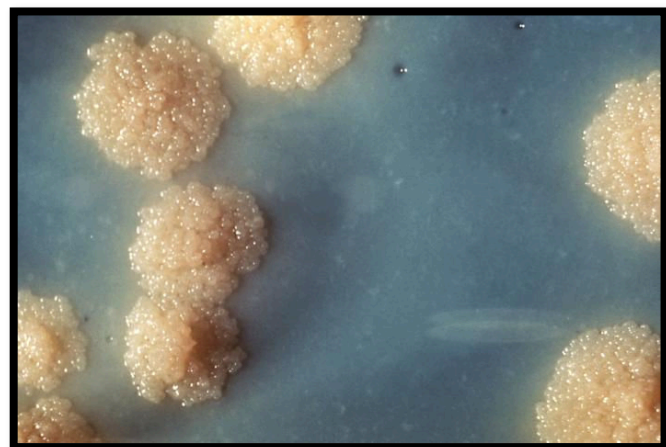


Figura 4. *Mycobacterium tuberculosis*.
Fonte: Dr. George Kubica.



Figura 5. *Streptococcus agalactiae*.
Fonte: Nara Pandora.



Figura 6. *Listeria monocytogenes*.
Fonte: Elizabeth White.

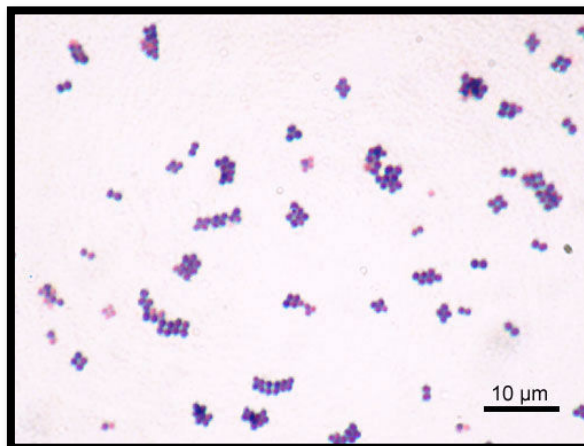


Figura 7. *Staphylococcus aureus*.
Fonte: Y. Tambe.

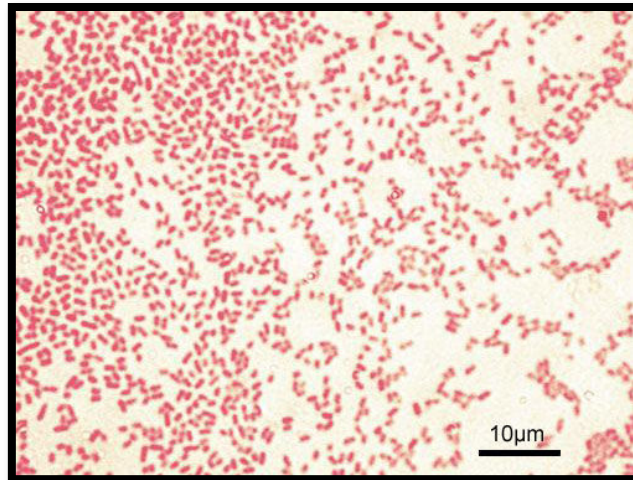


Figura 8. *Pseudomonas aeruginosa*.
Fonte: Y. Tambe.

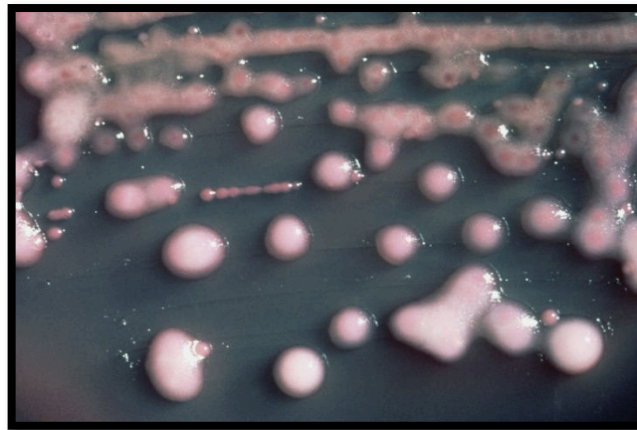


Figura 9. *Klebsiella pneumoniae*.
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL).



Figura 10. *Enterobacter cloacae*.
Fonte: Public Health Image Library.



Figura 11. *Salmonella typhimutium*.
Fonte: Rocky Mountain Laboratories.

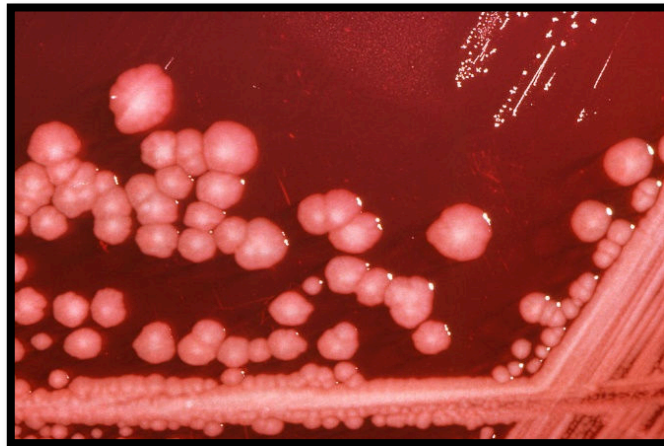


Figura 12. *Proteus mirabilis*.
Fonte: Public Health Image Library.

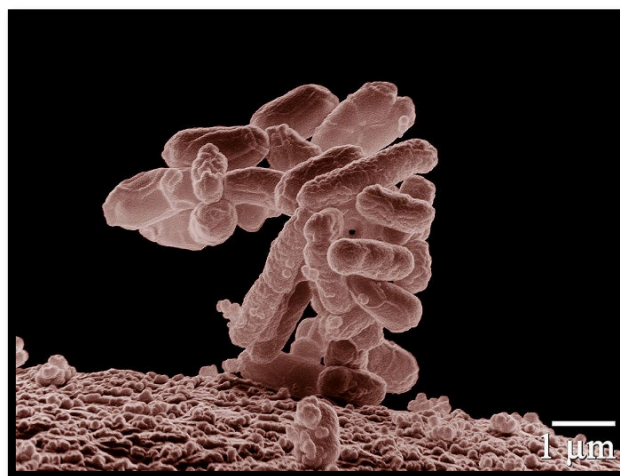


Figura 13. *Escherichia coli*.
Fonte: Eric Erbe.

2.4. SINTOMAS DA MENINGITE BACTERIANA

Os sintomas mais frequentes da meningite incluem endurecimento da região do pescoço, febre alta, sensibilidade à luz, desorientação, enxaquecas e náuseas (WHO, 2023).

O perfil clínico da enfermidade, independentemente do agente causador, apresenta uma tríade característica: vômitos intensos, cefaleia e rigidez no pescoço, além de outros sinais como petéquias, sinal de Kernig e/ou Brudzinski (TRACY et al., 2019).

Notoriamente, complicações são comuns, especialmente em casos bacterianos, enquanto os virais são mais raros e geralmente relacionados à imunossupressão (PEREIRA et al., 2023). Além disso, a surdez, deficiência visual, comprometimento motor, cognitivo, linguístico e hidrocefalia também se apresentam como complicações frequentes da meningite (PEREIRA et al., 2023).

Constata-se que, a ausência dos sinais de Kernig, Brudzinski e rigidez de nuca é tranquilizadora em ambientes de baixo risco, não descartando completamente a possibilidade de meningite (TRACY et al., 2019). Porém, a presença dos sinais de Kernig, Brudzinski e rigidez de nuca indica risco suficiente para uma investigação mais aprofundada ser justificada (TRACY et al., 2019).

A classificação da meningite pode ser amplamente dividida em aguda (menos de 5 dias), subaguda (de 5 a 30 dias) e crônica (mais de 30 dias) (POPLIN et al, 2020). Assim, a meningite bacteriana geralmente se manifesta em menos de 24 horas, enquanto a meningite viral tem um início de sintomas menos rápido (mediana de 2 dias) e menos grave (POPLIN et al, 2020). A meningite subaguda ou crônica é tipicamente causada por vírus, fungos ou micobactérias (*M. tuberculosis*), e uma duração de 24 semanas de sintomas é mais comum nessas categorias, e a meningite tuberculosa pode ocorrer com menos de 1 semana ou até 1 ano de sintomas (POPLIN et al, 2020).

Ademais, a meningite bacteriana pode ocasionar danos cerebrais, perda auditiva ou dificuldades de aprendizado em 10% a 20% dos sobreviventes (WHO, 2023). Conforme mencionado alhures, a forma menos frequente, porém mais grave (e muitas vezes fatal), da doença meningocócica é a meningococemia, que se caracteriza por uma erupção cutânea hemorrágica e colapso circulatório rápido (WHO, 2023). Mesmo com diagnóstico precoce e tratamento apropriado, 5% a 10% dos pacientes falecem, geralmente entre 24 e 48 horas após o surgimento dos sintomas (WHO, 2023).

2.5. DIAGNÓSTICO DA MENINGITE BACTERIANA

O diagnóstico da meningite bacteriana é realizado mediante a análise do líquido cérebro-espinhal (LCE) ou cefalorraquidiano (LCR), sangue e detritos de lesões pontuais, típicos de meningococos (NASCIMENTO et al., 2023). A aparência do LCE, embora não seja um teste, serve como indicação. O LCE saudável é claro e incolor (NASCIMENTO et al., 2023). Durante processos infecciosos, ocorre aumento de elementos (células), causando turvação, cuja intensidade varia conforme quantidade e tipo desses elementos (NASCIMENTO et al., 2023).

A avaliação do LCR é essencial para determinar a causa da meningite (TANSARLI et al., 2020). Os testes padrão do LCR incluem contagem de leucócitos com diferencial, glicose e proteína (TANSARLI et al., 2020). Os resultados iniciais são obtidos em algumas horas (idealmente mais rápido) e podem auxiliar na identificação das causas mais prováveis (POPLIN et al., 2020).

No entanto, nenhum desses testes tem alta especificidade e deve ser interpretado em conjunto com outras informações clínicas relevantes (POPLIN et al., 2020). A pesquisa de marcadores inflamatórios no LCR, como proteína C reativa (PCR), procalcitonina, ácido láctico e ferritina, pode ajudar a distinguir meningites bacterianas e virais, mas não são amplamente utilizados e têm sido mais estudados como exames de sangue (TANSARLI et al., 2020).

Outros biomarcadores do LCR para distinguir meningite bacteriana de viral incluem procalcitonina, ferritina e PCR (POPLIN et al., 2020). Por fim, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) do crânio podem fornecer informações adicionais no diagnóstico de suspeita de meningite, mas geralmente não ajudam a determinar o agente causador (TANSARLI et al., 2020).

A neuroimagem é essencial para diagnosticar e diferenciar encefalite, meningite bacteriana, ventriculite, abscesso cerebral, empiema subdural, abscesso epidural, neurobrucelose, neurocisticercose e neurotuberculose (SINGH et al., 2021). Além disso, auxilia na identificação da fonte de infecção (como otite, sinusite), avaliação de complicações (hidrocefalia, trombose venosa, acidente vascular cerebral), necessidade de intervenção cirúrgica e monitoramento terapêutico (SINGH et al., 2021).

Uma parcela significativa, cerca de um terço dos casos, não apresenta causa identificável, o que representa um desafio diagnóstico para muitos profissionais de saúde ao lidar com a meningite crônica (BALDWIN; AVILA, 2018).

O diagnóstico tardio acarreta graves sequelas para muitos pacientes, além do aumento na taxa de morbimortalidade (AGUIAR et al., 2022). Estima-se que *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* sejam responsáveis por 80% dos casos de meningite bacteriana, afetando anualmente cerca de "4 a 6 casos a cada 100 mil adultos" (AGUIAR et al., 2022).

Testes diagnósticos rápidos, como os testes de aglutinação, também podem fornecer suporte diagnóstico, embora apresentem algumas limitações (WHO, 2023). A identificação dos sorogrupos meningocócicos e a avaliação da sensibilidade aos antibióticos são essenciais para estabelecer medidas de controle adequadas (WHO, 2023).

O prognóstico da MB melhora com o diagnóstico precoce, o início imediato do tratamento antimicrobiano adequado e a implementação de medidas de suporte apropriadas (MANTESE et al., 2002). Como a terapia antibiótica inicial é geralmente empírica, é crucial estar ciente dos dados epidemiológicos locais (MANTESE et al., 2002).

2.6. OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA MENINGITE BACTERIANA

A meningite bacteriana é uma ameaça potencialmente letal e constitui uma emergência neurológica com elevada morbimortalidade (SUNWOO et al., 2021). Estima-se que anualmente ocorram mais de 1,2 milhão de casos de meningite bacteriana em todo o mundo (SUNWOO et al., 2021). A hospitalização em uma instituição de saúde é necessária, e é imperativo iniciar o tratamento antibiótico apropriado o mais rapidamente possível (SUNWOO et al., 2021).

O tratamento inicial consiste em administração imediata de antibióticos por via intravenosa e uso complementar de dexametasona (HASBUN, 2022). Embora o uso adjuvante de dexametasona reduza o risco de desfechos desfavoráveis e óbito, aproximadamente 30% dos sobreviventes apresentam complicações neurológicas (HASBUN, 2022). Foi demonstrado que a administração tardia de antibióticos aumenta significativamente a mortalidade e os desfechos adversos em três meses (SUNWOO et al., 2021).

O início imediato do tratamento antibiótico adequado é preferível, idealmente após a realização da punção espinhal, se esta puder ser realizada imediatamente (WHO, 2023). Caso o tratamento seja iniciado antes da punção espinhal, pode ser desafiador cultivar as bactérias presentes no líquido espinhal e confirmar o diagnóstico (WHO, 2023). No entanto, a confirmação diagnóstica não deve atrasar o início do tratamento (WHO, 2023).

Diversos antibióticos são eficazes no combate à infecção, como a penicilina, ampicilina e ceftriaxona (WHO, 2023). Em regiões da África afetadas por epidemias e com recursos limitados de infraestrutura de saúde, a ceftriaxona é a opção preferencial de medicamento (WHO, 2023).

A ausência de tratamento pode levar a óbito em 50% dos casos (GIL et al., 2023). Mesmo com diagnóstico e tratamento precoces, de 8% a 15% dos pacientes falecem em geral entre 24 e 48 horas após o surgimento dos sintomas (GIL et al., 2023). Adicionalmente, 10-20% dos sobreviventes apresentam sequelas permanentes, como danos cerebrais, perda auditiva e dificuldades de aprendizagem (GIL et al., 2023).

A punção lombar é contraindicada em casos de suspeita de elevada pressão intracraniana ou lesão cerebral com risco de herniação e parada cardiorrespiratória (PEREIRA et al., 2023). Nestes casos, é importante realizar tomografia computadorizada da cabeça previamente (PEREIRA et al., 2023).

Neonatos e bebês com fontanelas abertas não precisam de tomografia antes da punção (PEREIRA et al., 2023). A antibioticoterapia deve ser iniciada imediatamente após a punção em casos de etiologia bacteriana, mas a terapia empírica deve ser considerada se o paciente estiver grave ou impossibilitado de realizar a punção lombar em tempo hábil (PEREIRA et al., 2023).

Portanto, a suspeita clínica precoce e a pronta antibioticoterapia são fundamentais no manejo inicial da meningite bacteriana (SUNWOO et al., 2021). Os tratamentos antibióticos são determinados empiricamente, levando em consideração os patógenos bacterianos comuns, idade, estado imunológico do hospedeiro e condições predisponentes (SUNWOO et al., 2021).

2.7. MEDIDAS PREVENTIVAS CONTRA A MENINGITE BACTERIANA

A meningite pode ser evitada por meio da vacinação, que é aplicada tanto para imunização de rotina quanto em resposta a surtos epidêmicos (MERCER, 2021). Em princípio, a vacinação desempenha um papel crucial na proteção de indivíduos e comunidades, sendo uma estratégia altamente eficaz no controle de doenças infecciosas em nível global (MERCER, 2021).

As vacinas meningocócicas polissacarídicas são seguras e eficazes em crianças e adultos, embora menos imunogênicas em lactentes (WHO, 2023). No entanto, estão sendo gradualmente substituídas por vacinas conjugadas polissacarídeo-proteína, que são mais

imunogênicas e eficazes na prevenção da transmissão bacteriana (WHO, 2023). Disponíveis em diferentes formulações, essas vacinas visam os sorogrupos mais comuns, mas não abrangem o sorogrupo X (WHO, 2023).

Ademais, é consensual que vacinação é necessária para redução de casos de meningite causada por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) em vários países (BATISTA; BARBOSA; DIAS, 2022). Nessa concepção, constata-se que vacinas contra meningite, gripe, coqueluche, sarampo, difteria, poliomielite, hepatite e tétano reduziram a incidência e preveniram inúmeras mortes em todo o mundo, seguindo o sucesso inicial na erradicação da varíola (MERCER, 2021).

Países com altas ou intermediárias taxas endêmicas devem implementar programas de vacinação, enquanto a qualidade da vigilância e a avaliação dos programas são fundamentais (WHO, 2023). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda campanhas preventivas e vacinação de rotina nos países africanos do cinturão.

Por conseguinte, a manutenção de uma higiene adequada, incluindo a lavagem regular das mãos e a adoção de medidas preventivas ao tossir ou espirrar, é essencial para impedir a propagação da infecção.

Evitar aglomerações em locais propensos a surtos também é recomendado. Em ambientes de saúde, é necessário seguir os procedimentos de controle de infecção, principalmente o uso de equipamentos de proteção individual (EPI). O diagnóstico precoce e o tratamento imediato são cruciais para evitar complicações graves.

Dessa forma, a prevenção da meningite requer ações de imunização, práticas de higiene, controle de surtos e diagnóstico precoce. Nesse sentido, a prevenção da meningite é uma responsabilidade conjunta, envolvendo ações individuais, políticas de saúde pública e conscientização da população. Logo, a implementação efetiva dessas medidas é fundamental para reduzir o impacto da doença e promover a saúde pública.

As limitações deste estudo incluem: viés de seleção, por não seguir um protocolo estruturado de busca e seleção; exclusão de fontes, sendo possível que algumas fontes relevantes de literatura científica não tenham sido incluídas na revisão; viés de idioma, é possível a ocorrência de exclusão de estudos em idiomas diferentes dos pesquisados, o que pode resultar em uma visão limitada do panorama geral da literatura; e viés de publicação, pois estudos com resultados negativos ou menos significativos podem ter menos probabilidade de serem publicados e, conseqüentemente, incluídos na revisão.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A meningite bacteriana é uma doença grave que afeta o sistema nervoso central e apresenta alta morbimortalidade. Sua apresentação clínica pode variar de acordo com o agente patogênico e características do hospedeiro. A meningite bacteriana é considerada mais intensa e grave em comparação com a meningite viral.

O diagnóstico precoce da meningite bacteriana é fundamental para o tratamento adequado e a prevenção de complicações. É necessário adotar uma abordagem abrangente, que inclua histórico médico, exame físico, neuroimagem e análises laboratoriais.

A prevalência e os principais agentes etiológicos da meningite bacteriana podem variar em diferentes regiões do mundo. É importante obter informações atualizadas sobre essas características epidemiológicas para orientar práticas clínicas e estratégias de prevenção e controle.

A meningite pode ser prevenida por meio da vacinação, que é crucial na proteção contra os principais sorogrupos bacterianos. Além disso, outras medidas importantes incluem higiene adequada, controle de surtos e diagnóstico precoce. A implementação efetiva dessas medidas é fundamental para reduzir o impacto da doença.

4. REFERÊNCIAS

AGUIAR, T. S.; et al. Perfil epidemiológico da meningite no Brasil, com base nos dados provenientes do DataSUS nos anos de 2020 e 2021. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e50811327016, 2022.

BALDWIN, K. J.; AVILA, J. D. Diagnostic Approach to Chronic Meningitis. **Neurologic Clinics**, v. 36, n. 4, p. 831–849, 2018.

BATISTA, L. F.; BARBOSA, S. M.; DIAS, F. M. Meningite bacteriana: Uma revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 26, n. 2, p. 135-145, 2022.

BEECHAR, V. B.; DE LA FLOR, C.; MEDFORD, R. J. Non-typeable *Haemophilus influenzae* and purpura fulminans. **BMJ Case Reports**, v. 13, n. 7, p. e234880, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica** - 7ª edição. Brasília, DF, 2009.

CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 547–569, 2021.

DAVIN-REGLI, A.; LAVIGNE, J.-P.; PAGÈS, J.-M. Enterobacter spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 4, p. e00002-19, 2019.

DIAS, F. C. F. et al. Meningite: Aspectos epidemiológicos da doença na Região Norte do Brasil. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 46–49, 2017.

EHRT, S.; SCHNAPPINGER, D.; RHEE, K. Y. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in Mycobacterium tuberculosis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 8, p. 496–507, 2018.

GIL, E.; et al. Streptococcus pneumoniae meningitis and the CNS barriers. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 1-10, 2023.

GREENLEE, John. **Manual MSD - Meningite Bacteriana Aguda**. University of Utah Health. 2022.

HAMILTON, A. L.; et al. Proteus spp. Putative Gastrointestinal Pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 3, 2018.

HASBUN, R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis. **JAMA**, v. 328, n. 21, p. 2147, 2022.

LOUGHRAN, A. J.; ORIHUELA, C. J.; TUOMANEN, E. I. Streptococcus pneumoniae: Invasion and Inflammation. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 2, 2019.

MANTESE, O. C.; et al. Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 6, 2002.

MARQUART, M. E. Pathogenicity and virulence of Streptococcus pneumoniae: Cutting to the chase on proteases. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 766–787, 2021.

MERCER, A. Protection against severe infectious disease in the past. **Pathogens and Global Health**, v. 115, n. 3, 2021.

MORAES, G. F. Q.; GALDINO, M. A. O.; TEIXEIRA, A. P. C. Impacto da meningite entre os anos de 2010 à 2020 no Brasil. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 21, n. 3, p. 505–513, 2022.

NASCIMENTO, B.; et al. Meningite bacteriana: Revisão de Literatura. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 6, n. 1, 2023.

PAKBIN, B.; BRÜCK, W. M.; ROSSEN, J. W. A. Virulence Factors of Enteric Pathogenic Escherichia coli: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 9922, 2021.

PELTOLA, H.; et al. Outcome of childhood bacterial meningitis on three continents. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 21593, 2021.

PEREIRA, J. L.; et al. Perfil epidemiológico e etiológico das causas de internamento por meningite em Cascavel-PR de 2017 a 2021. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e4012641909, 2023.

POPA, G. L.; POPA, M. I. Salmonella spp. infection – a continuous threat worldwide. **Germes**, v. 11, n. 1, p. 88–96, 2021.

- POPLIN, V.; BOULWARE, D. R.; BAHR, N. C. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. **Biomarkers in Medicine**, v. 14, n. 6, p. 459–479, 2020.
- RAABE, V. N.; SHANE, A. L. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 2, 2019.
- SCHLECH, W. F. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 3, 2019.
- SILVA, A. C. B.; RODRIGUES, E. L. DA C.; TRINDADE, E. L. DA. Avaliação dos casos de meningite por definição do agente etiológico no estado do Pará entre os anos de 2010 a 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, 2020.
- SINGH, S. K.; HASBUN, R. Neuroradiology of infectious diseases. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 34, n. 3, p. 228–237, 2021.
- SOUZA, E. F. M.; et al. Meningite: Breve análise sobre o perfil epidemiológico no Brasil-Br, nos anos de 2018 e 2019. **International Journal of Development Research**, v. 11, p. e20705, 2021.
- SUNWOO, J.-S.; et al. A hospital-based study on etiology and prognosis of bacterial meningitis in adults. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 6028, 2021.
- TANSARLI, G. S.; CHAPIN, K. C. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 3, p. 281–290, 2020.
- THAKUR, K. T.; WILSON, M. R. Chronic Meningitis. **CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology**, v. 24, n. 5, 2018.
- THI, M. T. T.; WIBOWO, D.; REHM, B. H. A. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8671, 2020.
- TRACY, A.; WATERFIELD, T. How to use clinical signs of meningitis. **Archives of disease in childhood - Education & practice edition**, v. 105, n. 1, p. 46-49, 2019.
- TRAVIER, L.; et al. Neonatal susceptibility to meningitis results from the immaturity of epithelial barriers and gut microbiota. **Cell Reports**, v. 35, n. 13, p. 109319, 2021.
- WANG, G.; et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 17, p. e6278, 2020.
- WHO. World Health Organization. **Immunization, Vaccines and Biologicals**. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals>>. Acesso em: 02/07/2023.
- WHO. World Health Organization. **Meningite no Pacífico Ocidental**. Disponível em: <<https://www.who.int/westernpacific/health-topics/meningitis>>. Acesso em: 02/07/2023.
- WORINGER, M.; et al. High-spatial resolution epidemic surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt in Burkina Faso. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 19451, 2022.

MODELAGEM DE NICHOS ECOLÓGICO: INTRODUÇÃO E APLICAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Guilherme Sanches Corrêa-do-Nascimento^{1,2} e Gustavo Rocha Leite¹

1. Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil;
2. Instituto Nacional da Mata Atlântica (INMA), Santa Teresa, ES, Brasil.

RESUMO

Modelos de nicho ecológico têm sido amplamente aplicados nas últimas décadas para explorar padrões espaciais e ecológicos relevantes para espécies de interesse epidemiológico. Neste capítulo, apresentamos uma revisão concisa e atualizada de conceitos teóricos e práticos essenciais para a introdução à área como: tipos de algoritmos; dados espaciais; avaliação de modelos; e transferibilidade de modelos. Também destacamos estudos que têm sido realizados em campo para espécies de relevância epidemiológica, com foco no território brasileiro.

Palavras-chave: Modelagem de nicho ecológico, modelagem de distribuição de espécies, epidemiologia espacial e doenças tropicais.

ABSTRACT

Ecological niche models have been extensively applied in recent decades to explore relevant spatial and ecological patterns related to species of epidemiological interest. In this chapter, we present a concise and updated review of theoretical and practical concepts crucial for the field's introduction, such as types of algorithms, spatial data, model evaluation, and model transferability. We also highlight studies conducted on species of epidemiological relevance, focusing on Brazilian territory.

Keywords: Ecological niche model, species distribution model, spatial epidemiology and tropical diseases.

1. INTRODUÇÃO

Nesse capítulo, apresentamos uma revisão simples e concisa de pontos relevantes para introdução aos conceitos e aplicações práticas de modelos de nicho ecológico (*ecological niche models* - ENMs) e de distribuição de espécies (*species distribution models*

- SDMs). Indicamos também algumas aplicações históricas e potenciais para estudos na área de medicina tropical e afins.

1.1. NICHOS E DISTRIBUIÇÃO

Nicho ecológico é um conceito que historicamente apresenta definições diversas e ainda é utilizado de forma distinta por autores dentro de campos envolvendo métodos ecológicos (SALES; HAYWARD; LOYOLA, 2021). Sendo as seguintes conceitualizações mais relevantes nos campos de ENM/SDM:

A primeira conceitualização de nicho é atribuída a Grinnell, onde o termo tem base no conjunto de condições essenciais em uma área geográfica para ocorrência de uma espécie (SOBERÓN, 2007; SOBERÓN; NAKAMURA, 2009; SALES; HAYWARD; LOYOLA, 2021). Apesar de Grinnell incluir variáveis bióticas como relevantes na definição de nicho, seus estudos dão maior ênfase nas variáveis abióticas, como clima e topografia (SOBERÓN, 2010; SALES; HAYWARD; LOYOLA, 2021). De forma que estudos indicam o termo “nicho Grinnelliano” para se referir ao nicho determinado por variáveis de larga escala geográfica que não sofrem influência significativa das espécies, variáveis também referidas como scenopoéticas (SOBERÓN, 2007; SOBERÓN, 2010).

Ainda nos primórdios da conceitualização de nicho, Elton indica uma visão alternativa, que define o nicho das espécies sendo suas relações bióticas dentro de suas comunidades, como as interações ecológicas indicadas em cadeias alimentares (SALES; HAYWARD; LOYOLA, 2021). O “nicho Eltoniano” é visto sendo baseado em variáveis em escalas geográficas mais precisas e que interagem com presença e densidade populacional das espécies, variáveis também referidas como bionômicas (SOBERÓN, 2007; SOBERÓN, 2010). Ambas visões de Grinnell e Elton indicam uma perspectiva de nicho centrada no ambiente (SALES; HAYWARD; LOYOLA, 2021).

Posteriormente, Hutchinson indica nicho como propriedade intrínseca às espécies, definida por um hipervolume n -dimensional, onde n se refere ao número de variáveis em questão e o hipervolume o conjunto das condições que possibilitam a ocorrência do grupo biológico estudado (SALES; HAYWARD; LOYOLA, 2021). Hutchinson divide o nicho ecológico em fundamental, o conjunto teórico de condições ambientais que permitem a existência de populações viáveis para uma espécie, e realizado, o conjunto de condições ambientais relativas à distribuição real das populações de uma espécie — levando em

consideração as limitações derivadas das interações ecológicas (SOBERÓN, 2007; SALES; HAYWARD; LOYOLA, 2021).

Esta subdivisão implica que as espécies nem sempre ocupam toda a distribuição relativa ao nicho fundamental devido a fatores limitantes, algo crucial para a categorização do nicho em modelagens — além das interações biológicas, as barreiras geográficas, como montanhas e oceanos, também afetam a ocupação das espécies em áreas teoricamente favoráveis para sua ocorrência (SOBERÓN; PETERSON, 2005). A ocorrência de espécies pode ser explicada como um produto da sobreposição de três fatores indicados em um diagrama de Venn (SOBERÓN; PETERSON, 2005): áreas com condições abióticas favoráveis para ocorrência (*Abiotic* – A); áreas com condições bióticas favoráveis para ocorrência (*biotic* – B); e áreas geograficamente acessíveis por dispersão (*Movement* – M). Apesar dos três requisitos serem teoricamente essenciais, há a possibilidade de que B não atue como fator limitante na escala espacial referente ao ENMs, essa hipótese é denominada de ruído Eltoniano (SOBERÓN; NAKAMURA, 2009).

Usualmente os termos ENM e SDM são utilizados como equivalentes na literatura, entretanto é importante notar que as áreas climaticamente adequadas para o grupo estudado não são necessariamente iguais à sua distribuição espacial e é sugerido que a indicação de distribuição de espécies seja aplicado somente quando há passos incorporados nos métodos que indique a parcela das regiões que não inclui áreas potenciais não ocupadas (PETERSON; SOBERÓN, 2012).

1.2. MODELAGEM DE NICHOS E DISTRIBUIÇÃO PARA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A aplicação de análises baseadas em sistemas de informação geográfica (SIG) para auxílio na vigilância epidemiológica vem se tornando mais comum nas últimas décadas e tem se mostrado fundamental para o entendimento de padrões ecológicos e espaço-temporais de doenças (PALANIYANDI, 2012; FLETCHER-LARTEY; CAPRARELLI, 2016). A modelagem de nicho ecológico para vetores de doenças é reconhecida como uma estratégia valiosa para lidar com uma série de questões de saúde pública (CUERVO et al., 2023), como: identificação de áreas de distribuição de doenças e elaboração de mapas de risco; no preenchimento de lacunas nos ciclos de transmissão de doenças; na avaliação do potencial de colonização de espécies invasoras; nos impactos das mudanças climáticas na distribuição de espécies; e no auxílio à identificação taxonômica em complexo de espécies crípticas. É importante ressaltar que os efeitos das mudanças climáticas em doenças transmitidas por

vetores representam um risco reconhecido pela organização mundial de saúde (OMS). Dessa forma, a vigilância e os sistemas de alerta emergem como estratégias indispensáveis no contexto de saúde pública (FERREIRA ET AL., 2023a).

2. REVISÃO DE LITERATURA

Nessa revisão, focamos em questões relevantes para metodologias baseadas de modelagem de nicho correlativa. Essas metodologias utilizam dados de ocorrência dos táxons de interesse e condições ambientais disponíveis para indicar alguma parcela do nicho ou distribuição geográfica das populações (SILLERO et al., 2021). Também indicamos estudos com espécies de relevância para questões epidemiológicas com foco no Brasil.

2.1. ALGORITMOS DE MODELAGEM DE NICHOS E DISTRIBUIÇÃO DE ESPÉCIES

O nicho multidimensional, baseado em condições de n variáveis, existe em um espaço teórico que tem uma correspondência no espaço geográfico, essa relação recíproca entre os sistemas é definida como dualidade de Hutchinson (COLWELL; RANGEL, 2009). Os algoritmos correlativos utilizam da relação das ocorrências das espécies e suas respectivas condições ambientais para indentificar uma determinada parcela do nicho em um referido espaço ambiental, e posteriormente, indicam uma derivação desse nicho no espaço geográfico (COLWELL; RANGEL, 2009; SOBERÓN; NAKAMURA, 2009; SILLERO et al., 2021).

A distribuição das variáveis utilizadas para categorizar o nicho e a resposta das áreas adequáveis no espaço geográfico é dado em escalas espaciais relativamente amplas (SOBERÓN, 2007), mais abrangentes que a distribuição relacionada ao microhabitat. Entre os algoritmos de modelagem correlativa de nicho ecológico estão presentes aqueles que usam somente pontos de ocorrência, registros de espécimes; os que usam presença e dados de *background*, representando toda área de estudo; e os que usam dados de presença e ausência, onde ausência é geralmente indicada pelo não encontro em razão de um esforço amostral (SILLERO et al., 2021). No entanto, é importante ressaltar que dados de ausência intrinsecamente possuem o risco de serem derivados da ausência de registro e não dá ausência real da espécie (SILLERO et al., 2021). Alguns métodos também podem utilizar

dados de pseudoausência, que são produzidos de forma artificial em áreas estabelecidas fora das ocorrências para a espécie. Algumas publicações utilizam o termo como análogo a *background*, o que é impreciso, pois esses últimos incluem áreas de ocorrência para a espécie (MEROW; SMITH; SILANDER, 2013; SILLERO et al., 2021).

ENMs produzem respostas referente às condições adequadas, baseadas em variáveis preditivas (independentes), que são o conjunto das condições que caracterizam o nicho das espécies (bióticas ou abióticas), e em uma variável resposta (dependente), que representa a presença ou ausência da espécie em unidades geográficas correspondentes (SILLERO et al., 2021). Entre os algoritmos de modelagem de nicho ecológico, um dos mais popularizados é o de modelagem de máxima entropia (*maximum entropy modeling* - Maxent), que é baseado em pontos de presença e *background* (MEROW; SMITH; SILANDER, 2013). Esse algoritmo pode utilizar diversas funções matemáticas, e suas combinações, que estabelecem distintas curvas de resposta das variáveis preditivas, dentre elas, curvas lineares, quadráticas, produto, de limite e *hinge* (ELITH et al., 2011; MEROW; SMITH; SILANDER, 2013).

O Maxent é acessível tanto por softwares amigáveis ao usuário, que indicam parâmetros padrões (PHILLIPS; ANDERSON; SCHAPIRE, 2006), até linhas de códigos mais complexas que possibilitam maior exploração dos dados e parâmetros dos modelos (SILLERO et al., 2023). Atualmente, protocolos mais rigorosos estão sendo propostos para certificar a robustez conceitual e estatística dos modelos de vários algoritmos e para facilitar suas reproduções (FENG et al., 2019a; MEROW et al., 2019; ZURELL et al., 2020). Apesar da grande popularidade do Maxent, análises comparativas não apontam esse algoritmo como superior aos demais em todas as aplicações, sendo a exploração da resposta de diversos algoritmos uma prática aconselhada (QIAO; SOBERÓN; PETERSON, 2015).

2.2. DADOS ESPACIAIS

2.2.1. Dados Ambientais

Os dados climáticos comumente empregados em ENM/SDM são derivados de modelos de climáticos globais (*global climate models* - GCMs), que são baseados em modelos de circulação que usam variáveis interativas para definição das condições climáticas globais (VARELA; LIMA-RIBEIRO; TERRIBILE, 2015; GOBERVILLE et al, 2015). Bancos de dados como WorldClim e PaleoClim disponibilizam os dados em resoluções entre

10 e 0.3 arcminutos, correspondendo, respectivamente, a aproximadamente 340 e 1 Km² (FICK; HIJMANS, 2017; BROWN et al., 2018). É necessário ressaltar que existem diferentes modelos de circulação e pode haver distinções em suas respostas, especialmente quando se tratando de projeções temporais (VARELA; LIMA-RIBEIRO; TERRIBILE, 2015; GOBERVILLE et al, 2015).

Dezenove variáveis derivadas da temperatura e precipitação estão disponíveis para esses modelos (FICK; HIJMANS, 2017; KARGER et al., 2017) e comumente são aplicadas em ENM/SDM (WARREN et al., 2014). Outros bancos de dados disponibilizam um número ainda maior de variáveis que também podem ser utilizadas para produção dos modelos (NOCE; CAPORASO; SANTINI, 2020; SCHNASE; CARROLL, 2022). Apesar da grande número de variáveis disponíveis e necessário avaliar a sua escolha devido as limitações de colinearidade que elas podem apresentar entre si, que podem criar distorções nas respostas dos modelos ou mascarar a influência das variáveis mais explicativas (DORMANN et al., 2013; DE MARCO; NÓBREGA, 2018; FENG et al., 2019b).

Remover variáveis altamente correlacionadas (DORMANN et al., 2013) ou usar análise de componente principal nas variáveis preditivas para produzir variáveis não correlacionadas (DE MARCO; NÓBREGA, 2018) são formas de contornar essas limitações estatísticas. Entretanto, há indicações de que algoritmos como o Maxent podem ser capazes de tirar proveito dessa relação entre as variáveis preditivas ao fornecer respostas para sua área de calibração (FENG et al., 2019b).

2.2.2. Dados de Ocorrência das Espécies

Registros de ocorrências representam as indicações de um determinado táxon em uma unidade geográfica. Os algoritmos correlativos de ENMs empregam essas informações espaciais, por meio de coordenadas geográficas, que, posteriormente, estabelecem uma relação com suas respectivas unidades espaciais e informações ambientais (SILLERO et al., 2021). Caso mais de um registro da espécie esteja dentro das delimitações de uma mesma quadricula — um pixel no *grid* das variáveis ambientais, — uma única fonte de dado é usado para as variáveis em questão decorrente dos pontos de ocorrência (CHENG et al., 2021). Muitos dados de ocorrência, incluindo de vigilância epidemiológica, são geograficamente indicados por unidades geopolíticas. Para designar uma coordenada para esse tipo de ponto, geralmente se calcula o centroide do polígono referente. Esse tipo de dado pode introduzir erro espacial na modelagem, principalmente em unidades geográficas grandes ou com

grande heterogeneidade nas condições climáticas estudadas (PARK; DAVIS, 2017; CHENG et al., 2021).

Atualmente, grandes bancos de dados online, como o *Global Biodiversity Information Facility* (GBIF), estão tornando dados de ocorrência em larga escala mais acessíveis. Essa acessibilidade facilita a análise de dados de biodiversidade, mas requer cuidados específicos para sua correta utilização, dentre eles está a limpeza de dados com erros ou incertezas relevantes e notáveis (ANDERSON et al., 2016; FÜHRDING-POTSCHKAT; KREFT; ICKERT-BOND, 2022). Além disso, é necessário lidar com o viés de coleta que produz agrupamentos espaciais dos dados que podem inflacionar a resposta dos modelos em direção as condições presentes nas áreas de estudo (KRAMER-SCHADT et al., 2013).

Uma forma de mitigar esse tipo de erro é estabelecendo que dentro de uma área definida por determinada unidade espacial só será contabilizado um registro, estratégia que é aplicada em pacotes como *spatialthin* (AIELLO-LAMMENS et al., 2015). Esse tipo de estratégia acaba por também excluir os dados que compartilham as mesmas coordenadas geográficas, facilitando a limpeza de dados na aplicação de algoritmos que não fazem essa limpeza automaticamente (SILLERO et al., 2021). Outra estratégia é o uso do *Bias file*, que indica áreas mais amostradas e regula o peso das diferentes áreas nas respostas finais do modelo. Esse método é particularmente útil quando os dados de ocorrência são escassos, e a deleção de pontos pode ser prejudicial para o modelo (KRAMER-SCHADT et al., 2013).

Um ponto importante é que nem todo registro de ocorrência necessariamente evidencia que a espécie mantenha populações viáveis na localidade onde foi encontrada, podendo se referir a uma dispersão ocasional ou populações baseadas em condições que levam ao declínio populacional que são mantidas por imigrantes, podendo ampliar as condições do nicho que na realidade não são favoráveis (JANSEN; YOSHIMURA, 1998; PULLIAM, 2000).

2.2.3. Seleção das Variáveis

Uma série de variáveis podem ser aplicadas em ENM/SDM, contudo, a inclusão de informações ambientais deve estar alinhada com o número de registros de ocorrência disponíveis para as espécies em estudo (SILLERO et al., 2021). A seleção das variáveis preditivas pode ser realizada *a priori* quando existem razões ecológicas robustas para sua definição, porém a exploração de outras variáveis pode se provar benéfica ou necessária dependendo do grau de conhecimento biológico dos grupos estudados (WARREN et al.,

2014). Alguns pacotes, como KUENM, testam uma série de combinações de conjuntos de variáveis (e parâmetros do Maxent) e selecionam os modelos considerados mais adequados por meio de significância estatística com a curva ROC parcial, taxa de omissão e critério AICc (COBOS et al., 2021a). Apesar da estratégia seguir a consideração pertinente de exploração de variáveis e parâmetros, o esforço computacional pode tornar a aplicação inviável, dependendo da quantidade de informações adicionadas nos modelos a serem avaliados (COBOS et al., 2021b). Estratégias vem sendo debatidas para lidar com as diversas possibilidades de combinações dos dados ambientais para diferentes algoritmos, entre elas abordagem Monte Carlo (SCHNASE et al., 2021; SCHNASE; CARROLL, 2022) e métodos que lidam com colinearidade e performance dos modelos (ADDE et al., 2023).

2.3. VALIDAÇÃO DOS MODELOS

A validação de ENMs e SDMs representa uma etapa crucial na modelagem ecológica, servindo como um mecanismo de defesa contra previsões imprecisas e resultados enganosos. A qualidade de um ENM está relacionada à sua capacidade de gerar respostas mais precisas do que aquelas geradas por um modelo nulo, bem como à sua capacidade de indicar com acurácia as presenças e ausências da espécie (FIELDING; BELL, 1997; LAWSON et al., 2014).

Para avaliar essa eficácia, é comum a utilização de uma matriz de confusão, que oferece uma visualização clara das taxas de acerto e erro, apresentando indicações corretas e incorretas de presença e ausência em relação aos dados de ocorrência. O estabelecimento destas taxas implica a transformação dos modelos contínuos em binários, onde valores acima de um limite preestabelecido são interpretados como presença da espécie, e valores abaixo, como sua ausência. A partir deste ponto, diversas métricas podem ser derivadas e usadas na avaliação dos modelos — dentre elas estão o *True Skill Statistic* (TSS) e o Coeficiente de Kappa (FIELDING; BELL, 1997; ALLOUCHE; TSOAR; KADMON, 2006; LOBO; JIMÉNEZ-VALVERDE; REAL, 2008). A determinação dos valores limites para a binarização dos modelos, por sua vez, pode ser adaptada e calibrada, sendo mais ou menos restritiva conforme a qualidade dos dados coletados e os objetivos específicos do modelo (DINIZ-FILHO et al., 2010; MEROW; SMITH; SILANDER, 2013; LIU; NEWELL; WHITE, 2016).

Um dos métodos mais popularizadas de validação é a área sob a curva (*Area Under the Curve* - AUC), que é categorizada como uma forma independente de um valor limite

(FIELDING; BELL, 1997; LOBO; JIMÉNEZ-VALVERDE; REAL, 2008). Esse método utiliza uma série de limites para calcular métricas de sensibilidade, que correspondem à taxa de acertos nas predições de presença, e de especificidade, relativas à taxa de acertos nas predições de ausência, produzindo uma curva denominada *Receiver Operating Characteristic* (ROC), da qual se calcula a área sob a curva (LOBO; JIMÉNEZ-VALVERDE; REAL, 2008). Os valores teóricos dessa medida variam entre 0 e 1; valores próximos de 0.5 indicam respostas equivalentes a padrões aleatórios. Valores abaixo de 0.5 são considerados inferiores, e valores acima são superiores, estabelecendo-se comumente limites entre 0.7 e 0.8 como indicativos de qualidade para os modelos (ELITH et al., 2006).

Contudo, a AUC é criticada enquanto método de validação para modelos de nicho, visto que não atribui peso igual aos diferentes tipos de erro, e pode apresentar respostas infladas, dependendo da área de estudo (LOBO; JIMÉNEZ-VALVERDE; REAL, 2008). A área parcial sob a curva ROC foi desenvolvida para minimizar esse tipo de erro, retirando parte da curva onde os erros podem inflar o resultado (PETERSON; PAPES; SOBERÓN, 2008). Diversas ferramentas de validação e avaliação de performance dos modelos estão disponíveis em pacotes para ENMs, incluindo diferentes tipos de partições de dados (SILLERO et al., 2023). Ainda assim se discute quais as melhores formas de avaliar os modelos, com novos métodos sendo propostos como alternativas ao AUC e outras métricas (JIMÉNEZ; SOBERÓN, 2020).

2.4. TRANSFERABILIDADE

Os ENMs devem ser construídos dentro de áreas onde as espécies têm acesso geográfico para caracterizar as condições mais próximas por presença e ausência devido as condições bióticas e abióticas acessíveis, que é indicada como área de calibração do modelo (VANDERWAL et al., 2009; BARVE et al., 2011). A transferabilidade no contexto de ENM é a “projeção” das respostas do nicho fora das condições onde o modelo foi construído e uma série de desafios emergem nesta abordagem (YATES et al., 2018): Escolher os métodos e parâmetro estatístico que são mais adequados na produção de modelos que serão transferidos; entender se as características biológicas dos grupos que estão sendo usados para produzir o nicho são condizentes com os métodos de transferência; como a qualidade dos dados espaciais e das distribuição dos dados de ocorrência influencia na qualidade da transferência dos modelos; se as áreas e/ou tempo em que o modelo será transferido são

adequados para a abordagem; e quais as melhores formas de indicar as incertezas derivadas da transferência.

Dentro da área onde o modelo é calibrado são produzidas curvas de respostas para as variáveis pela relação das condições dos ambientes disponíveis na área de calibração e podem ser transferidas para condições ambientais novas quando explorando o nicho em outros espaços geográficos e em condições futuras ou passadas (ELITH; KEARNEY; PHILLIPS, 2010). As curvas nesse caso devem ser adequadas a essas novas condições, podendo seguir três abordagens (OWENS et al., 2017): *extrapolation* – onde o algoritmo vai inferir a tendência da curva de formas variadas; *clamping* – onde a curva é mantida nas condições finais de resposta da curva; *truncation* – valores fora das condições da área de calibração são indicados como zero.

Métodos integrados ao Maxent, como *multivariate environmental similarity surface* (MESS), indica o grau de similaridade da área de calibração do modelo com as regiões de transferências, contabilizando o risco de extrapolação derivada de novidades ambientais (ELITH; KEARNEY; PHILLIPS, 2010; ELITH et al., 2011). Essas novidades podem ser compostas por condições novas para as variáveis preditivas (indicadas como *strict extrapolation*) ou por combinações novas dentro das condições das variáveis (ZURELL et al., 2012; OWENS et al., 2013). MESS é uma análise que lida com *strict extrapolation*, para incorporar os erros derivados das novas combinações das variáveis foram propostas em uma análise denominada *Mobility-Oriented Parity* (MOP) (OWENS et al., 2013). É importante ressaltar que o erro preditivo é comum no contexto de transferabilidade e é necessário ter cautela na interpretação dos resultados (DINIZ-FILHO et al., 2009; YATES et al., 2018).

2.5. EXEMPLOS DE APLICAÇÕES PRÁTICAS EM MEDICINA TROPICAL

Nessa seção, citamos algumas aplicações de ENMs para espécies associadas a algumas doenças negligenciadas relevantes no Brasil, como a doença de Chagas, a malária e a leishmaniose (FERREIRA et al., 2023b).

Doença de Chagas e Triatomíneos: ENM/SDM têm sido aplicados para o grupo nas últimas décadas com o objetivo de indicar distribuição das espécies (e.g.; GURGEL-GONÇALVES et al., 2012), avaliar o impacto das mudanças climáticas (COSTA et al., 2014); entender padrões de evolução de nicho (IBARRA-CERDEÑA et al., 2014); e na discussão de padrões de riqueza de espécies (DINIZ-FILHO et al., 2013). O extenso banco de dados de ocorrência, DataTri, disponibiliza registros de ocorrências em um amplo intervalo de

tempo para o grupo nas Américas (CECCARELLI et al., 2022) que é uma grande fonte de dados para aplicação de modelos correlativos.

Malária e Anofelinos: ENMs para *Anopheles* spp. foram produzidos para acessar distribuição potencial na Amazônia (FOLEY et al., 2014) e na Mata Atlântica atualmente e levando em consideração os potenciais impactos das mudanças climáticas para um futuro relativamente próximo (MARQUES et al., 2021)

Leishmaniose e Flebotomíneos: Estudos sobre espécies de flebotomíneos têm sido feitos em escalas mais regionais, ao nível de estados (DEL CARRO et al., 2020); para regiões mais extensas na América do Sul (DE OLIVEIRA et al., 2018) e também levando em consideração mudanças climáticas para avaliar padrões de mudanças de distribuição das espécies (PETERSON et al., 2017).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa revisão, focamos em métodos de algoritmos mais popularizados no campo, voltado para o primeiro contato com a metodologia de ENM/SDM. Onde é importante ressaltar que apesar da praticidade dos métodos correlativos, é necessária definição apurada na seleção da área de estudo, de variáveis, parâmetros dos modelos e sua validação (FENG et al., 2019a; ZURELL et al., 2020). Para aplicações envolvendo transferibilidade, como estudos de espécies invasoras e envolvendo mudanças climáticas, os riscos relativos à incerteza aumentam, sendo ainda mais relevantes sua exploração e indicação (YATES ET AL., 2018). A interpretação dos resultados destes estudos em um contexto de saúde pública deve ser cautelosa, considerando que podem mediar políticas que tem impacto direto na saúde coletiva.

O campo de ENM/SDM vem demonstrando um grande dinamismo, com revisões e métodos sendo propostos frequentemente. Por exemplo, além dos ENM correlativos, também existem os modelos mecanicistas que tipicamente incorporam dados fenotípicos dos grupos estudados com relação aos sistemas ambientais onde estão inseridos e calculam as relações por padrões de *fitness* e termodinâmica (SILLERO et al., 2021). Esses modelos ainda são menos aplicados devido a complexidade na obtenção de dados e nos seus métodos, mas novos esforços metodológicos podem auxiliar na sua popularização no futuro (SILLERO et al., 2021). Por último, indicamos algumas revisões relacionadas a nicho

ecológico que podem auxiliar no aprofundamento no campo de estudo: sobre conceitos de Nicho (SALES; HAYWARD; LOYOLA, 2021); sobre questões metodológicas de ENM/SDM (SILLERO et al., 2021) sobre pacotes e suas aplicações (SILLERO et al., 2023).

4. REFERÊNCIAS

ADDE, A.; REY, P.L.; FOPP, F.; PETITPIERRE, B.; SCHWEIGER, A.K; BRONMIMANN, O.; et al. Too many candidates: Embedded covariate selection procedure for species distribution modelling with the covsel R package, **Ecological Informatics**, v. 75, p. e102080, 2023.

AIELLO-LAMMENS, M. A.; BORJA, R. A.; RADOSAVLJEVIC, A.; VILELA, B.; ANDERSON, R. P. sp Thin: an R package for spatial thinning of species occurrence records for use in ecological niche models. **Ecography**, v. 38, n. 5, p. 541–545, 2015

ALLOUCHE, O.; TSOAR, A.; KADMON, R. Assessing the accuracy of species distribution models: prevalence, kappa and the true skill statistic (TSS). **Journal of Applied Ecology**, v. 43, p. 1223-1232, 2006.

ANDERSON, R.P.; ARAUJO, M.B.; GUIBAN, A.; LOBO, J.M.; MARTÍNEZ-MEYER, E.; PETERSON, A. T; et al. Are species occurrence data in global online repositories fit for modeling species distributions? The case of the Global Biodiversity Information Facility (GBIF). **Final Report of the Task Group on GBIF Data Fitness for Use in Distribution Modelling**, v. 1.1, p. 1–27. 2016

BARVE, N.; BARVE, V.; JIMÉNEZ-VALVERDE, A.; LIRA-NORIEGA, A.; MAHER, S.P.; PETERSON, A. T; et al. The crucial role of the accessible area in ecological niche modeling and species distribution. **Ecological Modelling**, v. 222, p. 1810–1819, 2011.

BROWN, J.; HILL, D.; DOLAN, A.; CARNAVAL, A.C.; HAYWOOD, A.M. PaleoClim, high spatial resolution paleoclimate surfaces for global land areas. **Scientific Data**, v. 5, p. e180254, 2018.

CECCARELLI, S.; BALSALOBRE, A.; VICENTE, M.E.; CURTIS-ROBLES, R.; HAMER S.A.; LANDA, J.M.A; et al. American triatomine species occurrences: updates and novelties in the DataTri database. **GigaByte**, 2022.

CHENG, Y.; TJANDEM, N.B.; JAESCHKE, A.; THOMAS, S.M.; BEIERKUHNLEIN, C. Using centroids of spatial units in ecological niche modelling: effects on model performance in the context of environmental data grain size. **Global Ecology and Biogeography**, v. 2, p. 1–11, 2021.

COBOS, M.E.; PETERSON, A.T.; BARVE, N.; OSORIO-OLVERA, L. kuenm: an R package for detailed development of ecological niche models using Maxent. **PeerJ**, v. 7. P. e6281, 2019a.

COBOS, M.E.; PETERSON, A.T.; BARVE, N.; OSORIO-OLVERA, L.; JIMÉNEZ-GARCÍA, D. An exhaustive analysis of heuristic methods for variable selection in ecological niche modeling and species distribution modeling. **Ecological Informatics**, v. 3, p. e100983, 2019b.

- COLWELL, R.; RANGEL, T. Hutchinson's duality: The once and future niche. **PNAS**, v. 106, p. 19651–19658, 2009.
- COSTA, J.; DORNAK, L.L.; ALMEIDA, C.E.; PETERSON, A.T. Distributional potential of the *Triatoma brasiliensis* species complex at present and under scenarios of future climate conditions. **Parasites Vectors**, v. 7, p. e238, 2014.
- CUERVO, P.F.; ARTIGAS, P.; LORENZO-MORALES, J.; BARGUES, M.D.; MAS-COMA, S. Ecological Niche Modelling Approaches: Challenges and Applications in Vector-Borne Diseases. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 8, p. e187, 2023.
- DE MARCO, P.J.; NÓBREGA, C.C. Evaluating collinearity effects on species distribution models: an approach based on virtual species simulation. **PLOS ONE**, v. 13, p. e0202403, 2018.
- DE OLIVEIRA, E.F.; GALATI, E.A.B.; OLIVEIRA, A.G.; RANGEL, E.F.; CARVALHO, B.M. Ecological niche modelling and predicted geographic distribution of *Lutzomyia cruzi*, vector of *Leishmania infantum* in South America. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, p. e0006684, 2018.
- DEL CARRO, K.B.; LEITE, G.R.; DE OLIVEIRA FILHO, A.G.; DOS SANTOS, C.B.; DE SOUZA, I.P.; FUX, B.; et al. Assessing geographic and climatic variables to predict the potential distribution of the visceral leishmaniasis vector *Lutzomyia longipalpis* in the state of Espírito Santo, Brazil. **PLOS ONE**, v. 15, p. e0238198, 2020.
- DINIZ-FILHO, J.A.F.; BINI, L.M.; RANGEL, T.F.; LOYOLA, R.D.; HOF, C.; NOGUÉS-BRAVO, D.; et al. Partitioning and mapping uncertainties in ensembles of forecasts of species turnover under climate change. **Ecography**, v. 32, p. 897-906, 2009.
- DINIZ-FILHO, J.A.F.; CECCARELLI, S.; HASPERUÉ, W.; RABINOVICH, J. Geographical patterns of Triatominae (Heteroptera: Reduviidae) richness and distribution in the Western Hemisphere. **Insect Conservation Diversity**, v. 6. p. 704-714, 2013.
- DORMANN, C.F.; ELITH, J.; BACHER, S.; BUCHMANN, C.; CARL, G.; CARRÉ, G.; et al. Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. **Ecography**, v. 36. p. 27-46, 2013.
- ELITH, J.; GRAHAM, H.; ANDERSON, C.P.; DUDÍK, M.R.; FERRIER, S.; GUISAN, A. Novel methods improve prediction of species' distributions from occurrence data. **Ecography**, v. 29, p. 129-151, 2006.
- ELITH, J.; KEARNEY, M.; PHILLIPS, S. The art of modelling range-shifting species. **Methods in Ecology and Evolution**, v. 1. p. 330-342, 2010.
- ELITH, J.; PHILLIPS, S.J.; HASTIE, T.; DUDÍK, M.; CHEE, Y.E.; YATES, C.J. A statistical explanation of MaxEnt for ecologists. **Diversity and Distributions**, v. 17. p. 43-57, 2011.
- FENG, X.; PARK, D. S.; LIANG, Y.; PANDEY, R.; PAPEŞ, M. Collinearity in ecological niche modeling: Confusions and challenges. **Ecology and Evolution**, v. 9. p. 10365–10376, 2019b.
- FENG, X.; PARK, D.S.; WALKER, C; PETERSON, A.T.; MEROW, C., PAPES, M. A checklist for maximizing reproducibility of ecological niche models. **Nature Ecology & Evolution**, v. 3. p. 1382–1395, 2019a.

- FERREIRA, A.F.; HEUKELBACH, J; COSTA, C.H.N; DE SOUZA, E.A.; MACIEL, A.M.S.; CORREIA, D.; et al. Scientometric review of research on Neglected Tropical Diseases: a 31-year perspective from the Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 56, p. e0403-2022, 2023
- FERREIRA, M.A.M.; LEITE, Y.L.R.; JUNIOR, C.C.; VICENTE, C.R. Impact of climate change on public health in Brazil. **Public Health Challenges**, v. 2, p. e62, 2023a.
- FICK, S.E.; R.J. HIJMANS. WorldClim 2: new 1km spatial resolution climate surfaces for global land areas. **International Journal of Climatology**, v. 37, p. 4302-4315, 2017.
- FIELDING, A.; BELL, J. A review of methods for the assessment of prediction errors in conservation presence/absence models. **Environ. Conservation**, v. 24, p. 38-49, 1997.
- FLETCHER-LARTEY, S. M.; CAPRARELLI, G. Application of GIS technology in public health: successes and challenges. **Parasitology**, v. 143, p. 401–415, 2016.
- FOLEY, D.H.; LINTON, Y.M.; RUIZ-LOPEZ, J.F.; CONN, J.E.; SALLUM, M.A.; PÓVOA, M.M.; et al. Geographic distribution, evolution, and disease importance of species within the Neotropical *Anopheles albitarsis* Group (Diptera, Culicidae). **Journal of Vector Ecology**, v. 1, p.168-81, 2014.
- FÜHRDING-POTSCHKAT, P.; KREFT, H.; ICKERT-BOND, S.M. Influence of different data cleaning solutions of point-occurrence records on downstream macroecological diversity models. **Ecology and Evolution**, v. 12, p. e9168, 2022.
- GOBERVILLE, E.; BEAUGRAND, G.; HAUTEKEETE, N.C.; PIQUOT, Y.; LUCZAK, C. Uncertainties in the projection of species distributions related to general circulation models. **Ecology and Evolution**, v. 5, p. 1100–1116, 2015.
- GURGEL-GONÇALVES, R.; GALVÃO, C.; COSTA, J.; PETERSON, A.T. Geographic distribution of Chagas disease vectors in Brazil based on ecological niche modeling. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012. p. 1–15, 2012.
- IBARRA-CERDEÑA, C.N.; ZALDÍVAR-RIVERÓN, A.; PETERSON, A.T.; SÁNCHEZ-CORDERO, V.; RAMSEY, J. M. Phylogeny and niche conservatism in North and Central American triatomine bugs (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae), vectors of Chagas' disease. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, p. e3266, 2014.
- JANSEN, V.A.; YOSHIMURA, J. Populations can persist in an environment consisting of sink habitats only. **PNAS**, v. 95, p. 3696-3698, 1998.
- JIMÉNEZ, L.; SOBERÓN, J. Leaving the area under the receiving operating characteristic curve behind: An evaluation method for species distribution modelling applications based on presence-only data. **Methods Ecology and Evolution**, v. 11, p. 1571–1586, 2020.
- KARGER, D.N.; CONRAD, O.; BÖHNER, J.; KAWOHL, T.; KREFT, H.; SORIA-AUZA, R.W.; et al. Climatologies at high resolution for the earth's land surface areas. **Scientific data**, v. 4, p. e170122, 2017.
- KRAMER-SCHADT, S.; NIEDBALLA, J.; PILGRIM, J.D.; SCHRÖDER, B.; LINDENBORN, J.; REINFELDER, V.; et al. The importance of correcting for sampling bias in MaxEnt species distribution models. **Diversity Distribution**, v. 19, p. 1366-1379, 2013.

- LAWSON, C.R.; HODGSON, J.A.; WILSON, R.J.; RICHARDS, S.A. Prevalence, thresholds and the performance of presence–absence models. **Methods Ecology and Evolution**, v. 5, p. 54-64, 2014.
- LIU, C.; NEWELL, G.; WHITE, M. On the selection of thresholds for predicting species occurrence with presence-only data. **Ecology Evolution**, v. 6, p. 337-348, 2016.
- LOBO, J.M.; JIMÉNEZ-VALVERDE, A.; REAL, R.; AUC: a misleading measure of the performance of predictive distribution models. **Global Ecology and Biogeography**, v. 17, p. 145-151, 2008.
- MARQUES, R.; KRÜGER, R.F.; CUNHA, S.K.; SILVEIRA, A.S.; ALVES, D.M.C.C.; RODRIGUES, G.D.; et al. Climate change impacts on *Anopheles (K.) cruzii* in urban areas of Atlantic Forest of Brazil: Challenges for malaria diseases. **Acta Tropica**, v. 224, p. 106123, 2021.
- MEROW, C.; MAITNER, B.S.; OWENS, H.L.; KASS, J.M.; ENQUIST, B.J.; JETZ, W.; et al. Species' range model metadata standards: RMMS. **Global Ecology and Biogeography**. v. 28. p.1912–1924, 2019
- MEROW, C.; SMITH, M. J.; SILANDER, J. A. A practical guide to MaxEnt for modeling species' distributions: what it does, and why inputs and settings matter. **Ecography**, v. 36, n. 10, p. 1058–1069, 2013.
- NOCE, S.; CAPORASO, L.; SANTINI, M. A new global dataset of bioclimatic indicators. **Scientific data**, v. 7, p. e398, 2020.
- OWENS, H.L.; CAMPBELL, L.P.; DORNAK, L.; SAUPE, E.E.; BARVE, N.; SOBERÓN, J.; et al. Constraints on interpretation of ecological niche models by limited environmental ranges on calibration areas. **Ecological Modelling**, v. 263, p. 10–18, 2013.
- PALANIYANDI, M. The role of remote sensing and GIS for spatial prediction of vector-borne diseases transmission: a systematic review. **Journal of vector borne diseases**, v. 49, p. 197–204, 2012.
- PARK, D.S.; DAVIS, C.C. Implications and alternatives of assigning climate data to geographical centroids. **Journal of Biogeography**, v. 44, p. 2188–2198, 2017.
- PETERSON, A.T.; CAMPBELL, L.P.; MOO-LLANES, D.A.; TRAVI, B.; GONZÁLEZ, C.; FERRO, M. C.; et al. Influences of climate change on the potential distribution of *Lutzomyia longipalpis* sensu lato (Psychodidae: Phlebotominae). **International journal for parasitology**, v. 47, p. 667–674, 2017.
- PETERSON, A.T.; PAPES, M.; SOBERÓN, J. Rethinking receiver operating characteristic analysis applications in ecological niche modeling. **Ecological Modelling**, v. 213, p. 63-72, 2008.
- PETERSON, A.T.; SOBERÓN, J.; Species Distribution Modeling and Ecological Niche Modeling: Getting the Concepts Right. **Natureza & Conservação**, v. 10. p. 102-107, 2012.
- PHILLIPS, S.J.; ANDERSON, R.P.; SCHAPIRE R.E. Maximum entropy modeling of species geographic distributions. **Ecological Modelling**, v. 190, p. 231-259, 2006.
- PULLIAM, H.R. On the relationship between niche and distribution. **Ecology Letters**, v. 3, p. 349-361, 2000.

- QIAO, H.; SOBERÓN, J.; PETERSON, A.T. No silver bullets in correlative ecological niche modelling: insights from testing among many potential algorithms for niche estimation. **Methods Ecology and Evolution**, v. 6, p. 1126-1136, 2015.
- SALES, L.P.; HAYWARD, M.W., LOYOLA, R. What do you mean by “niche”? Modern ecological theories are not coherent on rhetoric about the niche concept, **Acta Oecologica**, v. 110, p. e103701, 2021
- SCHNASE, J.L.; CARROLL, M.L. Automatic variable selection in ecological niche modeling: A case study using Cassin’s Sparrow (*P. cassinii*). **PLOS ONE**, v.17, p.e0257502, 2022.
- SCHNASE, J.L.; CARROLL, M.L. GILL, R.L.; TAMKIN, G.S.; LI, J.; STRONG, S.L.; et al. Toward a Monte Carlo approach to selecting climate variables in MaxEnt. **PLOS ONE**, v. 16, p. e0237208, 2021.
- SILLERO, N.; ARENAS-CASTRO, S.; ENRIQUEZ-URZELAI, U.; VALE, C.G.; SOUSA-GUEDES, D., MARTÍNEZ-FREIRÍA, F.; et al., Want to model a species niche? A step-by-step guideline on correlative ecological niche modelling. **Ecological Modelling**, v. 456, p. e109671, 2021.
- SILLERO, N.; CAMPOS, J.C; ARENAS-CASTRO, S.; BARBOSA, A.M. A curated list of R packages for ecological niche modelling. **Ecological Modelling**, v. 476, p. e110242, 2023.
- SOBERÓN, J.; NAKAMURA, M. Niches and distributional areas: concepts, methods, and assumptions. **PNAS**, v. 106, p. 19644–19650, 2009.
- SOBERÓN, J.M.; PETERSON, A.T. Interpretation of Models of Fundamental Ecological Niches and Species’ Distributional Areas. **Biodiversity Informatics**, v. 2, p. 1-10, 2005.
- SOBERÓN, J.M. Grinnellian and Eltonian niches and geographic distributions of species. **Ecology Letters**, v. 10, p. 1115-1123, 2007.
- SOBERÓN, J.M. Niche and area of distribution modeling: a population ecology perspective. **Ecography**, v. 33, p. 159-167, 2010.
- VANDERWAL, J.; SHOO, L.P.; GRAHAM, C.; WILLIAMS, S.E. Selecting pseudo-absence data for presence-only distribution modeling: how far should you stray from what you know? **Ecological Modelling**, v. 220, P. 589–594, 2009.
- VARELA, S.; LIMA-RIBEIRO, M.S.; TERRIBILE, L.C.; A Short Guide to the Climatic Variables of the Last Glacial Maximum for Biogeographers. **PLOS ONE**, v. 10, p. e0129037, 2015.
- WARREN, D.L.; WRIGHT, A.N.; SEIFERT, S.N.; SHAFFER, H.B. Incorporating model complexity and spatial sampling bias into ecological niche models of climate change risks faced by 90 California vertebrate species of concern. **Diver. Dis.**, v.20, p.334-343, 2014.
- YATES, K.L.; BOUCHET, P.J.; CALEY, M.J.; MENGERSEN, K.; RANDIN, C.F.; PARNELL, S., et al. Outstanding Challenges in the Transferability of Ecological Models. **Trends in Ecology & Evolution**, v. 33, p. 790–802, 2018.
- ZURELL, D.; ELITH, J.; SCHRÖDER, B. Predicting to new environments: tools for visualizing model behaviour and impacts on mapped distributions. **Diversity and Distributions**, v. 18, p. 628-634, 2012.
- ZURELL, D.; FRANKLIN, J.; KÖNIG, C.; BOUCHET, P.J.; DORMANN, C.F.; ELITH, J.; et al. A standard protocol for reporting species distribution models. **Ecography**, v. 43, p. 1261-1277, 2020.

CRIOCOCOSE: UM IMPORTANTE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Alice Roberto de Gusmão Perazzoni¹, Rafaella Albuquerque e Silva^{1,2}, Gabriela Vieira Carneiro Guimarães¹, Jeannie Yokoyama de Sousa⁵, Claudia Aparecida da Silva⁴ e Fabíola Fernandes dos Santos Castro^{1,3}

1. Centro Universitário de Brasília, Brasília, Brasil;
2. Ministério da Saúde, Brasília, Brasil;
3. Fleury Medicina e Saúde, Brasília, Brasil;
4. UFAPE Cursos Especializados, São Paulo, Brasil;
5. Instituto Hospital de Base, Brasília, Brasil.

RESUMO

O gênero *Cryptococcus* é composto por mais de 30 espécies, dentro destas, duas possuem maior importância clínica para os seres humanos, *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. *C. neoformans* pode ser encontrado em solo contaminado com excremento de pombos (*Columba livia*) e outras aves, enquanto *C. gattii* pode ser encontrado nos espaços ocultos de árvores e no material vegetal em decomposição. Seus principais mecanismos de virulência incluem a presença da sua cápsula polissacarídica, suas alterações fenotípicas, da melanização, da urease, da fosfolipase, da proteinase e da termotolerância. A infecção geralmente é resultado da inalação das partículas infecciosas transportadas pelo ar. A meningite criptocócica é a forma de manifestação mais comum, pois o fungo possui tropismo pelo sistema nervoso central podendo ser devido a presença de substratos particulares da região, de receptores nas células neuronais utilizadas pelo fungo ou uma forma de evadir o sistema imune. Para esta análise descritiva foram utilizados os dados provenientes do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) no período de 2018 a 2022. Foram utilizadas variáveis demográficas (sexo e idade), clínicas (tipo de criptococose e coinfeção com HIV), diagnóstico (principal e secundário), de evolução (cura ou óbito); além de variáveis de lugar (por estado) das internações por criptococose. No período, 2.086 internações foram realizadas em todo o país. Para melhor compreensão e análise das medidas de prevenção e controle do *Cryptococcus spp.* é necessário o entendimento da legislação sobre o controle da principal espécie disseminadora desse patógeno, o pombo doméstico.

Palavras-chaves: Criptococose, pombo and meningite fúngica.

ABSTRACT

The genus *Cryptococcus* is made up of more than 30 species, of which two are of greater clinical importance for humans, *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *C. neoformans* can be found in soil contaminated with the excrement of pigeons (*Columba livia*)

and other birds, while *C. gattii* can be found in the hollow spaces of trees and in decaying plant material. Its main virulence mechanisms include the presence of its polysaccharide capsule, its phenotypic changes, melanization, urease, phospholipase, proteinase and thermotolerance. Infection is usually the result of inhaling airborne infectious particles. Cryptococcal meningitis is the most common form of manifestation, as the fungus has tropism for the central nervous system, which may be due to the presence of particular substrates in the region, receptors in the neuronal cells used by the fungus or a way of evading the immune system. For this descriptive analysis, data from the Hospital Information System (SIH) were used from 2018 to 2022. Demographic (sex and age), clinical variables (type of cryptococcosis and co-infection with HIV), diagnosis (main and secondary), evolution (cure or death); in addition to place variables (by state) of hospitalizations for cryptococcosis. During the period, 2,086 hospitalizations were carried out across the country. For a better understanding and analysis of prevention and control measures for *Cryptococcus spp* it is necessary to understand the legislation on the control of the main species that spreads this pathogen, the domestic pigeon.

Keywords: Cryptococcosis, pigeon and fungal meningitis.

1. INTRODUÇÃO

O gênero *Cryptococcus* (Figura 1) é composto por mais de 30 espécies, dentro destas, duas possuem maior importância clínica para os seres humanos, *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (GAZZONI et al., 2010; BRASIL, 2012). O fungo se apresenta na forma de uma levedura encapsulada saprófita, cujo diâmetro pode variar devido a espessura da cápsula, entre 2 a 20 micrômetros (PROCOP et al., 2017).

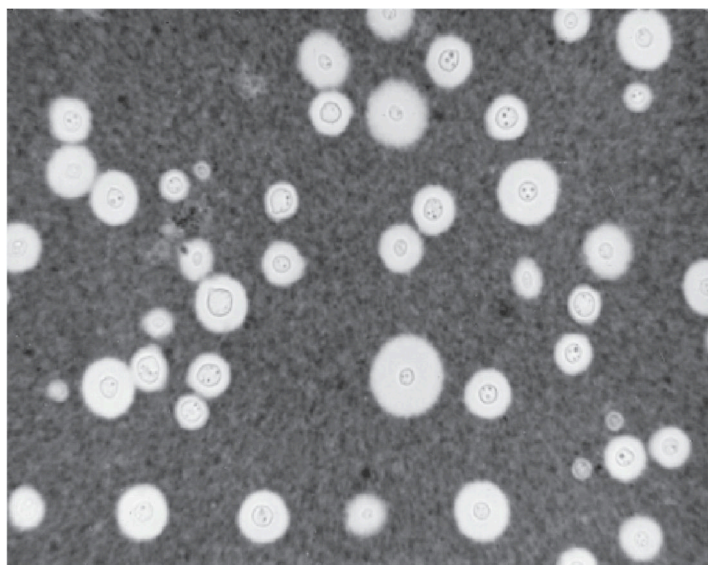


Figura 01. *Cryptococcus* sp. com diâmetros diversificados e suas cápsulas em microscopia com tinta nanquim.

Fonte: Procop et al. (2017).

C. neoformans pode ser encontrado em solo contaminado com excremento de pombos (*Columba livia*) e outras aves, como galinhas e perus. Também pode ser encontrado colonizando a região da mucosa, localizada no papo de pombos, é capaz de utilizar as fezes do animal como fonte de nutrientes. Este material possui alta quantidade de nitrogênio e o pH adequado para a sua replicação (Figura 2) (MULLER; NISHIZAWA, 2017; PROCOP et al., 2017; CÔRREA et al., 2019).

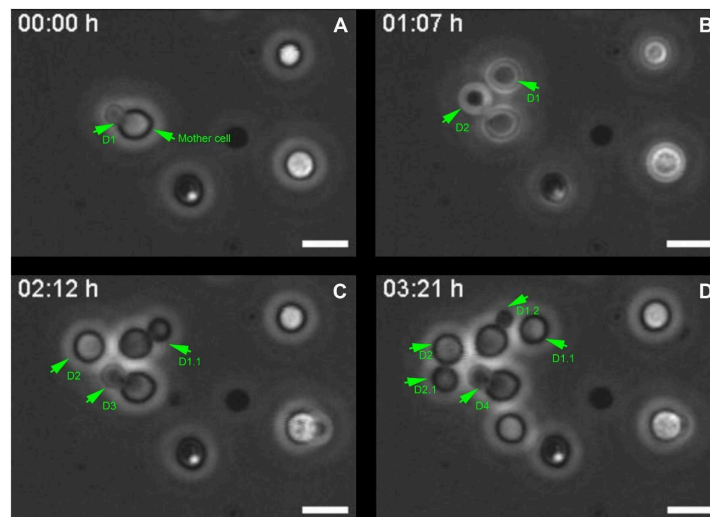


Figura 2. *C. neoformans* e o processo de brotamento.

Fonte: ARAÚJO et al., 2021.

Já o *C. gattii* pode ser encontrado nos espaços ociosos de árvores e no material vegetal em decomposição. Endêmico na Austrália, estima-se que os fatores principais responsáveis por propagar o fungo, em vários continentes, sejam a importação de eucaliptos, somado ao maior acesso a viagens internacionais e alterações climáticas. No Brasil sua presença é endêmica na Amazônia, podendo ser encontrado igualmente no Nordeste (KWON-CHUNG et al., 2014; SLOAN, 2014; CÔRREA et al., 2019). Geralmente o *C. neoformans* é isolado em amostras de pacientes imunodeprimidos, enquanto o *C. gattii* é detectado em imunocompetentes (NASSER; NASSER FILHO; VIEIRA, 2012).

Os fungos do gênero *Cryptococcus sp.* apresentam-se na forma de leveduras em sua fase assexuada, e na forma de *Filobasidiella neoformans* e *Filobasidiella bacillispora* na fase sexuada (Figura 3). No ambiente e nos tecidos do hospedeiro encontram-se encapsuladas, com ou sem brotamento único ou múltiplo, sem hifas ou pseudo-hifas, arredondadas ou ovaladas (CARDOSO, 2013; CHEN; MEYER; SORRELL, 2014).

Na maioria dos seres que se reproduzem de forma sexuada há o envolvimento de dois sexos ou *mating-types*, nos fungos, podem acontecer transições na sexualidade envolvendo dois ou mais mating-types. A espécie *Cryptococcus* sp. se reproduz sexuadamente por um sistema bipolar, onde um único locus MAT ocorre nos alelos A e a, que definirão a identidade da célula. Uma hifa dicariótica será formada quando duas células de mating-types opostos se fundirem, e depois se diferenciam formando basídios, ocorrendo uma fusão nuclear e meiose. Superficialmente aos basídios, longas cadeias de basidiósporos a e α serão formados e lançados no ambiente em formato de leveduras, com potencial de infecção. O *Cryptococcus* sp. ainda pode se reproduzir unissexuadamente, principalmente entre células a, originando células diplóides (a/a) ou células haplóides (a). A fase assexuada é em grande parte haplóide, e a reprodução acontecerá por meio do brotamento (Figura 2), onde a célula mãe sofrerá um prolongamento e divisão nuclear, dando origem a uma célula filha idêntica à mãe (NUNES, 2013; KWON-CHUNG et al., 2014). Os principais mecanismos de virulência incluem a presença de cápsula polissacarídica, alterações fenotípicas, melanização, urease, fosfolipase, proteinase e termotolerância (KWON-CHUNG et al., 2014; CASADEVALL et al., 2019).

A cápsula, considerada o principal fator virulência, é composta em grande parte por galactoxilomanana (GalXM). Sua estrutura ainda não foi bem definida, a complexidade química e insolubilidade a alguns solventes tornam o estudo um obstáculo (CASADEVALL et al., 2019).

Nascimento (2016), relaciona a alta morbidade da espécie *C. gattii* com o tamanho da cápsula, bem como a maior produção de fosfolipases e melanina (Figura 3). A cápsula atua impedindo o recrutamento de células inflamatórias, enquanto depleta o sistema complemento e suprime a produção de anticorpos, incapacitando a sinalização de hipersensibilidade (FEDER, 2012).

A melanina, presente na parede celular, atua como antioxidante, protegendo-o de espécies reativas de oxigênio (EROs), do sistema imune, altas temperaturas, da radiação ionizante e ultravioleta. Graças a isto o microrganismo é capaz de se adaptar a diversos ambientes. Produzida na presença do composto L,3,4-diidroxi-fenilalanina (L-DOPA) por intermédio das lacases, que são expressadas na ausência de nutrientes e minimamente em sua presença. Alguns estudos indicam que as lacases também estão relacionadas a sua capacidade de adesão à madeira (CASADEVALL; ROSAS; NOSACHUNK, 2000; LEE et al., 2019).

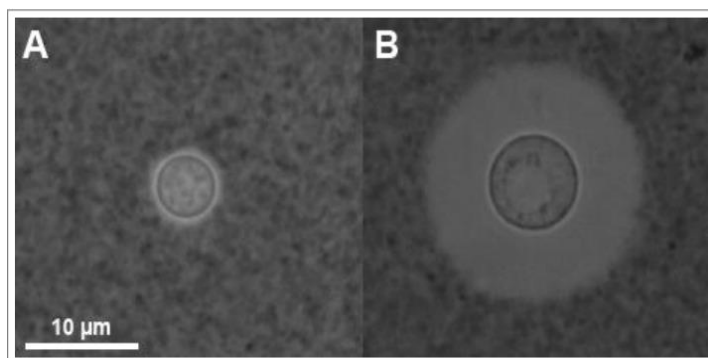


Figura 3. A cápsula da levedura de *C. neoformans* cultivada em um ambiente com nutrientes suficientes e ao lado privado de nutrientes.

Fonte: Casadevall et al. (2019).

Exoenzimas, como as oxidases e proteases possuem propriedades antifagocíticas. A urease está envolvida na evasão dos mecanismos de defesa no pulmão e sua passagem pela barreira hematoencefálica, sua hidrólise libera amônia, aumentando o pH e a melanização do fungo, permitindo uma maior replicabilidade. A sua deficiência foi observada em cepas menos virulentas. Enquanto as fosfolipases e proteinases são necessárias na invasão dos tecidos e propagação em seu hospedeiro, favorecendo a disseminação hematogênica e a infecção das meninges (PESSOA; SILVA; GOMES, 2012; ALMEIDA; WOLF; CASADEVALL, 2015; FU et al., 2018; BAKER; CASADEVALL, 2023).

A criptococose é uma micose sistêmica, capaz de acometer animais, indivíduos hígidos e grupos suscetíveis, como imunodeprimidos, imunossuprimidos e imunocomprometidos (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016). Na maioria dos casos, o agente etiológico isolado é o fungo *C. neoformans* e o paciente é portador de HIV. Inicialmente, ao ser identificado em 1894, o fungo não foi considerado um patógeno de relevância, entretanto com a disseminação do vírus da imunodeficiência humana nos anos 80, o *Cryptococcus* sp. passou a ser apontado como a micose mais letal para os portadores do vírus (PARK et al., 2009; SPEC; POWDERLY, 2018; BASTOS et al., 2022).

A infecção geralmente é resultado da inalação das partículas infecciosas transportadas pelo ar (LACAZ et al., 2002). No pulmão o microrganismo pode ser eliminado ou permanecer em latência, devido ao estabelecimento de granulomas, caso haja a queda da imunidade pode se multiplicar intracelularmente, até mesmo no interior de macrófagos (TREVIANO-CONTADOR et al., 2017). Se a resposta imune gerada não for suficiente para controlar a infecção, as leveduras podem migrar pela corrente sanguínea e atravessar a

barreira hematoencefálica, chegando ao sistema nervoso central, desencadeando a meningoencefalite (COELHO; BOCCA; CASADEVALL, 2014; PENNISI et al., 2013).

A criptococose pulmonar tende a acometer indivíduos imunocompetentes, podendo apresentar-se assintomática, com sintomas inespecíficos ou gripais, tais como tosse e febre, evoluindo para uma pneumonia. Isto pode acarretar na escolha de tratamento equivocado, no atraso do diagnóstico e na progressão da doença. Quando a infecção pulmonar progride ou caso haja reativação da latência, a infecção pode se disseminar por via hematogênica e acometer outras regiões, como o sistema nervoso central (SNC) (TELLES; MORETTI-BRANCHINI, 2004; MA; MAY, 2009; HEVEY, 2019). A meningite criptocócica é a forma de manifestação mais comum, pois o fungo possui tropismo pelo SNC. Lin e Heitman (2006), sugerem que pode ser devido a presença de substratos particulares da região, de receptores nas células neuronais utilizadas pelo fungo ou uma forma de evadir o sistema imune. Os sintomas presentes nesta infecção são a hipertensão intracraniana acompanhada de cefaleia, náusea acompanhada ou não de vômitos e, em poucos casos, rigidez no pescoço. Sintomas mais graves incluem convulsões, coma e alterações do nível de consciência, a última está associada ao mau prognóstico da doença (GRAYBILL, 2000; LIN; HEITMAN, 2006; SLOAN, 2014; HERKERTA et al., 2017; LIU, 2019).

As manifestações cutâneas são dificilmente diagnosticadas sem o auxílio da cultura de fungos e do exame histopatológico, onde uma amostra do tecido lesionado é necessária. Estudos de casos descrevem a presença de lesões nodulares, as bordas altas, úlcera centralizada côncava rodeada de escoriações e outras lesões. Em alguns casos pode estar associada à disseminação do microrganismo no hospedeiro (NASSER; NASSER FILHO; VIEIRA, 2012; NOGUCHI, 2019).

O diagnóstico pode ser confirmado por meio da visualização da levedura em exames histopatológicos, biologia molecular, ensaio imunoenzimático (ELISA), cultura ou através de tinta da china, que permite visualizar a cápsula do fungo. As amostras dependem do sítio de infecção, podendo consistir de fragmentos de tecido, sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR), urina, dentre outros. Testes de triagem são muito utilizados, tais como teste rápido, teste sorológico e exame direto (NASSER; NASSER FILHO; VIEIRA, 2012).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ANÁLISE DESCRITIVA DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE CRIPTOCOCOSE NO BRASIL

A criptococose, doença fúngica causada pelo *Cryptococcus* spp., desperta atenção crescente em âmbito global, devido ao seu impacto potencial na saúde pública. Foi inicialmente incluída na lista de notificação compulsória pela Portaria nº 264 de fevereiro de 2020, mas posteriormente revogada pela Portaria nº 1.061 de maio do mesmo ano. Apesar da ausência de compulsoriedade, a relevância da criptococose é amplamente debatida no Brasil em território nacional (BRASIL, 2020).

Com o intuito de compreender a epidemiologia e os fatores de risco associados a essa doença, é fundamental realizar a caracterização clínica e demográfica dos casos de criptococose no Brasil. Como não é uma doença de notificação compulsória, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) não dispõe de dados suficientes para a realização de uma avaliação nacional dos casos. Dessa forma, para esta análise descritiva foram utilizados os dados provenientes do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) no período de 2018 a 2022. Foram utilizadas variáveis demográficas (sexo e idade), clínicas (tipo de criptococose e coinfeção com HIV), diagnóstico (principal e secundário), de evolução (cura ou óbito); além de variáveis de lugar (por estado) das internações por criptococose.

No período supracitado, 2.086 internações foram realizadas em todo o país. Destas, 28% eram do sexo feminino e 72% do sexo masculino (Figura 4). A maior frequência da doença em homens já foi relatada na literatura, que aponta que o número de casos de criptococose no gênero masculino é de 62,3% e 70%. O mesmo estudo constatou que a faixa etária de 30 a 60 anos é a principal atingida entre os homens (ALMEIDA; MACHADO, 2017). Essa diferença entre os sexos pode ser justificada hipoteticamente pela presença da próstata. Diversos estudos têm relatado que a próstata pode ser considerada um reservatório de leveduras do *Cryptococcus* spp. Essas pesquisas têm demonstrado a presença do fungo nesse órgão, indicando a possibilidade de colonização e proliferação do *Cryptococcus* spp. (ALMEIDA; MACHADO, 2017).

Ademais, existe a possibilidade de que os hormônios femininos desempenhem um papel significativo na resposta imunológica contra o *Cryptococcus* spp. semelhante ao que

já foi estabelecido na paracoccidiodomicose. Em pesquisas realizadas com ratos, foi observado que fêmeas infectadas por *C. neoformans* apresentaram níveis superiores de TNF- α e IFN- γ no baço e no sangue em comparação aos machos (MEZZARI, 2013).

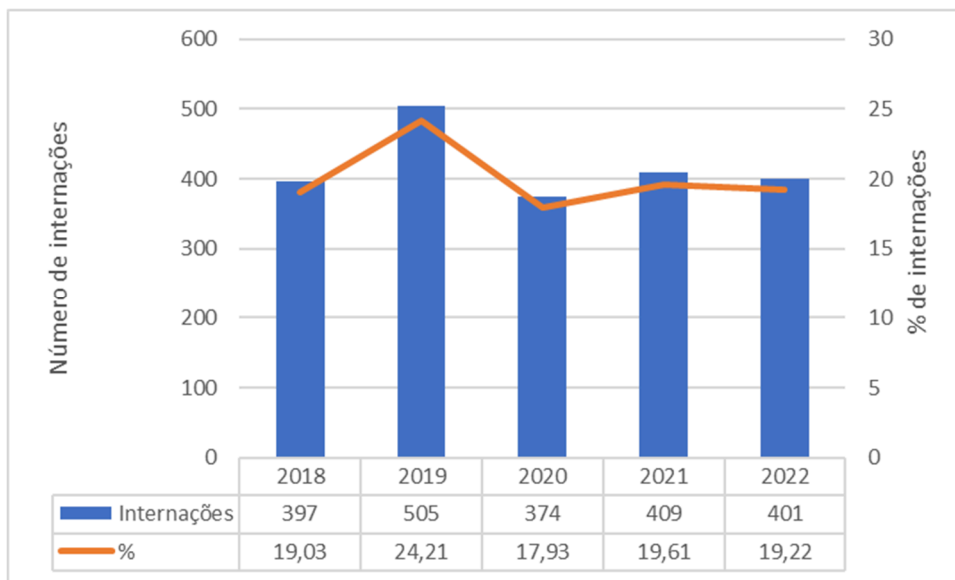


Figura 4. Internações por ano no Brasil, 2018 a 2022.

A faixa etária de 36 a 43 anos foi a de maior proporção, representando um total de 442 internações, sendo 319 do sexo masculino (72%) (Figura 5).

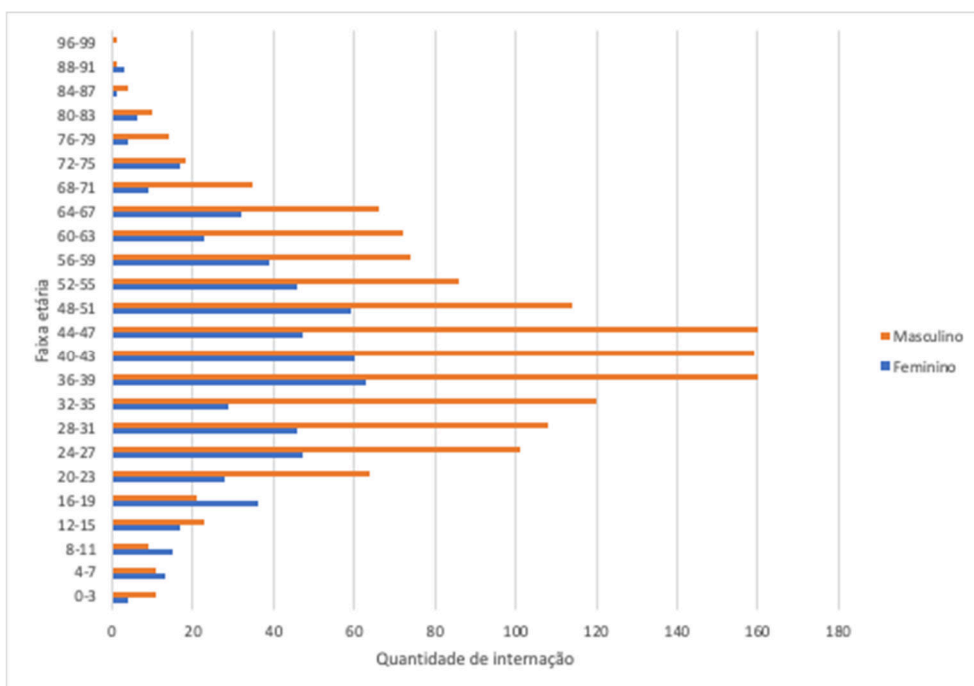


Figura 5. Casos de internação por criptococose por sexo e faixa etária, Brasil, 2018 a 2022.

Quando avaliadas as internações por tipo de manifestação clínica, a criptococose cerebral representou 64,6% das internações (1.348/2.086), seguida de 205 (9,8%) por criptococose não especificada e 183 (8,8%) por criptococose pulmonar (Figura 6).

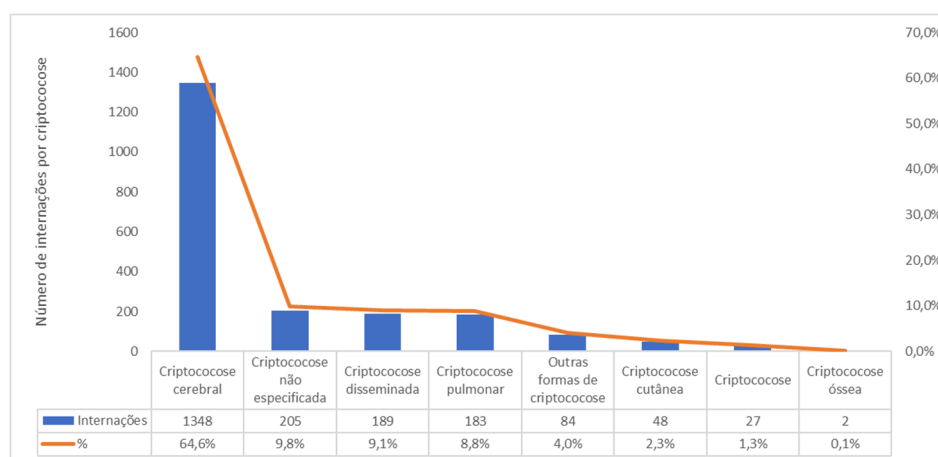


Figura 6. Internações por tipo de criptococose, Brasil, 2018 a 2022.

Trabalhos anteriores já corroboram com esse achado. *Cryptococcus* spp. tem preferência pelo sistema nervoso central (SNC), resultando na meningite criptocócica, que é a manifestação clínica mais frequente e grave da infecção (DA SILVA *et al.*, 2020). Nesta esteira, estudo realizado em um hospital universitário do Sudeste do Brasil, a meningite criptocócica foi a manifestação clínica mais comum entre os grupos de estudos (NASCIMENTO *et al.*, 2021). Esta apresentação clínica é a mais grave. Em investigação realizada sobre a mortalidade por criptococose no Brasil de 2000 a 2012, revelou que a criptococose cerebral foi a forma clínica mais comumente observada, representando 82,4% (4.743/5.755) das mortes, se manifestando principalmente como meningite criptocócica, e seguida de criptococose não disseminada 588 (10,3%) dos casos (SOARES, 2015).

A criptococose pulmonar registrou percentual de internações semelhante ao da criptococose não especificada e disseminada. No entanto, quando comparada com a criptococose cerebral, a criptococose pulmonar é frequentemente subdiagnosticada devido às limitações nas ferramentas de diagnóstico, afetando mais de 50% dos pacientes sem fatores de risco ou distúrbios imunológicos subjacentes. Um estudo de 17 anos na Tailândia evidenciou que a criptococose pulmonar é mais comum em pacientes sem comprometimento imunológico do que naqueles que estão imunocomprometidos. Além de se confundir com outras condições, como o câncer de pulmão e a tuberculose pulmonar (SETIANINGRUM *et al.*, 2019). A distribuição das internações por criptococose cerebral e os estados brasileiros

indica a maior prevalência para o estado São Paulo, com 512 (38%) internações, seguido de Minas Gerais, com 110 (8%) e Rio Grande do Sul, com 75 (6%). O estado de São Paulo registrou os maiores números de internações por criptococose, em parte devido ao fato de que muitos pacientes vieram de outras regiões do país em busca de tratamento. Embora a maioria dos casos seja tratado em seus estados de origem, a análise revelou que São Paulo recebe pacientes de outros seis estados, incluindo Espírito Santo, Minas Gerais, Pernambuco, Mato Grosso, Roraima e Goiás. Esse cenário destaca a posição de São Paulo como um centro de referência para o tratamento de pacientes com quadros mais graves de criptococose, atraindo pessoas de várias partes do país em busca de assistência médica especializada.

Em análise retrospectiva de 2000 a 2013, no Pronto Socorro Hospital das Clínicas, Minas Gerais, a neurocriptococose correspondeu a 0,13% das admissões no serviço de urgência, com taxa de mortalidade de 25%; observando uma distribuição de gênero comumente registrada na proporção homem/mulher de 2:1. Detectar prontamente essa condição é essencial para um tratamento eficaz, a fim de evitar lesões que possam levar a óbitos (GOUVEIA *et al.*, 2018). Igualmente, em estudo baseado nas informações dos prontuários de pacientes em um hospital do interior de São Paulo, de 2006 a 2018, foi observada a neurocriptococose em 64,5% dos casos (NASCIMENTO, 2020).

Outro aspecto relevante à gravidade, além da forma, é a resposta imune do paciente. Quando comparados os pacientes com diagnóstico de criptococose coinfectados com o vírus do HIV, os dados são relevantes. Pacientes imunocomprometidos, como indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), apresentam maior suscetibilidade em contrair infecções fúngicas invasivas oportunistas. Entre essas infecções, *Cryptococcus spp.* está entre os principais agentes causadores e são comumente identificados na prática médica.

Dos 2.086 pacientes internados por criptococose nesta análise, 428 (21%) possuem diagnóstico de HIV. Aproximadamente 6% dos casos de AIDS no Brasil são coinfectados com *Cryptococcus spp.* O impacto da coinfeção *Cryptococcus spp.* e HIV é reafirmado pelos resultados de necropsias, que revelam a ocorrência dessa infecção fúngica em achados de necropsias, com uma variação de 12 a 15,8% na região Sudoeste do país (FREITAS, 2022).

Em estudo retrospectivo de 38 anos do sul da Índia, constataram o maior número de casos de acometimento no sistema nervoso central (n = 125) em 2006, com 89,6% de positividade para HIV. Devido à epidemia de HIV, houve um aumento significativo no número de casos de meningite criptocócica a cada ano. A alta taxa de mortalidade tem sido uma

característica comum da criptococose associada ao HIV, a menos que seja diagnosticada em estágios iniciais (LAHIRI et al., 2023). Outro estudo igualmente revela a incidência de criptococose em imunossuprimidos, notadamente, pacientes HIV positivo. Foram avaliados 230 casos de pacientes com suspeita clínica de criptococose nos últimos 5 anos em dois hospitais localizados na província de Jiangxi, região central-sul da China. Dos pacientes analisados, 59,3% apresentaram algum grau de imunocomprometimento, sendo que 61,9% desses casos estavam associados à infecção pelo HIV (YANG et al., 2021). Uma informação relevante sobre a meningoencefalite é que ela muitas vezes serve como um indicador inicial da presença do HIV, já que é frequentemente a primeira manifestação de doença em pacientes com AIDS que buscam atendimento médico (BRAUDES et al., 2021).

A análise do desfecho clínico dos pacientes diagnosticados com criptococose admitidos nos hospitais evidenciou a maior taxa para alta melhorado, 793 pacientes (38,01%), seguido de óbito fornecido pelo médico assistente, 360 pacientes (17,25%) (Figura 7).

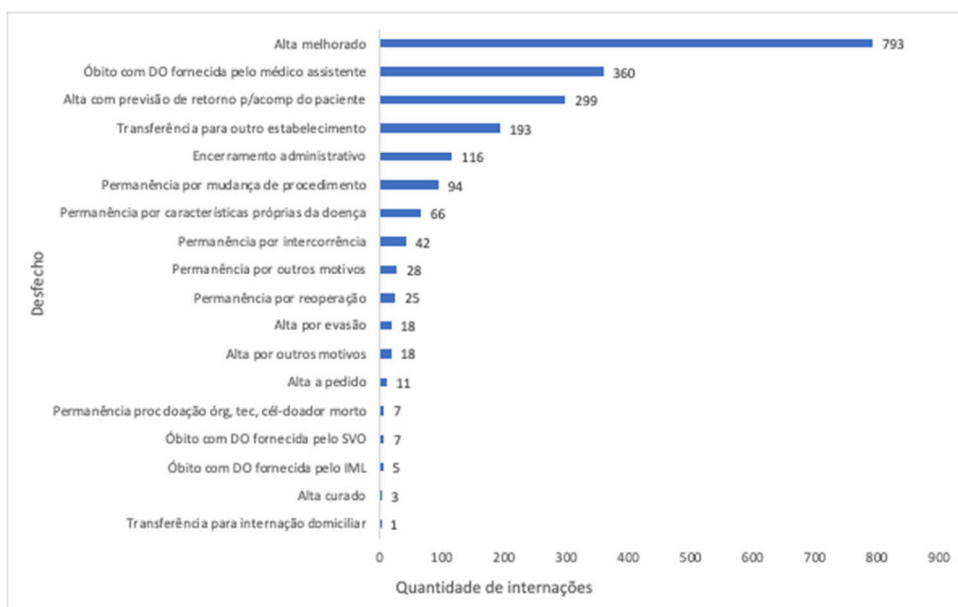


Figura 7. Desfecho clínico dos pacientes com criptococose de 2018 a 2022 no Brasil.

Os casos relatados de criptococose na literatura apresentam dados limitados quanto ao prognóstico da doença. Um dos motivos levantados é devido a predominância de casos de coinfeção HIV e *Cryptococcus* spp., que ao serem tratados com medicamentos antirretrovirais podem apresentar aumento da resposta imunológica, possibilitando maior controle da doença oportunista e diminuindo os casos de óbito (DINIZ et al., 2005).

Uma pesquisa de perfil epidemiológico e terapêutico de pacientes com criptococose atendidos em um hospital do Sul do Brasil, observou que 50% dos pacientes obtiveram alta por apresentarem melhora na condição clínica, mas tiveram que continuar o tratamento por pelo menos um ano. Dentre os pacientes que evoluíram para óbito, 83% eram imunodeprimidos, possuindo então uma doença base, principalmente AIDS (IANISKI et al., 2018).

2.2. MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA CRIPTOCOCOSE

Para melhor compreensão e análise das medidas de prevenção e controle do *Cryptococcus* spp. é necessário conhecimento sobre a literatura recente, bem como entendimento sobre o que regulamenta a legislação sobre o controle da principal espécie disseminadora desse patógeno, o pombo doméstico (*Columba livia*).

A Portaria do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) nº 29, de 24 de março de 1994, classificou o pombo doméstico (*Columba livia*) como uma espécie exótica da fauna brasileira, protegida pela Lei Federal 9.605 de 1999, a Lei de Crimes Ambientais. Como resultado, são vedadas ações de maus-tratos, a eliminação dos pombos ou a utilização de métodos violentos para controlar sua população (RIBEIRO, 2019).

A Instrução Normativa (IN) nº141, de dezembro de 2006 do IBAMA, é uma regulamentação destinada à proteção da fauna brasileira e à garantia da preservação de suas espécies. A IN dispõe sobre o controle e manejo ambiental de animais silvestres, incluindo os da fauna sinantrópica nociva que habitam áreas urbanas ou modificadas pelo homem. A norma também define fauna sinantrópica nociva em seu artigo 2º, inciso V, como “aquela que interage de forma negativa com a população humana, causando-lhe transtornos significativos de ordem econômica ou ambiental, ou que represente riscos à saúde pública” (BRASIL, 2006). No artigo 5º, elenca as “espécies sinantrópicas nocivas passíveis de controle por pessoas físicas e jurídicas devidamente habilitadas para tal atividade, sem a necessidade de autorização por parte do Ibama” (BRASIL, 2006), dentre elas o pombo doméstico (*Columba livia*). O controle deve ser realizado em cumprimento no que estabelece a legislação vigente, sobretudo no que tange aos maus-tratos, translocação e utilização de produtos químicos, que devem possuir o registro específico junto aos órgãos competentes, em observância à regulamentação específica vigente, Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989 e Decreto no 4.074, de 4 de janeiro de 2002. A instrução determina que “pessoas físicas ou

jurídicas interessadas no manejo ambiental ou controle da fauna sinantrópica nociva, devem solicitar autorização junto ao órgão ambiental competente nos respectivos Estados”, sob pena de incorrer em sanções penais, civis e administrativas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente (BRASIL, 2006).

Para discorrer sobre as medidas de prevenção e controle, foi realizada revisão de literatura. Foram utilizados dois portais para a busca de artigos: o Pubmed e o Google acadêmico. Para a busca no Pubmed foram utilizadas três estratégias de busca: 1. “(Cryptococcus) AND (control) NOT (treatment) NOT (pathogenesis)”;

2. “(Cryptococcus) AND (vaccine)”;

3. “(pigeon) AND (control) AND (Cryptococcus)”. No total, foram encontrados 202 resultados. Foram excluídos 185 artigos por não terem cumprido os critérios de inclusão (não estarem disponíveis de forma gratuita e não versarem sobre o tema relacionado às medidas de prevenção e controle). Para as estratégias de busca 1 e 2 foi considerado o período de 2017 a 2023, enquanto para a estratégia 3, foram analisados todos os resultados (de 1966 a 2023).

Na base de dados Google acadêmico foram realizadas duas estratégias de busca: 1. “(criptococose) AND (prevenção)” e 2: “(pombo) AND (controle)”. Ao total foram encontrados 963. Foram excluídos 949 por não cumprirem os critérios de inclusão. Ao todo, foram incluídos 31 artigos. Todas as medidas propostas foram incluídas no quadro 1.

Quadro 1. Medidas de controle e prevenção da criptococose.

Tema	Descrição	Referência
Bloqueios físicos	Uso de mecanismos físicos como telas, redes, arames, pregos, fio de nylon, químicos como geleia, tinta, repelente, ou outros meios que bloqueiem vãos, impedindo a entrada das aves em seus alojamentos. Métodos de espanto visual e sonoro.	BRASIL, 2016. RIBEIRO, 2019.
Controle por pessoas físicas e jurídicas devidamente habilitadas	Pombos (<i>Columba livia</i>), são espécies sinantrópicas nocivas suscetíveis de controle por pessoas físicas e jurídicas devidamente habilitadas para a atividade, sem a necessidade de autorização por parte do Ibama, entretanto, deve ser observada a legislação vigente, especialmente no que se refere à maus tratos, translocação e utilização de produtos químicos.	BRASIL, 2006.
Restringir acesso aos locais de nidificação	Restringir o acesso aos locais de nidificação, nos pontos onde tenham acesso a alimentação, realizar alterações em estruturas, edifícios e projetos arquitetônicos para torná-los menos atraentes para essa espécie de ave.	VASCONCELOS et al., 2018.

Evitar acúmulo de excretas e resíduos alimentares em vias públicas	Como medidas preventivas, o acúmulo de excrementos deve ser evitado especialmente em locais públicos, como praças, monumentos, edifícios e residências. Ademais, locais que servem como reservatório de lixo são apontados como fonte de alimento para aves e, conseqüentemente, significativos pontos de contaminação. Por esse motivo, depósitos de lixo devem ser mantidos fechados e/ou cercados a fim de restringir o acesso destes animais.	ALMEIDA; MACHADO, 2017; GOMES, et al., 2020; PIMENTA et al., 2021; RODRIGUES; MORAES; MESQUITA, 2022 DE SOUZA; DE SOUZA, 2018
Limpeza e higienização	Vigilância epidemiológica e das condições de higiene e limpeza de fezes, monitoramento de áreas com maior concentração de pombos e desinfecção dos ambientes que vivem. Realizar a umidificação dos locais com excretas antes de removê-las, dificultando a suspensão do pó que propicia a disseminação através de aerossóis. O uso de solução salina na umidificação de excretas de pombos promoveu eliminação do fungo em 24 de 27 pombas analisadas em estudo nos Estados Unidos.	TEODORO, et al. 2013; PIZANI; DOS SANTOS, 2017; BRITO-SANTOS et al., 2020; OLIVEIRA, 2021; WALTER; GUY, 1968; JÚNIOR; CUCIK; SANSONI, 2021; CORRÊA PINHEIRO, et al., 2019
Evitar sítios contaminados	Evitar exposição em locais com alta concentração de excretas de pombos, como medida de prevenção e contaminação da doença.	PINNER; HAJJEH; POWDERLY, 1995; ROCHA et al., 2018
Campanhas públicas/educação ambiental	Campanhas públicas para desencorajar a alimentação dos pombos pela população, manter depósitos de lixo fechados e informar sobre a conexão direta dos problemas ambientais causados a partir da interação com a natureza	VASCONCELOS et al., 2018; PIMENTA et al., 2021; RIBEIRO; FERREIRA, 2020.
Controle da população de pombos	Para o controle dessa espécie sinantrópica, não só é necessário reconhecer suas principais particularidades e dimensionar as formas habituais de notificação, mas também, conhecer os locais e regiões que possuam reclamações de incidência dessas aves, além de detalhar a situação da região em termos de abrigos, ninhos e disponibilidade de alimentos.	CUNHA et al., 2021.
Ação antrópica	O controle do <i>Cryptococcus spp.</i> é complexo devido à sua forma de disseminação, que é influenciada por fatores como desmatamento, mudanças climáticas, exploração do uso da terra, construção de rodovias, expansão urbana em áreas florestais, a água de lastro conduzida por embarcações também já foi retratada como disseminadora destes patógenos para outras localidades.	ACHESON et al., 2017; ROE et al., 2018.

Descoberta precoce e tratamento adequado	Detecção precoce e tratamento apropriado da criptococose reduzem morbidade e mortalidade. O teste rápido CrAg LFA semiquantitativo é simples, rápido, preciso e acessível para identificar infecções precoces. Em localidades com altas taxas de incidência de HIV, resistência a antirretrovirais e acesso limitado à terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a profilaxia antifúngica é recomendada, apesar da toxicidade e resistência. Atualmente, o desenvolvimento de fármacos antifúngicos naturais é estudado, em vista do surgimento de cepas resistentes aos fármacos habitualmente usados na rotina clínica de tratamento. O peptídeo antimicrobiano isolado da <i>Musca doméstica</i> , por exemplo, possui ação antifúngica contra o <i>Cryptococcus neoformans</i> .	BENEDICT et al., 2022; KLUMPH; HOEYNCK; BAUMGARDNER, 2020; SETIANINGRUM; RAUTEMAA-RICHARDSON; DENNING, 2019; YANG, et al. 2019.
Medidas auxiliares e manejo ambiental	Existem ainda substâncias que inibem a reprodução dos pombos, como o Ornitrol, que é um quimioesterilizante que impede a formação da gema do ovo. Em 2015 foi descrita uma técnica endoscópica de vasectomia para pombos, que pode ser empregada no controle populacional destas aves no futuro. A falcoaria tem sido apontada como uma forma apropriada de controle de aves sinantrópicas, entretanto, esta prática é capaz de reduzir apenas uma pequena parcela da população e suas deficiências podem impedir a aplicação em produções agrícolas	RIBEIRO, 2019. VASCONCELOS et al., 2018.
Vacinas	Estudos atuais demonstraram que a vacina pode induzir boa proteção contra a criptococose, sendo que a vacina do tipo atenuada foi capaz de induzir imunidade aos animais imunocompetentes, entretanto, ainda é necessário o aprofundamento de estudos em humanos quanto à sua eficácia.	ZHAO; LIN, 2021; RIZZO et al., 2021; NORMILE et al., 2022; PATHAKUMARI, LIANG, LIU, 2020; BISWAS, 2021

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle da população de pombos domésticos é fundamental para evitar a propagação de doenças. Esse manejo deve ser realizado em ação coordenada entre órgãos governamentais e comunidade, com a necessidade de fornecer orientação e educação de forma contínua.

4. REFERÊNCIAS

ACHESON, E. S.; GALANIS, E.; BARTLETT, K.; MAK, S.; KLINKENBERG, B. Searching for clues for eighteen years: Deciphering the ecological determinants of *Cryptococcus gattii* on Vancouver Island, British Columbia. **Revista Medical Mycology**, v. 56, p. 129–144, 2017.

ALMEIDA, R. L. G.; MACHADO, E. R. *Cryptococcus* spp. em Pacientes com HIV/SIDA: Revisão da Literatura. **Revista Ensaios e Ciência Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 18, n. 1, p. 55-63, 2017.

ALVES, M. J.; DO NASCIMENTO, I. S.; CRUZ, K. S.; MENESCAL, V. V. F.; MENESCAL, L. S. F.; SILVA, L. S. C.; et al. Cryptococcosis in HIV/AIDS patients in northern Brazil: Clinical aspects, molecular types and isolation of agents from environmental samples associated with patients. **Tropical Medicine & International Health**, v. 27, n. 4, p. 387–396, 2022.

ARAÚJO, G. R. S.; ALCÂNTARA, C. L.; RODRIGUES, N.; DE SOUZA, W.; PONTES, B.; FRASES, S. Ultrastructural Study of *Cryptococcus neoformans* Surface During Budding Events. **Front Microbiol**, v. 1; n. 12, p. 1-16, 2021.

BISWAS, P. S. Vaccine-Induced Immunological Memory in Invasive Fungal Infections - A Dream so Close yet so Far. **Journal Frontiers in Immunology**, v. 12, p. e 671068, 2021.

BRASIL. **Instrução Normativa IBAMA n.º 141, de 19 de dezembro de 2006**. Regulamenta o controle e o manejo ambiental da fauna sinantrópica nociva. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses: normas técnicas e operacionais**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. **Portaria nº 1.061, de 18 de maio de 2020**. Revoga a Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020, e altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 2020.

BRAUDES, I. C. S.; TEODORO, D. T.; SANTOS, A. E. M.; FIRMINO, F. F.; SENHORINHA, G. M.; LUCENA, L. S. Neurocriptococose: uma doença que não abre espaço para negligência em pacientes hiv positivos. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, v. 1, p. 162-179, 2021.

BRITO-SANTOS, F.; TRILLES, L.; FIRACATIVE, C.; WANKE, B.; CARVALHO-COSTA F. A.; NISHIKAWA M. M.; et al. Indoor Dust as a Source of Virulent Strains of the Agents of Cryptococcosis in the Rio Negro Micro-Region of the Brazilian Amazon. **Revista Microorganisms**, v. 8, n. 5, p. e682, 2020.

CARDOSO, N. A. **Criptococose: Uma revisão**. (Monografia) Programa de Pós-graduação - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

CASADEVALL, A., ROSAS, A. L., NOSANCHUK, J. D. Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. **Current Opinion in Microbiology**, v. 3, n. 4, p. 354-358, 2000.

CASADEVALL, A.; COELHO, C.; CORDERO, R. J. B.; DRAGOTAKES. Q.; JUNG, E.; VIJ, R.; WEAR, M. P. The capsule of *Cryptococcus neoformans*. **Virulence**. v. 10, n. 1, p. 822-831, 2019.

CHEN, S. C.; MEYER, W.; SORRELL, T. C. *Cryptococcus gattii* infections. **Clinical Microbiology**, v. 27, n. 4, p. 980-1024, 2014.

COELHO, C.; BOCCA, A. L.; CASADEVALL, A. The tools for virulence of *Cryptococcus neoformans*. **Advances in Applied Microbiology**, v. 87, p. 1–41, 2014.

CORRÊA PINHEIRO, M.; DOS REIS, D. S. T.; DE BRITO, M. T. F. M.; SIMÕES QUARESMA, J. A. Cryptococcosis in the Amazon: A current overview and future perspectives. **Revista Acta tropica**, v. 197, p. e105023, 2019.

CUNHA, L. T. S.; CANTARINO, L.; FERNANDES, P. V. N.; BRAZ, F. T.; SILVA, D. M. Pombos: distribuição dos problemas registrados no Distrito Federal, Brasil. **Revista Brasileira de ciência veterinária**, v. 28, n. 1, p. 42-47, 2021.

DA SILVA L.B.; BOCK D.; KLAFKE G.B.; SANCHOTENE K.O.; BASSO R.P.; BENELLI J.L.; et al. Cryptococcosis in HIV-AIDS patients from Southern Brazil: Still a major problem. **Journal of Mycologie Médicale**, v. 30, n. 4, 2020.

DA SILVA L.B.; BOCK D.; KLAFKE G.B.; SANCHOTENE K.O.; BASSO R.P.; BENELLI J.L.; et al. Cryptococcosis in HIV-AIDS patients from Southern Brazil: Still a major problem. **Journal of Mycologie Médicale**. v.30, n. 4, p. e 101044, 2020.

DINIZ, R. DOS S.; SILVA, I. D. DA; OLIVEIRA, M. T. B. DE; FERREIRA, A. A. A. Criptococose: revisão sistemática dos casos ocorridos no Brasil entre 1995-2005. **Ciências Médicas e Biológicas**, v. 4, n. 3, p. 236-24, 2005.

FEDER, V. **Purificação e caracterização de uma urease de *Cryptococcus gattii***. (Dissertação) Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular do Centro de Biotecnologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2008.

FERREIRA-PAIM, K.; ANDRADE-SILVA, L.; FONSECA, F. M.; FERREIRA, T. B.; MORA, D. J.; ANDRADE-SILVA, J.; et al. MLST-Based Population Genetic Analysis in a Global Context Reveals Clonality amongst *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* VNI Isolates from HIV Patients in Southeastern Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 1, p. e0005223, 2017.

FREITAS, W. F. DE. **Epidemiologia e manejo da criptococose no Distrito Federal, Brasil**. (Tese) Doutorado Medicina Tropical - Universidade de Brasília, Brasília, 2022.

GAZZONI, A. F.; OLIVEIRA, F. DE M.; SALLES, E. F.; MAYAYO, E.; GUARRO, J.; CAPILLA, J.; et al. Unusual morphologies of *Cryptococcus* spp. in tissue specimens: report of 10 cases. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 52, n. 3, p. 145–149, 2010.

GOUVEIA, V. A.; FERNANDES, B. F. S.; FROTA, E. R. C.; CUNNINGHAM, M. C. Q. E. S.; CHRISTO, P. P.; GOMEZ, R. S.; et al. Clinical Laboratory Characteristics of Cryptococcosis in Patients Admitted to the Emergency Room Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Tertiary Reference of the Unified Health System: Retrospective Analysis from 2000 to 2013. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, 2018.

GRAYBILL, J.R.; SOBEL, J.; SAAG, M.; VAN DER HORST, C.; POWDERLY, W.; CLOUD, G., RISER, L.; HAMILL, R.; DISMUKES, W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 1, p. 47-54, 2000.

HERKERT, P. F.; HAGEN, F.; PINHEIRO, R. L.; MURO, M. D.; MEIS, J. F.; QUEIROZ-TELLES F. Ecoepidemiology of *Cryptococcus gattii* in Developing Countries. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 4, p. 62, 2017.

HEVEY, M. A.; GEORGE, I. A.; RAVAL, K.; POWDERLY, W. G., SPEC, A. Presentation and Mortality of Cryptococcal Infection Varies by Predisposing Illness: A Retrospective Cohort Study. **The American Journal of Medicine**, v. 132, n. 8, p. 977-983, 2019.

IANISKI, L. B.; AZEVEDO, M. I.; WEIBLEN, C.; STIBBE, P. C.; TONDOLO, J. S. M.; BOTTON, S. DE A. Perfil epidemiológico e terapêutico de pacientes com criptococose atendidos em hospital escola de Santa Maria/RS. **Revista Saúde Santa Maria**, v. 44, n. 2, p. 1-12, 2018.

JÚNIOR, M.; CUCIK, J.; SANSONI, M. Ocorrência de *Cryptococcus* spp em guanum de aves coletados em locais públicos do município de Catanduva, estado de São Paulo. **Revista Manuscripta Médica**, v. 4, p. 4-9, 2021.

KWON-CHUNG, K. J.; FRASER, J. A.; DOERING, T. L.; WANG, Z.; JANBON, G.; IDNURM, A.; BAHN, Y. S. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 13, n. 10, p. 01-27, 2014.

LACAZ C. S.; HEINS-VACCARI E. M.; HERNÁNDEZ-ARRIAGADA G. L.; MARTINS E. L.; PREARO C. A. L.; CORIM S. M. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype B, in an immunocompetent patient. **Rev Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 44, n. 4. p. 225–8, 2002.

LAHIRI S.; MAJI S.; MANJUNATH, N.; BAHUBALI, V. H.; CHANDRASHEKAR, N. Trends of CNS Cryptococcosis during Pre and Post-HIV era: A 38 years' retrospective cohort analysis from south India. **Journal of mycologie médicale**, v. 33, n. 2, p. 101358, 2023.

LIN, X.; HEITMAN, J. The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex. **Annu Rev Microbiol**, v. 60, p. 69-105, 2006.

MA, H.; MAY, R. C. Virulence in *Cryptococcus* species. **Adv Appl Microbiol**, v. 67, p. 131-90, 2009.

MEZZARI, A.; WLIBBELLING, A. M. P.; FREITAS, G. O. de; MAY, G. G.; ALBÉ, G. C.; FILIK, H. P.; et al. Criptococose em Um Hospital Público de Porto Alegre. **Journal of infection control**, v. 2, n. 3, p. 1 - 5, 2013.

MULLER, M.; NISHIZAWA, M. A criptococose e sua importância na Medicina Veterinária. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**. v. 15, n. 1, p. 24-29, 2017.

NASCIMENTO, E.; BARIÃO, P. H. G.; KRESS, M. R. V. Z.; VILAR, F. C.; SANTANA, R. D. C.; GASPAR, G. G.; et al. Cryptococcosis by *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* Species Complexes in non-HIV-Infected Patients in Southeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e01692021, 2021.

NASCIMENTO, M. A.; SANTOS, E. C. M.; CARVALHO, V. M. D.; BORGES, M. S.; EDERLI, J. P. B.; ALBUQUERQUE, C. A. N. D.; et al. Perfil de pacientes com criptococose em hospital regional do interior de São Paulo. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e598997642, 2020.

- NOGUCHI, H.; MATSUMOTO, T.; KIMURA, U.; HIRUMA, M.; KUSUHARA, M.; IHN, H. Cutaneous Cryptococcosis. **The Journal of Medical Mycology**, v. 60, n. 4, p. 101-107, 2019.
- NORMILE, T. G.; CHU, T. H.; SHERIDAN, B. S.; POETA, M. D. Vaccine protection by *Cryptococcus neoformans* Δ sgl1 is mediated by $\gamma\delta$ T cells via TLR2 signaling. **Revista Mucosal Immunology**, v. 15, n. 6, p. 1416–1430, 2022.
- NUNES, T. J. C. **Identificação molecular de sorotipos e determinação de mating type de isolados clínicos de *Cryptococcus* spp.** (Dissertação) Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2013.
- OLIVEIRA, E. P. **Criptococose: Determinação do perfil clínico-demográfico de pacientes com AIDS atendidos em unidades de saúde pública de Pernambuco.** (Tese) Doutorado em Biologia de Fungos - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.
- PESSOA, C. C. B; SILVA, S. H. M. DA; GOMES, F. S. Produção de fatores de virulência in vitro por isolados de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* de origem clínica em Belém, Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazonica de Saude**, v. 3, n. 2, p. 59-65, 2012.
- PIMENTA, A. C.; RANGEL, G. T.; SOUSA, I. DE P.; PEREIRA, I. G.; MOREIRA, M. C. M.; DUARTE, T. P. A.; et al. Controle de pombos (*Columba livia*) em edificações urbanas: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais-Unidade Praça da Liberdade, Belo Horizonte, MG. **Revista Sinapse Múltipla**, v.10, n.1, p.58-60, 2021.
- PINNER, R. W.; HAJJEH, R. A.; POWDERLY, W. G. Prospects for Preventing Cryptococcosis in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Revista Clinical Infectious Diseases**, v. 21, p. S103-107, 1995.
- PIZANI, A. T.; DOS SANTOS, M. O. Criptococose em pacientes hiv positivos: revisão sistemática da literatura. **Revista Saúde Unioledo**, v. 1, n. 1, p. 90-106, 2017.
- PROCOP, G. W.; CHURCH D. L.; HALL G. S.; JANDA W. M.; KONEMAN E. W.; SCHRECKENBERGER P. C.; et al. **Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**. 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2017.
- RATHORE, S. S.; SATHIYAMOORTHY, J.; LALITHA, C.; RAMAKRISHNAN, J. A holistic review on *Cryptococcus neoformans*. **Microbial Pathogenesis**, v. 166, p. e 105521, 2022.
- RIBEIRO A. S; FERREIRA R. L. A problemática das superpopulações de pombos domésticos nos centros urbanos: proposição de medidas de controle e manejo. **Revista Caderno Meio Ambiente e Sustentabilidade**, v. 9, n. 16, p. 9-24, 2020.
- RIBEIRO, C. L. Criptococose e pombos urbanos (*Columba livia*): uma reflexão social, ambiental e de políticas públicas. **Revista Multitemas**, v. 24, n. 56, 2019.
- RIZZO, J.; WONG, S. S. W.; GAZI, A. D.; MOYRAND, F.; CHAZE, T.; COMMERE, P.; et al. *Cryptococcus* extracellular vesicles properties and their use as vaccine platforms. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 10, n. 10, p. e12129, 2021.
- ROCHA, I. C. A.; BARRETO, C. K. G.; DA SILVA, J. P. P.; RAMOS, V. G. Criptococose: Uma mini-revisão. **III Conbracis**, 2018.

- RODRIGUES, H. F.; MORAES, M. S.; MESQUITA, E. A. Incidence of cryptococosis in pigeons (*Columba livia*) and its impact in public health in Porto Velho/RO. **Revista Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e126111536931, 2022.
- ROE, C. C.; BOWERS, J.; OLTEAN, H.; DEBESS, E.; DUFRESNE, P. J.; MCBURNEY, S., et al. Dating the *Cryptococcus gattii* Dispersal to the North American Pacific Northwest. **Revista mSphere**, v. 3, p. 9 – 17, 2018.
- SETIANINGRUM, F.; RAUTEMAA-RICHARDSON R.; DENNING D. W. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. **Revista Medical Mycology**, v. 57, p. 133–150, 2019.
- SLOAN, D. J.; PARRIS, V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. **Clin Epidemiol.** v.13, n. 6, p.169-82, 2014.
- SOARES E. A. **Mortalidade por criptococose no Brasil (2000 a 2012)**. (Dissertação) Mestrado Epidemiologia em Saúde Pública – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, 2015.
- TELLES FILHO, F.Q.T.; MORETTI-BRANCHINI, M.L. **Criptococose**. In: CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. *Conduas em infectologia*. São Paulo: Atheneu, 2004.
- TEODORO, V. L. T.; GULLO F. P.; SARDI J. C. O.; TORRES E. M.; FUSCO-ALMEIDA A. M.; MENDES-GIANNINI, M. J. Environmental isolation, biochemical identification, and antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus* species. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, p. 759–764, 2013.
- VASCONCELOS, R. H.; TEIXEIRA, R. S. DE C.; DA SILVA, I. N. G.; LOPES, E. DE S.; MACIEL, W. C. Feral pigeons (*Columba livia*) as potential reservoirs of *Salmonella* sp. and *Escherichia coli*. **Revista Arq. Inst. Biol.**, v. 85, p.1-6, 2018.
- WALTER J. E.; GUY E. C. Control of *Cryptococcus neoformans* in pigeon coops by alkalinization. **Revista American Journal of Epidemiology**, v. 87, p. 173 – 178, 1968.
- YANG C.; BIAN Z.; BLECHERT O.; DENG F.; CHEN H.; LI Y.; et al. High Prevalence of HIV-Related Cryptococcosis and Increased Resistance to Fluconazole of the *Cryptococcus neoformans* Complex in Jiangxi Province, South Central China. **Frontiers in cellular and infection microbiology**., v. 11, p. e 723251, 2021.
- ZHAO, Y.; LIN, X. *Cryptococcus neoformans*: sex, morphogenesis, and virulence. **Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases**, v. 89, p. 104731, 2021.

INFECÇÃO URINÁRIA NO BRASIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Marianne Sampaio Alves¹ e Milena Soares dos Santos¹

1. Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, BA, Brasil.

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais comuns diagnosticadas na rotina clínico-laboratorial em todo o mundo. Esta patologia acomete indivíduos de todas as idades, especialmente mulheres e gestantes. Os principais patógenos são bactérias Gram negativas (BGN), cuja elevada frequência, bem como as recidivas, tornam a ITU associada a alta morbidade, o que representa um desafio para a saúde pública. Dessa forma, este estudo tem como objetivos atualizar a literatura sobre a prevalência, os aspectos microbiológicos e o perfil de resistência aos antibióticos dos casos de ITU causados por BGN ocorridos no Brasil. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura a partir de artigos publicados entre 2012 e 2022 nas bases de dados eletrônicas PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane. Foram incluídos trabalhos originais, nos idiomas português, espanhol ou inglês. Como resultado da busca, obteve-se 18 estudos, dos quais 10 foram incluídos para a revisão final. Desses, sete foram estudos transversais, dois foram coortes retrospectivas e um foi uma série de casos. Todos os estudos foram publicados com dados de ITU das regiões Sudeste e Sul do Brasil. A bactéria *Escherichia coli* foi identificada como a mais prevalente e a elevada resistência antimicrobiana aos principais antibióticos utilizados na prática clínica destaca a importância do uso racional de antimicrobianos. Ressaltamos com esta revisão, a necessidade de pesquisas que também avaliem os casos de ITU em outras regiões do Brasil, para que se possa dimensionar a epidemiologia desta infecção em nosso país.

Palavras-chave: Infecção do trato urinário, bactérias gram-negativas, epidemiologia e resistência antimicrobiana.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in clinical and laboratory routine around the world. This is a pathology that occurs in individuals of all ages, especially women and pregnant women. The main pathogens are Gram-negative bacteria (GNB), whose high frequency, as well as relapses, make UTI associated with high morbidity, which represents a challenge for public health. Therefore, this study aims to update the literature on the prevalence, microbiological aspects and the bacteria resistance profile of UTI cases caused by GNB occurring in Brazil. This is a systematic review of the literature based

on articles published between 2012 and 2022 in the electronic databases PubMed, Virtual Health Library and Cochrane. Original works were included, in portuguese, spanish or english. As a result of the search, we obtained 18 studies, of which 10 were included for the final review. Of these, seven were cross-sectional studies, two were retrospective cohorts, and one was a case series. All studies were published with data from the ITU from the Southeast and South regions of Brazil. The bacterium *Escherichia coli* was identified as the most prevalent and the high antimicrobial resistance to the main antibiotics used in clinical practice highlights the importance of the rational use of antimicrobials. With this review, we highlight the need for research that also evaluates UTI cases in other regions of Brazil, so that the epidemiology of this infection in our country can be assessed.

Keywords: Urinary tract infections, gram negative bacteria, epidemiology, drug resistance and microbial.

1. INTRODUÇÃO

As Infecções do Trato Urinário (ITU) estão entre as infecções bacterianas mais comuns que ocorrem em humanos (LOPES et al., 2005). Estima-se que cerca de 150 milhões de pessoas são diagnosticadas com esta infecção por ano em todo o mundo (STAMM; NORRBY, 2001; AKRAM et al., 2007). Em 2007, somente nos Estados Unidos, houve cerca de 10,5 milhões de consultas médicas devido a sintomas de ITU, constituindo 0,9% de todas as consultas ambulatoriais, e 2 a 3 milhões de consultas em serviços de emergência (FOXMAN, 2010; SCHAPPERT; RECHTSTEINER, 2011; FOXMAN, 2014).

No Brasil, a ITU é uma das principais causas de infecção relacionada à assistência à saúde, sendo que cerca de 80% dos casos são atribuíveis à utilização de cateter venoso de demora, devendo estes pacientes ser uma prioridade para vigilância epidemiológica (BRASIL, 2013).

A doença ocorre com mais frequência em indivíduos do sexo feminino do que o sexo masculino devido à menor extensão anatômica da uretra feminina e à maior proximidade entre a vagina e o ânus. Essa característica contribui para a contaminação através da ascensão de microrganismos. O número de casos se eleva em homens acima dos 50 anos de idade devido à instrumentação das vias urinárias e à ocorrência de doença prostática. Idosos e pacientes hospitalizados são mais vulneráveis às ITU, devido à presença de comorbidades e do uso de dispositivos invasivos (MASSON et al., 2009; CHENOWETH; GOULD; SAINT, 2014).

O sistema urinário consiste dos rins, ureteres, bexiga e uretra, cuja principal função é filtrar o sangue, remover resíduos e excesso de água, desempenhando um papel

fundamental na excreção dos resíduos do metabolismo da corrente sanguínea. Outras funções importantes são a normalização da concentração de íons e solutos no sangue, a regulação do volume sanguíneo e da pressão arterial (STAMM; NORRBY, 2001).

Em pessoas saudáveis, a urina é estéril ou contém poucos microrganismos que podem causar infecção. Clinicamente, as ITU são classificadas como não complicadas ou complicadas e conforme o local onde ocorrem. São categorizadas como superiores, quando atingem os rins, sendo denominada por pielonefrite ou inferiores, quando acometem a bexiga ou a uretra, sendo nomeadas por cistite ou uretrite, respectivamente (HOOTON, 2012; WOLFE; BRUBAKER, 2015; MANCUSO et al., 2023).

Normalmente, as cistites são infecções não complicadas enquanto que as infecções complicadas em geral resultam da ascensão de microrganismos do trato urinário inferior e estão frequentemente associadas a fatores que comprometem o trato urinário ou a defesa do hospedeiro, incluindo obstrução urinária, retenção urinária causada por doença neurológica, imunossupressão, insuficiência renal, transplante renal, gravidez e presença de corpos estranhos, como cálculos, cateteres de demora ou outros dispositivos de drenagem. Um paciente é considerado portador de ITU de repetição quando é acometido por três ou mais episódios de ITU no período de doze meses. (LICHTENBERGER; HOOTON, 2008; RORIZ-FILHO et al., 2010; LEVISON; KAYE, 2013; FLORES-MIRELES et al., 2015).

A infecção urinária pode ser sintomática ou assintomática, recebendo na ausência de sintomas a denominação de bacteriúria assintomática. Os sinais e sintomas clássicos incluem: disúria, polaciúria, urgência miccional e ocasionalmente, dor suprapúbica. Podem ser observados alteração na coloração e no aspecto da urina, com surgimento de urina turva acompanhada de alterações no sedimento urinário, hematúria e leucocitúria. Os diagnósticos diferenciais incluem: vaginite, uretrite aguda, cistite intersticial e doença inflamatória pélvica (RORIZ-FILHO et al., 2010; HADDAD; FERNANDES, 2018).

A multiplicação de microrganismos potencialmente patogênicos em qualquer parte do segmento do trato urinário define a ITU. A contagem bacteriana maior ou igual a 100.000 UFC/mL é considerada diagnóstica de ITU. Estudos anteriores mostraram que pacientes com sintomas podem ter contagens bacterianas tão baixas quanto 10^3 UFC/mL. A presença de bactérias na urina sem sintomas deve ser tratada apenas em casos excepcionais, como em mulheres grávidas ou antes de qualquer procedimento urológico (LITTLE, 2006; RORIZ-FILHO et al., 2010; SCHMIEMANN et al., 2010; IPE; HORTON; ULETT, 2016).

A capacidade de diferentes uropatógenos de aderir e colonizar com sucesso o epitélio do trato urinário inferior está relacionada à sua capacidade de expressar fatores de virulência

específica. *Escherichia coli* uropatogênica é o principal agente etiológico responsável tanto pelas ITU complicadas como pelas não complicadas. A maioria das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas que causam ITU colonizam o cólon, como: *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*. Outros agentes causadores incluem *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* do Grupo B, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* (FLORES et al., 2015; AL-NAQSHABANDI et al., 2019; GOVINDARAJAN; KANDASWAMY, 2022).

No contexto de ITU na comunidade, a resistência antimicrobiana tornou-se um ponto crucial para o diagnóstico e tratamento da doença, pois, é um problema que influencia diretamente a adoção de tratamentos eficazes, já que o uso inadequado dos antibióticos tem acarretado em ineficiência do medicamento frente às diversas bactérias. A resistência aos antimicrobianos pode ocorrer de forma natural, sendo uma propriedade específica que algumas bactérias possuem, ou pode ocorrer de forma adquirida, quando ocasionada por cepas resistentes (ALVES et al., 2016).

Bactérias uropatogênicas apresentam alto potencial de resistência aos antimicrobianos, podendo ter causa multifatorial, e frequentemente está relacionada ao uso prolongado e às vezes inadequado de antibióticos. As bactérias Gram-negativas têm-se tornando cada vez mais uma ameaça à saúde pública. Devido à sua capacidade de adquirir genes e plasmídeos que codificam β -lactamases de espectro estendido (ESBLs), são capazes de hidrolisar cefalosporinas e monobactâmicos de terceira geração, mas não carbapenems. Podem ainda carrear outros genes de resistência contra diferentes classes de antibióticos como: aminoglicosídeos, sulfonamidas e quinolonas.

Tendo em vista a frequência de ITU na população e considerando a lacuna de informações sobre dados de ITU ocorridos no Brasil, esta revisão tem como objetivos atualizar a literatura sobre a prevalência, os aspectos microbiológicos e o perfil de resistência aos antibióticos dos casos de ITU causados por bactérias Gram-negativas.

2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura a partir de artigos publicados entre 2012 e 2022 nas bases de dados eletrônicas PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane. A estratégia de busca foi baseada nos descritores em saúde: “*Urinary Tract Infections*” AND “*Gram Negative Bacteria*” AND “*Epidemiology*” AND “*Drug Resistance*,

Microbial” and “*Brazil*”. Foram incluídos trabalhos originais, nos idiomas português, espanhol ou inglês. Artigos duplicados, indisponíveis para acesso, artigos de revisão e cartas ao editor foram excluídos.

2.1. COLETA DE DADOS

Inicialmente foi conduzida uma leitura exploratória do resumo de todo o material selecionado, seguido da leitura seletiva mais aprofundada das publicações. As informações extraídas foram registradas em tabela no programa Excel (*Microsoft for Windows*® versão 10, 2013) contendo informações sobre título, ideia central, desenho de estudo, inclusão ou exclusão e link para acesso á publicação.

2.2. ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS

Os trabalhos incluídos na revisão foram analisados e apresentados através de um quadro contendo informações classificadas por autor, ano de publicação, título, local, período e desenho do estudo, principais achados e referência da publicação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial retornou um total de 18 artigos, dos quais um total de 10 (dez) foi incluído para análise completa conforme apresentado na figura 1.

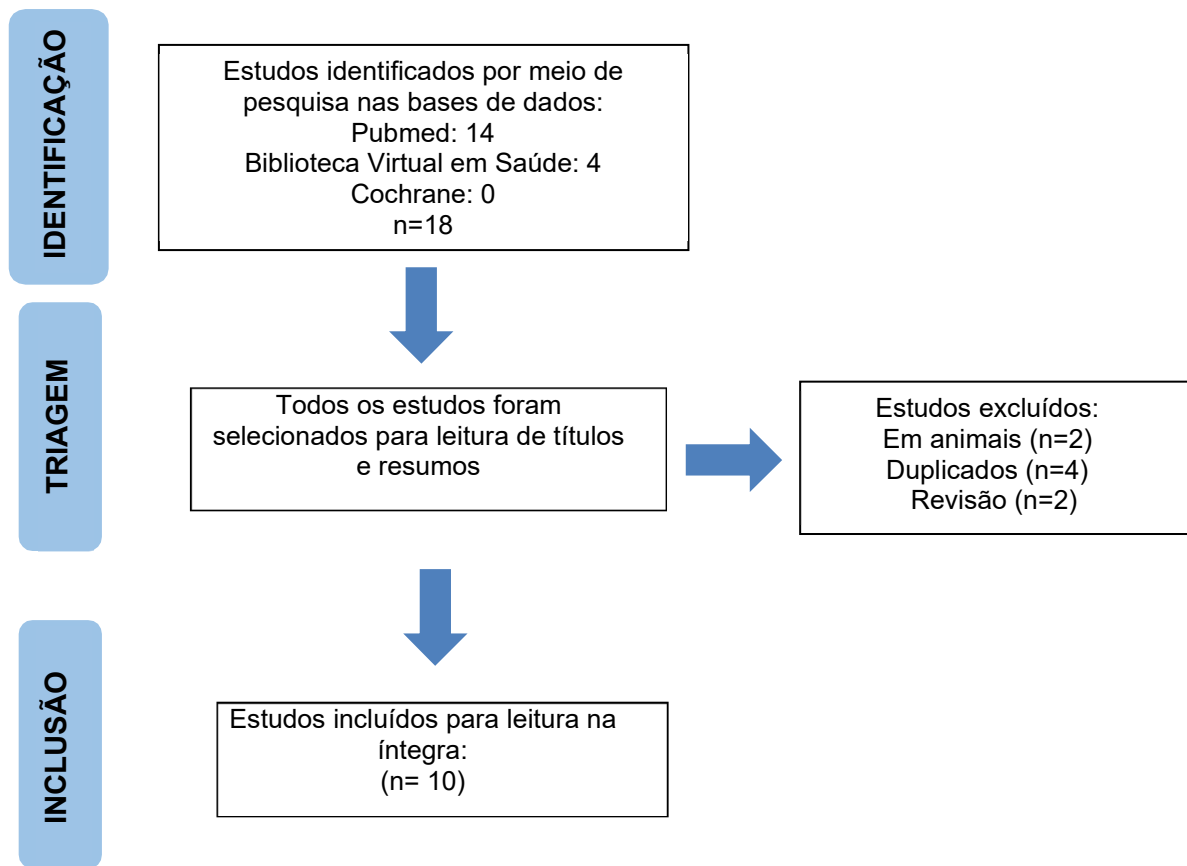


Figura 1. Diagrama de fluxo da seleção dos estudos

Fonte: Autores (2023).

Os dados dos estudos incluídos nesta revisão estão resumidos no quadro 1. De acordo com o ano de publicação, 1 (um) foi publicado em 2015; 1 (um) em 2016; 2 (dois) em 2017 e 6 (seis) em 2019. Quanto ao local de publicação e realização do estudo, 1 (um) foi no Rio Grande do Sul; 1 (um) multicêntrico (Curitiba, Recife, Rio de Janeiro e São Paulo); 2 (dois) no Rio de Janeiro-RJ; 2 (dois) em São Paulo-SP e 4 (quatro) em Curitiba-PR. Quanto ao desenho de estudo, 7 (sete) foram estudos transversais (PRESTES-CARNEIRO et al., 2015; RODRIGUES et al., 2016; SALLES et al., 2017; DIAS et al., 2019; PEREIRA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2019; DE SOUZA DA-SILVA et al., 2020), 2 (duas) coortes (CARRILHO et al., 2016; SALLES et al., 2019) e 1 (um) foi relato de caso (PILLONETTO et al., 2021).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor e Ano	Local	Título	Desenho do Estudo	Tópico Central	Principais Resultados
Dias et al., 2019	Curitiba	Active surveillance of carbapenem-resistant Gram-negative infections in a low-middle-income country city.healthcare-associated	Transversal	Resistência/Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo multicêntrico em 33 hospitais no período de 2012 a 2017; • Microrganismos Gram negativos Não fermentadores foram prevalentes em infecções do trato respiratório - <i>P. aeruginosa</i> (28.7%) e <i>A. baumannii</i> (21.7%); • Microrganismos Gram negativos fermentadores foram mais frequentes em infecções do trato urinário - <i>E. coli</i> (33.3%), <i>K. pneumoniae</i> (30.8%), e de sítio cirúrgico - <i>E. coli</i> (20.7%), <i>K. pneumoniae</i> (20.7%), and <i>Enterobacter</i> spp. (16.1%); e de corrente sanguínea - <i>K. pneumoniae</i> (32.1%), <i>Enterobacter</i> spp. (14.5%) e outros <i>Enterobacterales</i> (14.5%); • Susceptibilidade aos carbapenêmicos foi menor em <i>A. baumannii</i> (15.4–25.9%), <i>K. pneumoniae</i> (51.0–55.9%) e <i>P. aeruginosa</i> (64.9–84.1%) e maior em <i>E. coli</i> (96.5–99.2%).
Rodrigues et al., 2019	Curitiba, Recife, Rio de Janeiro e São Paulo.	Antibiotic Resistance of Bacteria Involved in Urinary Infections in Brazil: A Cross-Sectional and Retrospective Study.	Transversal	Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo conduzido em hospitais públicos e privados de diferentes regiões do país, realizado entre 2011 a 2016; • A frequência <i>E. coli</i> foi de 79% sendo que em pacientes do sexo feminino (83%) e pacientes do sexo masculino (17%); • Todos os antibióticos testados foram eficazes contra <i>E. coli</i>. No que diz respeito à frequência relativa de suscetibilidade e resistência ao longo dos anos, a nitrofurantoína foi a que apresentou melhores resultados; • A nitrofurantoína mostrou-se como tratamento mais eficaz seguida pela ampicilina/sulbactam, fluoroquinolona e cefalotina; • Destaca-se o aumento da resistência às fluoroquinolonas (ciprofloxacina e norfloxacina) que pode ter sido devido ao tratamento empírico de infecções urinárias.
Pillonetto et al., 2021	Paraná	The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil.	Relato de casos	Resistência/Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo conduzido em 32 hospitais no Paraná; • Em populações (comunitária e hospitalar), os isolados bacterianos apresentaram predominância de bactérias Gram-negativas constituindo 65,2% (7.394/11.347) do total de isolados. A espécie mais prevalente foi <i>E. coli</i> representando 32,1% dos isolados (3.643/11.347), seguida por <i>Staphylococcus Coagulase Negativa</i>—CoNS (12,5%; 1378/11.347), <i>S. aureus</i> (12,1%; 1369/11.347), <i>K. pneumoniae</i> (8,5%; 965/11.347) e

					<p><i>Enterococcus faecalis</i> (7,5%; 855/11.347);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacina, aminoglicosídeo gentamicina e sulfametoxazol-trimetoprima foram testados e suas taxas de resistência foram 29,8, 16,7 e 32,1%. As drogas mais eficazes testadas foram vancomicina (1,2% resistente) e linezolida (2,8% resistente) para bactérias Gram-positivas
Pereira et al., 2017	Rio Grande do Sul,	Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamases of <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella</i> spp. Isolates from Urinary Tract Infections in Southern Brazil.	Transversal	Resistência/BGN	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo conduzido em hospital universitário entre agosto de 2012 a julho de 2013; • Foram incluídos 435 isolados clínicos de pacientes ambulatoriais e hospitalizados; 362 isolados foram identificados como <i>E. coli</i> e 73 como <i>Klebsiella</i> spp. (62 isolados de <i>K. pneumoniae</i> e 11 isolados de <i>K. oxytoca</i>); • A resistência a antibióticos foi alta em ambos os tipos de bactérias, com <i>Escherichia coli</i> apresentando uma maior prevalência de resistência a ampicilina, sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacina e cefalosporinas de terceira geração, enquanto <i>Klebsiella</i> spp. apresentou uma maior prevalência de resistência a cefalosporinas de terceira e quarta geração e carbapenêmicos.
De Souza da-Silva et al., 2019	Rio de Janeiro	Prevalence of fluoroquinolone-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant community-acquired urinary tract infections in Rio de Janeiro: Impact of <i>Escherichia coli</i> genotypes ST69 and ST131.	Transversal	Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Isolados de <i>E. coli</i> foram obtidos de amostras de urina coletadas de pacientes ambulatoriais de ambos os sexos com suspeita de ITU em novembro de 2015; • Das 497 amostras isoladas, 467 (94%) foram isoladas de mulheres, e 30 (6%) foram obtidas dos homens; • A faixa etária dos pacientes variou de 10 meses a 98 anos (mediana: 53 anos; IQR: 35 anos a 73 anos); • Resistência a ampicilina, ciprofloxacina ou sulfametoxazol/trimetoprim foi encontrada em 244 (49%) dos isolados; 128 (25%) isolados eram MDR, incluindo 41 (8%) cepas produtoras de ESBL. Entre os últimos, a prevalência de resistência a drogas não beta-lactâmicas foi significativamente maior em comparação com os isolados não ESBL.

Oliveira et al., 2019	Rio de Janeiro	Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil.	Transversal	Resistência/ Epidemiologia	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo transversal conduzido entre 2014 e 2017, utilizando dados de prontuários eletrônicos de instituições de saúde com leitos neonatais (UTIN) e/ou pediátricos (UTIP), coletados pelo sistema de vigilância bacteriana MDR do Estado do Rio de Janeiro; • Foram analisados 10.210 casos de bactérias multirresistentes, incluindo 9.261 colonizações e 949 infecções. <i>Klebsiella</i> sp e <i>E. coli</i> produtoras de ESBL foram os agentes causadores de colonização mais relatados em UTINs (1983/5379, 36,9%) e UTIPs (1494/3882; 38,5%). As principais bactérias causadoras relatadas em infecção da corrente sanguínea associada a cateter (CLABSI), pneumonia associada ao ventilador e infecção do trato urinário associada a cateter em UTINs foram <i>Klebsiella</i> sp e <i>E.coli</i> (56/156, 35,9%); • Bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenem (CRGNB) (22/65, 33,9%) e CRGNB (11/36, 30,6%) respectivamente, enquanto nas UTIPs eram MRSA (53/ 169, 31,4%), CRGNB (50/87, 57,4%), <i>Klebsiella</i> sp e <i>E.coli</i> (18/52, 34,6%), respectivamente.
Salles et al., 2019	São Paulo	Factors associated with successful completion of outpatient parenteral antibiotic therapy in an area with a high prevalence of multidrug-resistant bacteria: 30-day hospital admission and mortality rates.	Coorte	BGN/ Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de coorte realizado entre 2016 e 2017. O estudo incluiu 265 pacientes que participaram de um programa de terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial com 73% dos pacientes infectados com bactérias multirresistentes; • Dos 276 pacientes avaliados, 188 (69,9%) apresentavam duas ou mais comorbidades e 37 (13,4%) estavam sob cuidados paliativos. Os tipos de infecções mais comuns foram as adquiridas na comunidade. De um total de 190 pacientes (69,9%), 114 (41,3%) foram pneumonia e 97 (35,1%) foram infecções do trato urinário. Não foi encontrada associação entre o tipo de diagnóstico infeccioso e admissão ou óbito; • As bactérias mais comumente isoladas das culturas positivas foram <i>Klebsiella pneumoniae</i>, em 18 casos (31,6%) e <i>Escherichia coli</i> em 14 (24,6%).
Carrilho et al., 2016	São Paulo	A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome.	Coorte	Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de coorte realizado entre 2011 e 2012. Foram avaliados dados clínicos, demográficos e microbiológicos, como sensibilidade in vitro, clonalidade, mortalidade do gene da carbapenemase relacionada à infecção e mortalidade geral; • Dos 124 pacientes avaliados, as infecções mais frequentes foram pneumonia (52; 42%) e Infecção do Trato Urinário (ITU) (51; 40,2%). • O gene <i>Bla</i> KPC foi encontrado em 75,6% dos isolados e 27% dos isolados foram resistentes à colistina;

					<ul style="list-style-type: none"> • A mortalidade relacionada à infecção foi de 34,6%, sendo maior entre os pacientes com pneumonia (61,4%); • Terapia combinada foi usada em 98 (77,2%) e monoterapia em 22,8%; 96,5% deles eram pacientes com ITU; • As comorbidades estiveram presentes em 76,4 % dos casos, sendo a presença de três ou mais comorbidades fator de risco para óbito na análise bivariada (RR: 1,37; IC 95 %: 0,99-1,88; p = 0,02); • Diálise (RR: 1,98; IC 95%: 1,36-2,88; p <0,0001), pneumonia (RR 1,60, IC 95%: 1,18-2,18; p <0,001) e choque (RR 2,28, IC 95%: 1,66-3,12 ; p = <0,001) foram fatores de risco para morte relacionada à infecção e a ITU foi um fator de proteção (RR 0,75, IC 95 %: 0,59-0,96; p = 0,02); • O gene Bla KPC foi encontrado em 75,6%. A resistência à colistina ocorreu em 21,3 %, não havendo diferença significativa entre os óbitos relacionados ou não à infecção (20,5 % e 22,7 %, respectivamente, p = 0,46); • A monoterapia foi usada em 29 pacientes (22,8%), 28 (96,5%) tiveram ITU, e a terapia combinada compreendendo dois, três ou mais medicamentos foi administrada a 98 (77,2%) pacientes; • Considerando todas as infecções, exceto ITU, o uso de dois, três ou mais medicamentos não foi associado a diferenças na mortalidade.
Prestes-Carneiro et al., 2015	São Paulo	Frequency and antimicrobial susceptibility of pathogens at tertiary public hospital, Sao Paulo, Brazil	Transversal	ITU/Epidemiologia/ Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo avaliou a prevalência e suscetibilidade antimicrobiana de microrganismos identificados durante janeiro a dezembro de 2012 em um hospital público terciário, São Paulo, Brasil; • Um total de 724 cepas positivas foi obtido de diferentes locais do corpo, das quais 215 foram de ITU. Os microrganismos Gram-negativos foram significativamente mais prevalentes do que microrganismos Gram-positivos (p = 0,001); • 50 isolados de <i>Escherichia coli</i> foram obtidos de culturas positivas do trato urinário (23,2%), com 27,5% foram resistentes a cefepime.
Rocha et al., 2017	Curitiba	Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance.	Transversal	ITU/ Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo conduzido em um laboratório clínico e centro médico acadêmico em Curitiba, Brasil. Foram obtidos 9.798 isolados não duplicados, de urina de pacientes ambulatoriais maiores de 13 anos de idade; • A suscetibilidade variou amplamente nas classes de drogas, com níveis inaceitavelmente baixos (53,5% e 61,1%: ampicilina e sulfametoxazol/trimetoprim, respectivamente) para níveis aceitáveis, mas abaixo do ideal (81,2% a 91,7% para fluoroquinolonas, ceftriaxona, nitrofurantoína e gentamicina);

-
- Os isolados de *E. coli* exibiram taxas de suscetibilidade mais altas do que outros isolados, de 3-4% maior (fluoroquinolonas, gentamicina) a maior que 30% (nitrofurantoina, ceftriaxona);
 - Homens exibiram taxas de suscetibilidade mais baixas do que as mulheres. Dentro de cada gênero, a suscetibilidade diminuiu com o aumento da idade;
 - Para mulheres, apenas nitrofurantoina e gentamicina foram adequadas para terapia empírica (mais que 80% de suscetibilidade) em todas as faixas etárias; as fluoroquinolonas eram adequadas somente até os 60 anos de idade, e a ceftriaxona somente até os 80 anos. Para homens, apenas a gentamicina produziu > 80% de suscetibilidade em qualquer faixa etária
-

3.1. ITU: PREVALÊNCIA DOS CASOS E PRINCIPAIS PATÓGENOS

Os estudos epidemiológicos sobre ITU desempenham um papel crucial no entendimento e no controle das infecções causadas por bactérias Gram-negativas resistentes aos antimicrobianos em unidades de cuidados intensivos e na comunidade. Com base nos resultados dos estudos selecionados para esta revisão, podem-se discutir os principais aspectos relacionados a essas infecções no contexto do Brasil.

Em relação à frequência dessas infecções, o estudo multicêntrico de vigilância ativa conduzido por Dias et al. (2019), evidenciou que esta representa um desafio significativo em unidades de cuidados intensivos pediátricos e neonatais no Estado do Rio de Janeiro e em São Paulo. Os casos identificados destacam a importância de monitorar continuamente a disseminação desses patógenos e implementar medidas de prevenção e controle adequadas. No estudo de Pillonetto et al. (2019), a vigilância ativa permitiu a identificação de surtos e a detecção precoce de cepas emergentes, fornecendo informações sobre as rotas de transmissão e os fatores de risco associados.

A prevalência de ITU causada por BGN entre os artigos analisados variou de 18,6 a 40,2%. Estudos conduzidos na cidade de São Paulo identificaram prevalência de 29,7%; 35,1% e 40,2% e em Curitiba, 18,6% (PRESTES-CARNEIRO et al., 2015; CARRILLO et al., 2016; ROCHA et al., 2017; SALLES et al., 2019).

Dados publicados por De Souza da Silva et al. (2017) através de estudo transversal realizado no Rio de Janeiro, utilizando 497 isolados de *E. coli* em amostras de urina coletadas

de pacientes ambulatoriais de ambos os sexos com suspeita de ITU, identificou maior prevalência dos casos de mulheres em relação aos casos em homens (467; 94% - 30; 6%, respectivamente). A faixa etária dos pacientes variou de 10 meses a 98 anos (mediana: 53 anos; IQR: 35 anos a 73 anos). Rodrigues et al. (2019) conduziram um estudo em hospitais públicos e privados nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Recife. A frequência de infecções por *E. coli* mostrou-se mais uma vez evidente, confirmando dados relatados em estudos que foram conduzidos na mesma região. A prevalência de *E. coli* ocorreu em sua grande maioria em pacientes do sexo feminino, em pacientes hospitalizados e naqueles que utilizavam cateter. Tais dados estão em acordo com as publicações da literatura quanto ao principal agente, sexo e grupos de risco (MASSON et al., 2009; CHENOWETH; GOULD; SAINT, 2014).

As bactérias Gram-negativas por fazerem parte da microbiota intestinal, são as causas mais comuns entre as ITU. Estudo realizado no estado do Paraná em populações comunitária e hospitalar constatou que bactérias Gram-negativas constituem 65,2% do total dos isolados, sendo *E. coli* a espécie mais prevalente, representando 32,1% dos isolados, seguida por *Staphylococcus Coagulase Negativa-CoNS* (12,5%), *S. aureus* (12,1%), *K. pneumoniae* (8,5%) e *Enterococcus faecalis* (7,5%) (Pillonetto et al., 2021). Estudo multicêntrico realizado em Curitiba por Dias et al., (2019), destacou que entre as culturas positivas, a maioria dos patógenos pertencia à família *Enterobacterales*, sendo 33,3% dos casos *E. coli* e 30,8% *K. pneumoniae*. No Rio Grande do Sul, Pereira et al. (2017), identificou 83% dos casos como *E. coli*, 17% como *K. pneumoniae* e 2,5% de *K. oxytoca*. em estudo realizado com pacientes ambulatoriais e hospitalizados.

3.2. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Os dados apresentados nos estudos concluíram que *E. coli* é o principal patógeno das uroculturas. A resistência que este e os demais microrganismos adquirem aos antibióticos utilizados como tratamento, possui caráter decisivo para a tomada de decisão terapêutica.

Para Pereira et al. (2017), a resistência aos antibióticos se mostrou elevada, sendo que *E. coli* apresentou maior resistência à ampicilina, sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacina e cefalosporinas de terceira geração, enquanto *Klebsiella* spp. apresentou uma maior de resistência a cefalosporinas de terceira e quarta geração e carbapenêmicos. Em estudo realizado no Paraná por Pillonetto et al. (2019), destacou ciprofloxacina, gentamicina e sulfametoxazol-trimetoprima, com taxas de resistência de 29,8%, 16,7% e

32,1%, respectivamente, enquanto que polimixina/colistina e fosfomicina (6,9/2,5%; 8,1%, respectivamente) apresentaram as menores taxas. Resistência à ampicilina, ciprofloxacina e sulfametoxazol/trimetopim foi reportada por De Souza da Silva et al. (2019) em metade dos isolados, dos quais 25% deles foram multirresistentes e 8% das cepas apresentaram perfil ESBL. A análise da avaliação antimicrobiana por Rocha et al. (2017) revelou que os isolados de *E. coli* apresentaram taxas mais altas de suscetibilidade, com uma diferença de 3-4% para fluoroquinolonas e gentamicina, e acima de 30% para nitrofurantoína e ceftriaxona. Esses números refletem a necessidade de tratamentos terapêuticos padronizados e implementação de estratégias de controle para combater a resistência a nível ambulatorial e principalmente hospitalar.

Em relação à terapêutica, estudo de Pillionetto et al. (2019), relatou como mais comum o uso da terapia combinada para pacientes com ITU em relação à monoterapia. Apesar de não relatar detalhes sobre a escolha específica dos antibióticos, os autores destacaram maior sucesso do tratamento quando se utilizam drogas combinadas como esquema terapêutico.

Quando comparada a efetividade do tratamento entre homens e mulheres, observou-se que as mulheres tiveram taxas de suscetibilidade mais altas do que os homens, e dentro de cada grupo, foi constatado que com o aumento da idade o esquema terapêutico sofre alteração, evidenciando a importância de considerar o perfil de resistência e suscetibilidade ao escolher um tratamento empírico. Nitrofurantoína e gentamicina foram antibióticos considerados como opções viáveis para terapia empírica em mulheres de todas as faixas etárias, enquanto as fluoroquinolonas apresentaram viabilidade apenas até os 60 anos de idade e ceftriaxona até os 80 anos. Para homens, a gentamicina foi o único antibiótico com mais de 80% de suscetibilidade em qualquer faixa etária (ROCHA et al., 2017)

A identificação de padrões de resistência ajuda a orientar o uso racional de antimicrobianos e a evitar o surgimento de resistência secundária. Segundo Pillionetto et al. (2019) e Oliveira et al. (2019), o desenvolvimento de estratégias para uso correto dos antimicrobianos guiados por testes de sensibilidade, bem como a necessidade de desenvolver novas opções terapêuticas, são essenciais para combater essas infecções resistentes. Esses achados ressaltam a importância da implementação de medidas de controle, como triagem, isolamento e adoção de precauções de contato, para interromper a disseminação dessas bactérias. Além disso, a avaliação da suscetibilidade antimicrobiana dos patógenos isolados fornece informações valiosas sobre as opções terapêuticas disponíveis.

4. CONCLUSÃO

A análise da prevalência dos casos de ITU em nosso meio tem um papel fundamental na compreensão e no controle das complicações causadas por bactérias Gram-negativas, especialmente aquelas resistentes aos antibióticos. Algumas ferramentas, a exemplo da vigilância ativa, mostram-se eficazes na identificação do aumento localizado de casos e da investigação de cepas emergentes, o que permite o rápido rastreamento das vias de contaminação e os fatores de risco associados.

O entendimento dos padrões epidemiológicos e da resistência aos antibióticos é fundamental para a seleção adequada de terapias empíricas e para o controle efetivo das infecções causadas por bactérias Gram-negativas.

Os estudos examinados nesta revisão analisaram a frequência de pacientes atendidos, especialmente em unidades de cuidados intensivos pediátricos e neonatais das regiões Sul e Sudeste do Brasil. Esses resultados enfatizaram a necessidade de monitorar continuamente a disseminação desses patógenos e revelou a ausência de estudos com dados de outros estados, de forma a possibilitar a interpretação de como a doença se comporta em outras regiões do país. Desta forma, destacamos que esforços contínuos devem ser direcionados para a prevenção, vigilância e implementação de medidas de controle e conscientização da população sobre o uso indiscriminado de antibióticos e seus impactos na saúde pública.

5. REFERÊNCIAS

AKRAM, M.; SHAHID, M.; KHAN, A. U. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 6, p. e4, 2007.

AL-NAQSHBANDI, A. A.; CHAWSHEEN, M. A.; ABDULQADER, H. H. Prevalence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from urine specimens received in rizgary hospital - Erbil. **Journal of infection and public health**, v. 12, n. 3, p. 330–336, 2019.

ALVES, D. M. S.; EDELWEISS, M. K.; BOTELHO, L. J. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. **Revista Brasileira De Medicina De Família E Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1–12, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. **CrITÉrios DiagnÓsticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. 2013. Disponível em

<https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infecoes_assistencia_saude.pdf > Acesso em: 26/09/2023.

CARRILHO, C.M.; DE OLIVEIRA, L.M.; GAUDERETO, J.; PEROZIN, J.S.; URBANO, M.R.; CAMARGO, C.H. et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. e629, 2016.

CHENOWETH, C.E.; GOULD, C.V.; SAINT, S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, p. 105–119, 2014.

DIAS, V. M. C. H.; SILVA, D. M. W. D.; BURGER, M.; OLIVEIRA, A. A. S.; CAPELO, P. J.; SPECIAN, F. A. D. R.; et al. Active surveillance of carbapenem-resistant Gram-negative healthcare-associated infections in a low-middle-income country city. **The Brazilian Journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 25, n. 2, p. e101540, 2021.

FENTA, A.; DAGNEW, M.; ESHETIE, S.; BELACHEW, T. Bacterial profile, antibiotic susceptibility pattern and associated risk factors of urinary tract infection among clinically suspected children attending at Felege-Hiwot comprehensive and specialized hospital, Northwest Ethiopia. A prospective study. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. e673, 2020.

FLORES-MIRELES, A.L.; WALKER, J.N.; CAPARON, M.; HULTGREN, S.J. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Review. Microbiology**, v. 13, p. 269–284, 2015.

FOXMAN, B. The epidemiology of urinary tract infection. **Nature Review Urology**, v. 7, p. 653–660, 2010.

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, p. 1–13, 2014.

GOVINDARAJAN, D.K.; KANDASWAMY, K. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. **Cell Surface**, v. 8, p. e100075, 2022.

HADDAD, J.M.; FERNANDES, D.A. Infecção do trato urinário. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). **Femina**, v. 47, n. 4, p. 241-244, 2018.

HO, H. J., TAN, M. X., CHEN, M. I., TAN, T. Y., KOO, S. H., KOONG, A. Y. L. et al. Interaction between Antibiotic Resistance, Resistance Genes, and Treatment Response for Urinary Tract Infections in Primary Care. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 9, p. e00143-19, 2019.

HOOTON, T.M. Uncomplicated urinary tract infection. **New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 1028–1037, 2012.

IPE, D.S.; HORTON, E.; ULETT, G.C. The Basics of Bacteriuria: Strategies of Microbes for Persistence in Urine. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 6, p. e14, 2016.

LEVISON, M.E.; KAYE, D. Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant Gram-negative uropathogens. **Current Infectious Disease Reports**, v. 15, p. 109–115, 2013.

- LICHTENBERGER, P.; HOOTON, T.M.. Complicated urinary tract infections. **Current Infectious Disease Reports**, v10, p. 499–504, 2008.
- LITTLE, P.; TURNER, S.; RUMSBY, K.; WARNER, G.; MOORE, M.; LOWES, J.A.; et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: Sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. **The British Journal of General Practice**, v. 56, p. 606–612, 2006.
- LOPES, H. V.; TAVARES, W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 6, p. 306–308, 2005.
- MANCUSO, G.; MIDIRI, A.; GERACE, E.; MARRA, M.; ZUMMO, S.; BIONDO, C.. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. **Pathogens**, v. 12, n. 4, p. e623, 2023.
- MASSON, P.; MATHESON, S.; WEBSTER, A.C.; CRAIGER, J.C. Meta-analyses in Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 23, p. 355-385, 2009.
- OLIVEIRA, P. M. N.; BUONORA, S. N.; SOUZA, C. L. P.; SIMÕES JÚNIOR, R.; SILVA, T. C.; BOM, G. J. T.; et al. Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 52, p. e20190205, 2019.
- OLIVEIRA, S. M.; GONDIM DOS SANTOS, L. L. Infecção do trato urinário: estudo epidemiológico em prontuários laboratoriais. **Journal Health NPEPS**, v. 3, n. 1, p. 198–210, 2018.
- PEREIRA, J. L.; VOLCÃO, L. M.; KLAFKE, G. B.; VIEIRA, R. S.; GONÇALVES, C. V.; RAMIS, I. B.; et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Isolates from Urinary Tract Infections in Southern Brazil. **Microbial drug resistance**, v. 25, n. 2, p. 173–181, 2019.
- PILLONETTO, M.; JORDÃO, R. T. S.; ANDRAUS, G. S.; BERGAMO, R.; ROCHA, F. B.; ONISHI, M. C.; DE ALMEIDA, B. M. M.; et al. The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. **Frontiers in public health**, v. 8, p. e575536, 2021.
- PRESTES-CARNEIRO, L. E.; AZEVEDO, A. M.; NAKASHIMA, M. A.; XAVIER, J. M.; CABRAL, C. Frequency and antimicrobial susceptibility of pathogens at tertiary public hospital, São Paulo, Brazil. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 46, n. 2, p. 276–284, 2015.
- ROCHA, J. L., TUON, F. F., & JOHNSON, J. R. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 115–121, 2012.
- RODRIGUES, W. F., MIGUEL, C. B., NOGUEIRA, A. P., UEIRA-VIEIRA, C., PAULINO, T.D.E.P., SOARES, S.D.E.C., et al. Antibiotic Resistance of Bacteria Involved in Urinary Infections in Brazil: A Cross-Sectional and Retrospective Study. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 13, n. 9, p. e918, 2016.

RORIZ-FILHO, J.S.; VILAR, F.C.; MOTA, L.M.; LEAL, C.L.; PISI, P.CB. Infecção do trato urinário. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 2, p. 118-25, 2010.

SALLES, T.C.G.; CERRATO, S.G.; SANTANA, T.F.; MEDEIROS, E.A. Factors associated with successful completion of outpatient parenteral antibiotic therapy in an area with a high prevalence of multidrug-resistant bacteria: 30-day hospital admission and mortality rates. **PLoS One**, v. 15, n. 11, p. e0241595, 2020.

SCHAPPERT, S.M.; RECHTSTEINER, E.A. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. **Vital and Health Statistics**, v. 13, p. 1–38, 2011.

SCHMIEMANN, G.; KNIEHL, E.; GEBHARDT, K.; MATEJCZYK, M.M.; HUMMERS-PRADIER, E. The diagnosis of urinary tract infection: A systematic review. **Archive of Deutsches Ärzteblatt International**, v. 107, p. 361–367, 2010.

SOUZA DA-SILVA, A.P.; DE SOUSA, V.S.; DE ARAÚJO LONGO, L.G.; CALDERA, S.; BALTAZAR, I.C.L.; BONELLI, R.R.; et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant community-acquired urinary tract infections in Rio de Janeiro: Impact of *Escherichia coli* genotypes ST69 and ST131. **Infection, Genetics and Evolution Journal** v. 85, p. e104452, 2020.

STAMM WE, NORRBY SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. suppl 1, p. s1–s4, 2001.

WOLFE, A.J.; BRUBAKER, L. “Sterile Urine” and the Presence of Bacteria. **European Urology**, v. 68, p. 173–174, 2015.

INFECÇÕES FÚNGICAS ORAIS E MAXILOFACIAIS

Nathália Fochesatto¹, Rogerio Carlos de Souza Junior¹ e Fausto Nochi Junior¹

1. Curso de Medicina da Unicesumar; Maringá, PR, Brasil.

RESUMO

Introdução: As infecções fúngicas de acometimento oral e maxilofacial apresentam uma variada gama de manifestações, podendo se apresentar como infecções bem localizadas de baixa intensidade que exigem um tratamento mínimo ou até como infecções graves sistêmicas que podem causar risco ao paciente. **Objetivo:** Revisar as características clínicas mais importantes das principais infecções fúngicas nessas regiões anatômicas: Candidíase, Histoplasmose, Paracoccidioidomicose, Blastomicose, Coccidioidomicose, Mucormicose (Zigomicose), Aspergilose, Geotricose e Criptococose. **Materiais e métodos:** Revisão não sistemática baseada em publicações científicas e livros acadêmicos, com materiais referentes às principais micoses de acometimento oral e maxilofacial em humanos. **Conclusão:** Embora muitas dessas infecções possam ser de leve intensidade, o clínico que faz o primeiro atendimento deve estar atento às principais características dos sinais e sintomas que o paciente apresenta, para poder realizar diagnóstico e tratamento adequados. **Palavras-chave:** Infecções fúngicas, Candidíase e Paracoccidioidomicose.

ABSTRACT

Introduction: Oral and maxillofacial fungal infections present a wide range of manifestations, which can present themselves as well-localized, low-intensity infections that require minimal treatment or even as serious systemic infections that can pose a risk to the patient. **Objective:** To review the most important clinical characteristics of the main fungal infections in these anatomical regions: Candidiasis, Histoplasmosis, Paracoccidioidomycosis, Blastomycosis, Coccidioidomycosis, Mucormycosis (Zygomycosis), Aspergillosis, Geotrichosis and Cryptococcosis. **Materials and methods:** Non-systematic review based on scientific publications and academic books, with materials relating to the main oral and maxillofacial mycoses in humans. **Conclusion:** Although many of these infections may be of mild intensity, the clinician who provides the first care must be aware of the main characteristics of the signs and symptoms that the patient presents, in order to carry out adequate diagnosis and treatment. **Keywords:** Fungal infections, Candidiasis and Paracoccidioidomycosis.

1. INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas de acometimento oral e maxilofacial apresentam uma variada gama de manifestações, podendo se apresentar como infecções bem localizadas de baixa intensidade que exigem um tratamento mínimo ou até como infecções graves sistêmicas que podem causar risco ao paciente. Certos fungos, como as espécies de *Candida*, podem exercer papel de antagonista, competindo com alguns tipos de bactérias da microbiota oral, ou mesmo serem simbióticas com outros, podendo prolongar a viabilidade destas. Também denominadas micoses, as infecções fúngicas podem causar desconforto, dor, alterações estéticas e complicações mais graves se não forem tratadas adequadamente. Além disso, elas podem indicar a presença de outras doenças que afetam o sistema imunológico ou o estado nutricional do indivíduo. A avaliação por um médico ou um dentista é essencial diante de qualquer sinal ou sintoma de infecção fúngica na boca ou na face.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão não sistemática baseada em publicações científicas e livros acadêmicos, com materiais referentes às principais micoses de acometimento oral e maxilofacial em humanos. As bases de dados consultadas foram Bireme, Scielo e Pubmed referentes ao período de 2013-2023.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. INFECÇÕES FÚNGICAS ORAIS E MAXILOFACIAIS

3.1.1. Candidíase oral

Também conhecida como monilíase ou “sapinho”, é uma infecção causada por fungos do gênero *Candida*, habitualmente saprófitas, eventualmente patogênicos, que habitam as mucosas, a superfície da pele e o intestino (HUPP; FERNEINI, 2016). É mais comum nos dois extremos de idade e em pacientes imunodeprimidos, nestes podendo ocorrer fungemia.

A espécie causadora mais frequente é a *Candida albicans*, mas outras também podem ser responsáveis, tais como: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis*.

Apresenta como formas clínicas agudas a candidíase pseudomembranosa e candidíase atrófica aguda. A primeira pode envolver qualquer área da mucosa oral e se caracteriza por apresentar placas esbranquiçadas cremosas, semelhantes a "leite coalhado", facilmente removidas por raspagem feita espátula, abaixador de língua e gaze, onde após se remover a pseudomembrana seu fundo poderá apresentar-se eritematoso, dolorido, com ou sem áreas hemorrágicas (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Já a segunda, também conhecida como candidíase eritematosa, aparece como mancha plana de cor vermelha, sendo mais comum no palato e face dorsal da língua, onde provoca depilação (KIGNEL, 2020). A manifestação da candidíase atrófica aguda pode ser sutil e menosprezada pelo clínico menos atento, sendo a doença infecciosa mais comum nos usuários de próteses dentárias totais usadas por longo tempo.

Como sinais e sintomas gerais, o paciente pode apresentar febre, cefaléia, dores articulares, adenopatias no pescoço e anorexia. Já nas lesões da mucosa oral o paciente pode referir dor, salivação abundante e fétida (halitose), além das já referidas placas brancas na mucosa. Já as formas crônicas podem ser atróficas (estomatite ulcerosa relacionada com prótese oral e queilite angular) ou hiperplásicas (candidíase bucal crônica; candidíase leucoplásica; candidíase associada à disfunção endócrina; candidíase cutaneomucosa localizada; candidíase crônica difusa) (NEVILLE et al., 2016). As mais comuns são a queilite angular e a hiperplásica hipertrófica. A primeira é ulcerada ou fissurada, uni ou bilateral, podendo estar associada com outras formas, e frequentemente está associada a uma coinfeção pelo *Staphylococcus aureus* e à presença de umidade salivar, além de outros fatores, como anemia, má nutrição e deficiência vitamínica. Já a segunda é menos comum, com lesões brancas por hiperqueratose (leucoplasiformes), não sendo removidas por raspagem, podendo ser confundidas com a leucoplasia e a leucoplasia pilosa (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Os principais fatores de risco são alcoolismo, tabagismo, má higiene oral, uso de próteses orais, DM, neoplasias, AIDS, imunodeficiências, uso de medicações (antibióticos, corticoides inalatórios ou sistêmicos, antineoplásicos, colutórios, contraceptivos) e radioterapia (SILVA et al., 2017). Os principais achados histopatológicos são processo inflamatório e a presença de micélios, formas leveduriformes do fungo nas áreas acometidas. Nas infecções superficiais da mucosa oral, os fungos ficam limitados às camadas superficiais

do epitélio; nas mais graves, as hifas penetram mais profundamente, com formação de microabscessos (NEVILLE et al., 2016).

A comprovação diagnóstica é feita com os dados clínicos em conjunto com a demonstração de presença da *C. albicans*, principalmente com o uso de citologia esfoliativa. Também podem ser feitos outros exames complementares, como culturas por meios de Sabouraud e de ágar-sangue e imunofluorescência (formas atróficas). O diagnóstico diferencial deve ser feito com queimaduras químicas, leucoplasia, líquen plano e lesões mucosas da sífilis. A prevenção é feita com adequada higiene oral, principalmente nos pacientes com condições que favorecem o aparecimento de candidíase. Para o tratamento deve-se identificar e corrigir os fatores predisponentes, bem como fazer a desinfecção das próteses removíveis. Vários medicamentos podem ser usados no tratamento (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). A Nistatina em solução oral pode ser usada na candidíase oral, e em creme na queilite angular. Outras medicações de uso tópico são o Cetoconazol e o Miconazol. As medicações de uso sistêmico mais utilizadas são o Fluconazol e o Itraconazol. Em casos graves é utilizada a Anfotericina B. Em relação à evolução e prognóstico, a cura é conseguida com o tratamento adequado. Em pacientes imunodeprimidos devemos ficar atentos para o fato de que pode haver disseminação sistêmica.

3.1.2. Histoplasmose

Histoplasmose é uma infecção fúngica sistêmica causada pelo agente *Histoplasma capsulatum*. Tal agente apresenta dimorfismo, leveduriforme em temperatura corporal e como micélio em temperatura ambiente - principalmente em excrementos de pássaros e morcegos, onde mais é encontrado (HUPP; FERNEINI, 2016). No Brasil é altamente encontrado na região sudeste, mas é no estado do Rio de Janeiro onde há maior prevalência e incidência de casos. A infecção do homem se dá pela inalação dos esporos, os quais geram infecção pulmonar ao alterar sua morfologia para leveduriforme pela temperatura corporal do hospedeiro. É considerada uma infecção negligenciada devido a elevada semelhança entre as sintomatologias de tuberculose, gripe e pneumonia, sendo esta um diagnóstico diferencial de tais patologias principalmente em indivíduos imunocomprometidos, já que a Histoplasmose se apresenta assintomática em maior parte dos imunocompetentes (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Porém, em um indivíduo com o sistema imune competente, o fungo pode permanecer inativados durante vários anos e - caso este indivíduo

tornar-se imunossuprimido - tal fungo poderá tornar-se competente a causar a infecção mesmo que tardiamente.

A histoplasmose aguda acomete principalmente indivíduos que inalaram grande quantidade de esporos (KIGNEL, 2020). Apresenta como sintomas: cefaleia, mialgia, febre, tosse não produtiva e anorexia, com cessação dos sintomas em aproximadamente duas semanas; pode-se apresentar também achados radiográficos do tórax tardiamente pela calcificação dos linfonodos hilares. Indivíduos com inalação de pouca quantidade de esporos geralmente são assintomáticos, apenas 1% desenvolve sintomatologia leve (OLIVEIRA et al., 2020). Já a forma crônica da Histoplasmose é incomumente encontrada quando comparada à forma aguda, e também acomete os pulmões. A rara forma disseminada da doença é menos apresentada do que as formas aguda e crônica. Ocorre pela disseminação para outros órgãos além do pulmão. Tal forma é apresentada principalmente por idosos e pessoas imunocomprometidas. É nessa forma que se desenvolvem a maioria das manifestações orais (principalmente palato, língua e mucosa oral), as quais normalmente se apresentam como úlcera única dolorosa com duração de semanas.

O diagnóstico pode ser realizado por meio de cultura ou pela análise histopatológica do tecido. A análise histopatológica do tecido apresenta como característica o elevado infiltrado de macrófagos habitualmente organizados em granulomas (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). O patógeno não é normalmente visualizado aos corantes de hematoxilina e eosina, mas mais facilmente pelo método PAS, demonstrando as formas leveduriformes do fungo, podendo ser evidenciadas até regiões de brotamento leveduriforme (NEVILLE et al., 2016). Sendo uma doença com muitos sintomas inespecíficos e de difícil diferença no diagnóstico, normalmente não tem tratamento específico, sendo feito suporte e analgesia nas formas leves. Já nos casos da forma crônica, pode ser de evolução progressiva a afecção pulmonar em 50% casos se não tratados, sendo que 20% destes podem evoluir para óbito. Na forma grave da crônica normalmente é administrado anfotericina B via IV. O fluconazol apresenta mais ação do que o Itraconazol na histoplasmose, porém é cada vez menos usado, em vista dos outros tratamentos da doença. A forma disseminada apresenta 80-90% de mortalidade caso não tratada, devendo-se administrar nesse primeiro momento anfotericina B via IV, após obtido o controle, fazer uso diário de Itraconazol por um período de 6 a 18 meses.

3.1.3. Paracoccidioidomicose

Também conhecida como Blastomicose Sul Americana, Blastomicose brasileira ou moléstia de Lutz, a Paracoccidioidomicose é uma infecção fúngica profunda, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, encontrado principalmente no Brasil, Colômbia, Venezuela, Uruguai e Argentina (MARTINEZ, 2015). O provável responsável pela disseminação do microrganismo no meio ambiente é o tatu-galinha (*Dasypus novemcinctus*). É uma patologia mais prevalente no sexo masculino, com uma proporção de 15:1, em homens entre a quarta e quinta décadas de vida, principalmente naqueles ligados à atividade agrícola, mas pode também ocorrer em crianças e adolescentes de ambos os sexos (AMBRÓSIO, 2014).

A doença acomete primariamente os pulmões, após a exposição aos esporos do microrganismo, e na maioria das vezes permanece autolimitada. Posteriormente, pode disseminar-se por via hematogênica ou linfática para vários órgãos e sistemas, originando lesões secundárias em mucosas, linfonodos, pele e glândulas adrenais, onde podem causar hipoadrenocorticismos. As lesões orais são muito comuns e resultam da disseminação hematogênica, a partir do foco primário pulmonar. elas aparecem como estomatite ulcerosa de aspecto moriforme, e afetam, na maioria das vezes, a mucosa alveolar, gengiva e palato (NOCHI JUNIOR; WOLOSZIN; PILLE, 2021). É frequente o envolvimento de mais de um sítio da mucosa oral, podendo atingir também lábios, língua, orofaringe e mucosa jugal, também sendo importante manifestações de linfonodos cervicais (KIGNEL, 2020).

O diagnóstico é feito a partir das leveduras associadas às características clínicas. Para diagnóstico diferencial e definitivo, podem ser utilizadas amostras para cultura, método dificultado pela demora do crescimento do *P. brasiliensis*. É usada a identificação do agente etiológico na sua fase leveduriforme a partir da raspagem das lesões, no escarro ou por biópsia, em exame microscópico. As características histopatológicas das lesões orais são hiperplasia pseudoepiteliomatosa (pseudocarcinomatosa) e ulceração do epitélio subjacente, geradas por uma resposta inflamatória granulomatosa caracterizada por acúmulos de macrófagos epitelioides e células gigantes mononucleadas. As técnicas de coloração histológica usadas podem ser a Hematoxilina-Eosina (HE), Periodic Acid Schiff (PAS) e a impregnação pela prata (Grocott). Após a coloração dos cortes de tecido podem ser identificadas leveduras grandes e dispersas. Os microrganismos podem revelar brotamentos das células-mãe, dando origem à uma aparência descrita como “orelhas do Mickey Mouse” ou timão de navio (NEVILLE et al., 2016).

O tratamento escolhido depende da gravidade da apresentação da doença. Em casos menos graves e em países em desenvolvimento, são usados os medicamentos trimetoprima/sulfametoxazol, derivados de sulfonamidas. Em casos mais graves, o tratamento escolhido é a anfotericina B IV, e casos não potencialmente fatais podem ser tratados com Itraconazol oral, que pode ser necessário por vários meses. O cetoconazol também pode ser utilizado, porém, este apresenta maiores efeitos colaterais que os apresentados pelo Itraconazol (HUPP; FERNEINI, 2016). O tratamento deve ser continuado até a obtenção dos critérios de cura com base em parâmetros clínicos, radiológicos e sorológicos. As formas leves têm bom prognóstico, no entanto nas formas moderadas e graves há risco de desenvolvimento de sequelas, como fibrose e enfisema pulmonares, insuficiência suprarrenal, lesões neurológicas e fibroses cutâneas e mucosas. A mortalidade em crianças é de 10%, enquanto em adultos esse número é menor.

3.1.4. Blastomicose

É causada pelo fungo dimórfico *Blastomyces dermatitidis*, um fungo presente no solo úmido. Ela é endêmica em países da América do Norte, como os Estados Unidos e Canadá, e na África e Ásia, porém, alguns casos esporádicos são relatados em outros continentes, como Europa e América do Sul. É possível identificar uma maior incidência no sexo masculino, em uma proporção de 9:1 entre homens e mulheres, que pode ser justificada pela maior prevalência de homens em atividades ao ar livre, onde o microrganismo cresce. Em virtude disso, os principais fatores de risco para adquirir a doença são a exposição a áreas altamente endêmicas, perto de hidrovias e escavações, e ocupações ou atividades ao ar livre. Os pulmões são porta de entrada para a maioria das infecções. Após a inalação dos esporos, normalmente após uma chuva, o fungo chega aos alvéolos pulmonares, onde se tornam leveduras. Geralmente, permanecem contidas nos pulmões, mas, em alguns casos podem se disseminar via hematogênica, principalmente para a pele, sendo os ossos, próstata, meninges, mucosa orofaríngea e órgãos abdominais menos comuns (NEVILLE et al., 2016).

As manifestações clínicas podem ser brandas ou até mesmo assintomáticas, porém, quando sintomáticas, se apresentam com queixas pulmonares. A blastomicose aguda tem sintomas parecidos com os da pneumonia, como febre, dor torácica, mal-estar, sudorese noturna e tosse produtiva com secreção mucopurulenta, em raros casos podendo evoluir para a síndrome da angústia respiratória do adulto. Já a forma crônica, mais comum do que

a forma aguda, pode mimetizar a tuberculose, com febre baixa, sudorese noturna, perda de peso e tosse produtiva (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Os achados radiológicos podem ter características normais, ou demonstrar infiltração difusa, com uma ou mais massas pulmonares ou hilares, geralmente sem calcificação. Embora sejam um sinal da doença, lesões cutâneas que começam com nódulos eritematosos e tornam-se verrucosos ou ulcerados, podem significar a disseminação da infecção para além dos pulmões (NEVILLE et al., 2016). A infecção pode ser devastadora em pacientes imunocomprometidos, e em casos com diagnóstico e tratamento efetivo precoce, há a predominância apenas de manifestações pulmonares.

Os sintomas da blastomicose pulmonar são heterogêneos, o que dificulta a diferenciação entre outras doenças, o que pode impedir o diagnóstico correto. O exame microscópico de cortes histopatológicos ou de preparação citológica fixa em álcool podem trazer o diagnóstico rápido da blastomicose, e a preparação de KOH pode ser usada para examinar as raspagens de uma lesão suspeita. O exame com microscopia direta e preparações é menos sensível (49%) que a citologia (69%). O método mais preciso para identificar o fungo é através da cultura da secreção ou material de biópsia, cultivado em ágar. Este é um método mais lento, podendo levar de 3 a 4 semanas para evoluir de micélio para levedura. Ao exame histopatológico apresentam uma mistura de inflamação aguda com inflamação granulomatosa circundando leveduras. A *B. dermatitidis* pode ser detectada usando colorações especiais, como Grocott-Gomori e PAS, sendo importante sua identificação para não ocorrer a indução a reação benigna do epitélio sobrejacente nas lesões, chamada hiperplasia pseudoepiteliomatosa (NEVILLE et al., 2016).

Os sintomas da blastomicose pulmonar são heterogêneos, o que dificulta a diferenciação entre outras doenças, que podem impedir o diagnóstico correto. O exame microscópico de cortes histopatológicos ou de preparação citológica fixa em álcool podem trazer o diagnóstico rápido da blastomicose, e a preparação de KOH pode ser usada para examinar as raspagens de uma lesão suspeita. O exame com microscopia direta e preparações é menos sensível (49%) que a citologia (69%). O método mais preciso para identificar o fungo é através da cultura da secreção ou material de biópsia, cultivado em ágar. Este é um método mais lento, podendo levar de 3 a 4 semanas para evoluir de micélio para levedura. O tratamento pode ser feito com Itraconazol em casos de doença branda a moderada, e em casos graves, é indicado a prescrição de anfotericina B sistêmica, sendo necessário associar à 6 a 12 meses de Itraconazol em pacientes imunocomprometidos ou com lesões extrapulmonares (HUPP; FERNEINI, 2016). As taxas de mortalidade pela

blastomicose são de 4 a 22% nos últimos 20 anos, com prognóstico menos favoráveis em homens, negros e pacientes portadores de HIV.

3.1.5. Coccidioidomicose

Também chamada de Febre do San Joaquin Valley, Febre do Vale ou Cocci, a Coccidioidomicose é uma micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Coccidioides immitis* (EUA e México) e *Coccidioides posadasii* (América Central e América do sul). Ambos os fungos se apresentam como bolor no ambiente natural do solo e como levedura nos tecidos do hospedeiro infectado. A doença é adquirida através da inalação de artroconídios presentes no solo, produzindo uma infecção. Os sinais e sintomas produzidos por ambas as espécies são idênticos, normalmente apresentando-se como uma infecção benigna, assintomática e de resolução espontânea, mas, algumas pessoas podem desenvolver quadros progressivos e letais, podendo atingir outros órgãos por disseminação hematogênica, chamado coccidioidomicose disseminada (HUPP; FERNEINI, 2016). Pessoas suscetíveis a quadros mais graves são adultos com idade > 65 anos, pessoas negras, filipinas, gestantes, tabagistas, pacientes que tomam grandes doses de corticoesteroides sistêmicos, pacientes tratados com inibidores de TNF- α e pacientes portadores de diabetes ou imunossuprimidos.

As áreas mais envolvidas são a pele, linfonodos, ossos, articulações e meninges. As lesões cutâneas apresentam-se como pápulas, abscessos cutâneos, placas verrucosas e nódulos granulomatosos, com maior acometimento na área central da face, principalmente na prega nasolabial. Essas lesões incomuns são descritas como nódulos granulomatosos ulcerados e 40% dos infectados apresentam sintomas parecidos com a gripe, com sintomatologia pulmonar em uma a três semanas após a inalação dos artrósporos. Durante várias semanas, podem estar presentes fadiga, tosse, dor torácica, mialgias e cefaleia, que têm remissão espontânea na maioria das vezes. Em alguns quadros pode ser desencadeada a “febre do vale”, uma reação de hipersensibilidade que ocorre através de uma resposta imune, causando o desenvolvimento de erupção cutânea, similar ao eritema multiforme, (NEVILLE et al., 2016). A resolução desta condição ocorre quando a resposta imune mediada pelas células do paciente controla a infecção pulmonar. Em raros casos a tuberculose é mimetizada, através da coccidioidomicose pulmonar progressiva crônica, com sintomas como tosse persistente, hemoptise, dor torácica, febre baixa e perda de peso.

O diagnóstico é feito pela cultura ou identificação dos microrganismos no material de biópsia, com material obtido de biópsia de lesão tegumentar, pulmonar, osteoarticular, cerebral, ou de outros materiais suspeitos em necropsia. As colorações utilizadas podem ser HE, PAS e Grocott-Gomori. Podem ser visualizados grandes esférulas que podem possuir muitos endósporos, dois padrões de inflamação: infiltrado neutrofílico supurativo até resposta inflamatória granulomatosa, que podem ser observados concomitantemente (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Se ainda não for possível a confirmação, os microrganismos podem ser revelados através de estudo de hibridização *in situ* por sondas de DNA complementares específicas para *C. immitis* ou preparações citológicas do esfregaço brônquico ou amostras de esputo. Estudos sorológicos podem apoiar o diagnóstico e são possíveis de serem feitos ao mesmo tempo que o teste cutâneo, que pode não ser muito útil sozinho na determinação do diagnóstico, uma vez que pacientes em áreas endêmicas já foram expostos ao fungo e respondem positivamente ao teste. As manifestações radiológicas e tomográficas mais frequentes são nódulos pulmonares múltiplos, escavados e distribuídos difusamente (HURD-KUNDETI, 2020). A decisão de tratar ou aguardar a remissão espontânea é baseada na gravidade da infecção e no estado imune do paciente. As drogas indicadas para o tratamento são fluconazol e Itraconazol, e em casos de manifestação neurológica, a droga escolhida é o fluconazol.

3.1.6. Mucormicose (Zigomicose)

Infecção causada por fungos da classe dos zigomicetos sapróbicos dos gêneros *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor* e *Rhizomucor*. Sendo assim, tais fungos são encontrados em matéria orgânica em decomposição; suas hifas podem ser dispersas no ar e inaladas pelo homem, concretizando este o hospedeiro do fungo. Esta é uma infecção fúngica profunda, rara e de elevada mortalidade. A forma rinocerebral é a mais importante clinicamente (HUPP; FERNEINI, 2016). É frequentemente presente em pacientes diabéticos não controlados que são insulino dependentes que apresentam cetoacidose diabética, tais pacientes têm níveis séricos de ferro aumentados, algo que favorece a proliferação desses fungos. Além da alta prevalência em indivíduos imunossuprimidos. Esta infecção não possui sintomatologia específica, então a procura por atendimento pelo paciente pode acontecer tardiamente. Contudo, lesões no palato podem ser encontradas, além de epistaxe, obstrução nasal, dor na face, cefaleia, paralisia facial, ulceração gengival, perda de dentes, além de convulsões.

Na radiografia da face pode haver radiopacificação dos seios da face, além de apagamento das paredes dos ossos.

A realização da biópsia da lesão é indispensável para o diagnóstico da patologia (NEVILLE et al., 2016). São encontrados ao exame de microscopia atividade inflamatória com infiltrado de células polimorfonucleares - atividade inflamatória pode estar pouco presente ou ausente em casos de pacientes imunossuprimidos, tecido necrótico, abundantes hifas (septadas ou não), além da presença de trombos dispersos. O diagnóstico é pautado nos achados clínicos - inespecíficos - e com o auxílio da biópsia da lesão que efetivamente confirma esta infecção fúngica (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). O tratamento baseia-se no diagnóstico mais precoce possível seguido de retirada cirúrgica completa do tecido afetado, além de administração de altas doses de anfotericina B. O prognóstico do paciente é ruim em aproximadamente 50% dos pacientes, os quais podem evoluir para óbito. Caso o paciente não seja imunossuprimido, ao tratar a doença de base a chance de melhora do paciente é maior, restando apenas os aspectos estéticos e funcionais das estruturas faciais retiradas.

3.1.7. Aspergilose

Infecção causada pelas espécies de fungos do gênero *Aspergillus ssp.* - Mais especificamente do âmbito clínico as espécies *A. flavus* e *A. fumigatus* são as mais encontradas. São, estes, fungos saprófitos encontrados no solo e em matéria orgânica em decomposição. A infecção pelo homem (hospedeiro) ocorre por meio da inoculação dos esporos resistentes do fungo em questão (NEVILLE et al., 2016). A doença apresenta as formas invasiva e não invasiva, sendo a última acomete principalmente indivíduos saudáveis, os quais apresentam reação inflamatória alérgica pelo antígeno. Já sua forma invasiva acomete mais indivíduos imunocomprometidos e pacientes diabéticos não controlados. Nestes pacientes, a infecção por tal fungo é oportunista devido a precariedade do sistema imune, de elevada frequência - só não superior à candidíase.

A clínica da aspergilose é variável de acordo com a capacidade do sistema imune do hospedeiro (HUPP; FERNEINI, 2016); em indivíduos hígidos pode ocorrer sensibilização alérgica das vias aéreas superiores, rinossinusite quando os seios faciais são acometidos (sobretudo no seio maxilar, onde é formado um aglomerado de hifas, também chamado de bola de fungo, podendo esta ser calcificada (distrófica) ao longo do tempo, podendo ser visualizada em radiografias o seio maxilar com o centro radiopaco), ou sintomas

broncoconstritores - este especificamente pode agravar ou desencadear crise asmáticas em pacientes predispostos. A aspergilose oral acomete em especial pacientes imunocomprometidos, nos quais pode estar presente ulcerações gengivais, podendo evoluir para necrose gengival caso não tratado. Também os imunossuprimidos - especialmente os pacientes oncológicos que utilizam altas doses de corticoides - tem predisposição a adquirir a forma disseminada da infecção, os quais apresentam sintomas pulmonares não específicos, sobretudo febre, dor torácica e febre, ou seja, aspergilose nestes pacientes causa pneumonia fúngica.

Os cortes histológicos da lesão apresentam hifas septadas ramificadas com invasão microvascular, algo que acarreta a oclusão destes, justificando o padrão necrótico comumente encontrado nesses cortes, além do possível desenvolvimento de dispersos granulomas nesta região em imunossuprimidos, nesses casos a resposta inflamatória pode ser diminuta ou ineficaz. Já nas formas não invasivas, o emaranhado de hifas não apresenta invasão microvascular; pode apresentar resposta inflamatória Th2, com abundância de eosinófilos e linfócitos, resposta essa causa ou agrava a rinosinusite alérgica fúngica; pouca presença de hifas na lesão. Em relação ao seu diagnóstico, como a histopatologia não confirma especificamente a aspergilose, pode-se fazer exame de cultura para definir o patógeno, porém, quando encarado a esse paciente, deve-se lançar mão do tratamento a fim de evitar piora e evolução para óbito do paciente (NEVILLE et al., 2016). Sobre o seu tratamento e prognóstico, a retirada cirúrgica do tecido lesionado por aspergiloma invasivo nos pacientes imunoincompetentes deve ser realizada; nos casos de aspergilose invasiva localizadas, nestes pacientes deve ser administrado medicação antifúngica no pós-operatório, essencialmente com voriconazol. Já nos pacientes hígidos também deve ser realizada a retirada cirúrgica do emaranhado fúngico na região desenvolvida, associado à corticoterapia. O prognóstico dos pacientes imunocomprometidos é ruim, visto que apenas uma pequena parcela destes pacientes sobrevive mesmo após o tratamento correto.

3.1.8. Geotricose

As espécies de fungos *Geotrichum* são habitantes saprofiticos dos tratos respiratórios superiores e digestório de 18 a 31% dos pacientes sadios. Sua infecção é rara e geralmente acomete pacientes imunossuprimidos, manifestando-se na boca, nos brônquios, nos pulmões e nos intestinos. As manifestações bucais revelam-se como lesões eritematosas acompanhadas de algum grau de edema, principalmente na gengiva. O diagnóstico é

auxiliado pelo exame micológico direto, cultura, em meio de Sabouraud e biópsia. No exame histopatológico, existe vascularização marcante que acomete até a superfície do epitélio, infiltrado inflamatório crônico em aspecto semelhante ao da psoríase (KIGNEL, 2020). A coloração de Gomori mostrará as formas esporuladas oblongas ou retangulares do fungo nas camadas mais altas do epitélio. O *Geotrichum candidum* pode ser diagnosticado erroneamente como *Candida*, *Aspergillus* ou *Trichosporon*. As espécies de *Geotrichum* são sensíveis ao tratamento com anfotericina B, miconazol e nistatina.

3.1.9. Criptococose

Os agentes causadores são *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatii*, que são adquiridos do ambiente por inalação de seus basidiósporos. Pode ser uma zoonose, originada de pombos, outras aves, gatos, cães, gado e macacos, entre outros animais. Vivem no solo e nas fezes de pombos e outros pássaros. A contaminação inter-humanos não existe, e entre os fatores de virulência há uma espessa capsula polissacarídea que pode inibir a fagocitose. Também não é transmitida diretamente de animais para humanos. Os homens são mais infectados que as mulheres (2:1). É uma infecção crônica ou subaguda que afeta de forma mais comum o sistema nervoso central superior e os pulmões, mas há ocorrência em outros órgãos, como a pele (NEVILLE et al., 2016).

A infecção pulmonar primária, adquirida por aspiração, pode ser assintomática, e se tornar sistêmica por via hematogênica. O fungo é neurotrópico e a primeira manifestação clínica pode ser a meningite e outras alterações devido a infecção no SNC (REGEZZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Cerca de 80% das infecções são relacionadas com a AIDS, sendo considerada uma infecção oportunista. Estima-se que 220.000 casos de meningite criptocócica ocorram entre pessoas com HIV/AIDS, em todo o mundo a cada ano, resultando em cerca de 180.000 mortes. A maioria dos casos dessa meningite ocorre na África Subsaariana, sendo a criptococose a causa mais comum de meningite em adultos dessa região, podendo matar mais pessoas a cada ano do que a tuberculose nessa região (KIGNEL, 2020). O diagnóstico é feito por micologia direta e cultura. Nos casos sistêmicos, o fungo pode ser encontrado no líquido cefalorraquidiano. O tratamento é feito com anfotericina IV, 5-fluorocitosina e fluconazol ou itraconazol, por longos períodos. Também podem ocorrer resistências.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora muitas dessas infecções possam ser de leve intensidade, o clínico que faz o primeiro atendimento deve estar atento às principais características dos sinais e sintomas que o paciente apresenta, para poder realizar diagnóstico e tratamento adequados.

5. REFERÊNCIAS

AMBRÓSIO, A. V. A.; et al. Paracoccidiodomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): tratamento, duração do tratamento, recidiva, reação paradoxal, prognóstico, profilaxia. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 1, p. 74-80, 2014.

HUPP, J. R.; FERNEINI, E. M. **Head, neck and orofacial infections: an interdisciplinary approach**. St. Louis: Elsevier, 2016.

HURD-KUNDETI, G.; et al. Valley fever (coccidiodomycosis) awareness—California, 2016–2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 42, p. e1512, 2020.

KIGNEL, S. **Estomatologia: bases do diagnóstico para o clínico geral**. - 3. ed. – Rio de Janeiro: Santos, 2020.

MARTINEZ, R. Epidemiology of Paracoccidiodomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. suppl 19, p. 11-20, 2015.

NEVILLE, B. W.; et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. – 4.ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

NOCHI JUNIOR, F. WOLOSZIN, G.; PILLE, M.E.G. **Diagnóstico diferencial entre Paracoccidiodomicose e Carcinoma Espinocelular oral**. In: CARVALHO, C. M.; OLIVEIRA, J.; MENEGUETTI, D. U.; CAMARGO, L. M. A. Atualidades em Medicina Tropical na América do Sul: Microbiologia. Rio Branco: Stricto Sensu, 2021

OLIVEIRA, D. G.; FELIX, K. C. S.; FARIAS, J. V. C.; FARIAS, I. C. C. Clinical and laboratory aspects of histoplasmosis: a bibliographic review. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e476974353, 2020.

REGEZZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. JORDAN, R. C. K. **Oral pathology: clinical pathologic correlations**. St. Louis: Elsevier, 2017.

SILVA, H. P. R.; et al. Abordagem das afecções bucais mais prevalentes em idosos: uma revisão integrativa com foco na atenção primária. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 3, p. 432-443, 2017.

MANEJO E CONTROLE DE ESCORPIÃO COM AÇÕES ALTERNATIVAS: IDENTIFICAÇÃO DE PRODUTOS E EFICÁCIA

Rubens Antonio da Silva¹ e Lis Adriana Maldonado¹

1. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Laboratórios Especializados de Mogi Guaçu: Escorpião, Mogi Guaçu, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Escorpiões representam um sério problema de saúde pública crescente no Brasil. Para o seu controle tem sido empregado ações de manejo, já que o controle químico é bastante questionável. Deve-se considerar ainda a presença de produtos ditos como eficazes para o controle que necessitam ser avaliados. O objetivo desse estudo foi identificar e avaliar armadilhas de captura, aparelhos sonoros e produtos naturais com potencial efeito repelente para controle de escorpiões. Foram utilizados escorpiões da espécie *Tityus serrulatus*. Foram realizados testes com armadilhas colantes e com estopa úmida; testados aparelhos comerciais intitulados de combate a escorpiões e testes com produtos naturais. Em laboratório, os testes foram realizados em caixas plásticas de 27 litros, com 5 a 20 animais por caixa. Testes com armadilhas colantes e com estopa, em laboratório, apresentaram resultados expressivos o que não se observou em campo. Em todos os testes com os aparelhos sonoros, o comportamento dos animais foi extremamente similar ao comportamento dos animais presentes nas caixas de controle não sendo afetados por nenhum aparelho testado. Dos produtos naturais testados o cravo da índia apresentou bons resultados e uma alternativa de controle de escorpiões. Armadilhas para captura de escorpião necessitam de novos testes em campo. Aparelhos eletrônicos, ultrassônicos e sísmicos não demonstraram eficácia neste estudo e não devem ser considerados como alternativa de controle. Cravo da Índia justifica estudos mais aprofundados de sua composição e modo de atividade e poderão auxiliar no combate ao escorpionismo.

Palavras-chave: *Tityus serrulatus*, repelentes naturais e escorpiões

ABSTRACT

Scorpions represent a serious and growing public health problem in Brazil. Management actions have been used to control it, since chemical control is quite questionable. The presence of products said to be effective for control that need to be evaluated should also be considered. The objective of this study was to identify and evaluate capture traps, sound devices and natural products with potential repellent effects for scorpion control. Scorpions of the species *Tityus serrulatus* were used. Tests were carried out with sticky traps and gunny sack; tested commercial devices entitled to combat scorpions and tests with natural products. In the laboratory, tests were carried out in 27-liter plastic boxes, with 5 to 20 animals per box. Tests with sticky traps and burlap in the laboratory showed significant results, which were not observed in the field. In all tests with the sound devices, the behavior of the animals was

extremely similar to the behavior of the animals present in the control boxes, not being affected by any device tested. Of the natural products tested, cloves showed good results and were an alternative for controlling scorpions. Traps for capturing scorpions require new evaluations in the field. Electronic, ultrasonic and seismic devices did not demonstrate efficacy in this study and should not be considered as a control alternative. Clove from India justifies further studies of its composition and mode of activity and may help in the fight against scorpionism.

Keywords: *Tityus serrulatus*, natural repellents and scorpions.

1. INTRODUÇÃO

Escorpiões são artrópodes quelicerados da classe Arachnida, ordem Scorpiones (MS, 2009). Atualmente são conhecidas 23 famílias, e mais de 2500 espécies de escorpiões no mundo (MARTINS et al., 2021). No Brasil, são encontradas 4 famílias (Bothriuridae, Chactidae, Liochelidae e Buthidae), 23 gêneros, e 131 espécies, sendo quatro espécies do gênero *Tityus* (Buthidae) consideradas as de maior relevância médica: *Tityus serrulatus*, *Tityus bahiensis*, *Tityus stigmurus*, e *Tityus obscurus* (BRAZIL; PORTO, 2010).

No ambiente natural, escorpiões possuem o hábito de permanecer escondidos em frestas, embaixo de pedras e de folhagens, em troncos de árvores, e materiais em decomposição (BRAZIL; PORTO, 2010). Atualmente, devido à grande expansão da urbanização, supressão dos habitats e consequente eliminação de predadores naturais, estes animais estão se adaptando a viver em áreas urbanizadas, onde encontram diversas opções de abrigo, como galerias de esgoto, tubulações, cemitérios, ambientes com acúmulo de lixo e entulho, e vasta disponibilidade de fonte alimentar (MARTINS et al., 2018).

T. serrulatus possui reprodução partenogenética, o que facilita muito sua dispersão, tanto que é uma das espécies mais bem adaptadas aos ambientes urbanos, podendo ser encontrada na maioria dos estados brasileiros, sendo a principal espécie causadora de acidentes graves no Brasil com manifestações clínicas mais sérias em crianças (CASTRO et al., 2023). Essa proximidade dos escorpiões com populações humanas é um risco, e gera um grave problema de saúde pública. Aproximadamente 2,3 bilhões de pessoas vivem em regiões sujeitas a ocorrência de escorpionismo, e no mundo são registradas anualmente mais de 1,2 milhões de picadas, e 3000 mortes por envenenamento por escorpião (MARTINS et al., 2021).

No Brasil, nos últimos cinco anos foram notificados 764.394 casos de acidentes causados por escorpião com 499 óbitos. Em 2022 foram 170.322 casos de acidentes e 161 óbitos, o que demonstra a gravidade do escorpionismo no país (DATASUS, 2023).

Segundo o Ministério da Saúde (2009), para controle de escorpiões em áreas urbanas deve ser realizada captura manual com busca ativa e manejo do ambiente, uma vez que a eficácia do controle químico ainda não foi cientificamente comprovada. O fato de viverem abrigados, e a habilidade de manterem seus espiráculos pulmonares fechados por grandes períodos dificulta que o produto químico entre em contato com os escorpiões e tenha seu efeito garantido (HADLEY, 1990). Além disso, o controle químico também pode desalojar escorpiões, que percebem a presença do produto, e buscam locais não afetados, aumentando o risco de acidentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Alguns estudos com produtos químicos para controle de escorpião têm apresentado resultados promissores em condições controladas de laboratório, com uso de fórmulas micro encapsuladas nos testes de Ramires (2011) e Carvalho (2013), e também com formulações de pó seco, no teste de Peçanha (2021). Entretanto, como observado em nota técnica do governo do estado de São Paulo (SUCEN, 2019), ainda são necessários testes de efetividade em campo para que a aplicabilidade sem riscos destes produtos seja comprovada.

O método de captura utilizado nas ações de busca ativa é a catação, onde o coletor retira com auxílio de pinça anatômica longa, um escorpião por vez. A utilização de métodos auxiliares de captura, poderia otimizar esse trabalho. Em estudo de revisão Dehghani et al. (2016), cita diversos métodos de captura de escorpião, entre eles, o uso de luz ultravioleta, que facilita a localização dos animais em coletas noturnas, também citado por Brites-Neto (2012). Ainda, Dehghani et al. (2016) cita em seus estudos a utilização de pitfalls, armadilhas de queda com água, rolar pedras durante busca ativa e saco de estopa úmido. Esta última, pode ser colocada no local de interesse durante a noite, período de maior atividade dos animais, e coletada pela manhã. É uma opção interessante pois a água no tecido serviria como atrativo para os escorpiões, já que estes necessitam de umidade em épocas mais quentes e permanecem em superfícies molhadas. Na armadilha de estopa, suas quelíceras prenderiam no tecido para absorver a umidade necessária, o que permitiria sua captura (DEHGHANI et al., 2016).

Armadilhas colantes 'Scorpion Trap' também demonstram ser boas alternativas para captura de escorpiões. Disponíveis no mercado de controles de pragas, são utilizadas no controle de aracnídeos e outros artrópodes rastejantes em ambientes internos. Neste tipo de armadilha, os animais entram em contato com sua superfície adesiva e ficam presos. Não possui veneno, ou atrativo, apenas cola composta por polibuteno, resina sintética, e polímero inerte. Outro tipo de produto muito notório no mercado de controles de pragas, divulgado

como ferramenta importante para proteção individual contra escorpiões e outros artrópodes, principalmente por não utilizarem compostos químicos, são os repelentes eletrônicos, ultrassônicos e sísmicos.

Por outro lado, há estudos que relatam a utilização de produtos naturais que possuem inúmeras aplicações e podem ser utilizados como medicamentos, como praguicidas para controle de insetos, parasitas, ou até mesmo controle de outras plantas. Por possuírem origem natural, não oferecem risco de contaminação, há menor possibilidade de resistência, são biodegradáveis, e geralmente são produtos de valor acessível. Para insetos, produtos naturais podem ser tóxicos, causar repelência, esterilidade, alterações de comportamento e desenvolvimento. (MOREIRA et al., 2006)

Kassem, Hassaneen e Sallam (2015), realizaram estudo para identificar plantas naturais de fácil uso, e com efeito repulsivo contra escorpiões da espécie *Androctonus australis*. Foram utilizados alecrim, alho, artemísia, canela, gengibre, óleo de cedro e pimenta. Nesse estudo houve resultado de repelência significativo principalmente no experimento com artemísia. Indemili et al. (2020), testaram laranja, pomelo e hortelã pimenta com escorpiões da espécie *Androctonus australis* e obtiveram resultados relevantes, confirmando a repelência dos produtos.

Diante do desafio que é o controle de escorpiões atualmente, seja por meio da busca ativa, que pode ser muito laboriosa é necessário e urgente, buscar alternativas seguras que possam complementar e colaborar com a execução das técnicas já utilizadas nas ações de prevenção e de manejo ambiental.

Este trabalho tem como objetivos identificar e avaliar armadilhas de captura para escorpiões; identificar e avaliar aparelhos eletrônicos, ultrassônicos e sísmicos contra escorpiões e identificar e avaliar produtos naturais com potencial efeito repelente para controle de escorpiões da espécie *Tityus serrulatus*.

2. MÉTODOS

Para realização dos experimentos foram utilizados escorpiões da espécie *Tityus serrulatus* provenientes de criações do Laboratório Especializado de Mogi Guaçu: Escorpião, unidade Instituto Pasteur. No laboratório as colônias são mantidas em condições controladas, com temperatura entre 20° e 25°C e fotoperíodo de 12 horas. Permaneceram em caixas plásticas de 140 litros (700 x 400 x 500 mm) cujo fundo foi forrado com papelão.

Como abrigo foram utilizadas bandejas de ovos de papelão sobrepostas e oferecido algodão umedecido como fonte de água. Os animais foram alimentados a cada 15 dias com baratas da espécie *Phoetalia pallida*.

2.1. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA DE ARMADILHAS DE CAPTURA PARA ESCORPIÕES

Em laboratório, todos os testes para armadilhas de captura foram realizados em caixas plásticas de 27 litros (220 x 350 x 500 mm), forradas com papelão, com 5 ou 10 animais por caixa. Os animais foram aclimatados ao ambiente laboratorial por uma hora antes do início das atividades, e colocados um a um nas caixas de testes prontas. As leituras foram feitas após 8 horas e 24 horas.

No teste com estopa úmida foram realizadas 8 repetições, com uma estopa de 20 x 20 cm por caixa. Em 3 testes além da estopa, foi alocada outra fonte de água na caixa para observar qual seria a preferência dos animais, enquanto em outros 5 testes a estopa umedecida foi a única opção. No teste com armadilha colante foram realizadas 7 repetições, com 1, 2 e 4 armadilhas por caixa (Figura 1).

Teste em campo foi realizado no Cemitério da Saudade em São João da Boa Vista, utilizando 20 armadilhas colantes e 40 armadilhas de estopa, distribuídas em uma única quadra (Figura 2). As armadilhas foram posicionadas em locais estratégicos, principalmente próximo a saídas dos jazigos e frestas e colocadas no fim da tarde, e retiradas pela manhã.

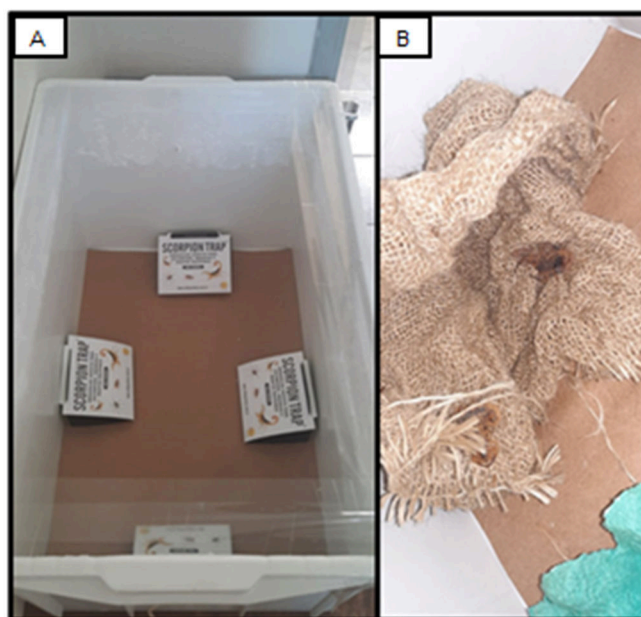


Figura 1. Caixas com armadilhas testadas.

(A): Armadilhas colantes; (B) Armadilhas com estopa úmida. Fonte: Silva e Maldonado, 2023



Figura 2. Testes com armadilhas em campo.

Fonte: Silva e Maldonado, 2023

2.2. AVALIAÇÃO DA REPELÊNCIA DE APARELHOS ELETRÔNICOS, ULTRASSÔNICOS E SÍSMICOS PARA CONTROLE DE ESCORPIÕES

Os aparelhos repelentes testados foram escolhidos por seu preço acessível e sua ampla comercialização em sites de compras diversas, lojas de materiais de construção, lojas de produtos para animais (Figura 3 e Tabela 1).



Figura 3. Aparelhos repelentes testados.

(A): Pest Reject Zapper; (B): Key West; (C): Central Repelente; (D): Repelente Solar Sísmico. Fonte: Silva e Maldonado, 2023

Tabela 1. Especificações aparelhos repelentes testados.

Aparelhos	Características	Frequência	Alcance
Pest Reject Zapper	Ultrassônico, eletromagnético, luz UV	50 – 60 Hz	300m ²
Key West	Repelente eletrônico	50 – 60 Hz	30m ²
Central Repelente	Ultrassônico	20 – 70 Hz	15m
Repelente Sísmico	Solar Ondas microvibratórias	400 – 1000 Hz	30m ²

Foram realizados testes laboratoriais com emprego desses sensores em duas repetições, em dias alternados. Os animais foram aclimatados ao ambiente laboratorial por uma hora antes do início das atividades. Para todos os testes foram utilizadas caixas plásticas de 220 x 350 x 500 mm, com 30 animais por caixa. Nos testes com 'Pest Reject Zapper', 'Key West' e 'Central repelente', o fundo da caixa foi forrado com papelão, os aparelhos posicionados no canto superior da caixa, e a um metro, dois metros e três metros de distância para verificar o raio de ação. Os animais foram expostos aos sensores por uma hora, em cada distância, totalizando quatro horas de teste. No teste com 'Repelente solar sísmico', a caixa foi forrada com areia, seguindo orientação do fabricante que recomenda que o produto permaneça fixado 15 centímetros abaixo do solo. Para esse teste a duração foi de seis horas. As caixas dos grupos controle foram montadas com as mesmas características das caixas de teste, e posicionadas no mesmo ambiente, porém distante dos aparelhos para evitar possível influência. Houve observação do experimento durante todo o período, com análise de comportamento e comparação com o grupo controle.

2.3 AVALIAÇÃO DE REPELENTE NATURAIS COM EFEITO REPULSIVO CONTRA ESCORPIÕES

Adaptando metodologia utilizada por Kassem, Hassaneen e Sallam (2015), os testes foram realizados em caixas plásticas de 220 x 350 x 500 mm, contendo substrato de areia dividido em duas partes. Um lado da caixa continha apenas areia pura, e o outro lado areia e 80 gramas de produto natural, sendo 40 gramas misturada na areia, e 40 gramas distribuídas pela superfície (Figura 4). Foram utilizados produtos em pó, folhas secas, folhas in natura, e

cascas (Tabela 2). Na área com produto natural foi posicionado pote com água e pedaços de entulho como opção de abrigo. No grupo controle, o substrato continha apenas areia, pote com água e abrigo. Cada teste utilizou 20 escorpiões adultos, colocados um a um nas caixas de teste previamente preparadas. Foram realizadas leituras diárias para observar a reação dos animais. Para determinação da dose letal em testes com cravo da Índia, foram montadas caixas de teste contendo 80 gramas do produto, como utilizados na metodologia dos outros testes, e caixas com 40, 20 e 10 gramas para verificar a partir de qual quantidade ocorreria mortalidade.

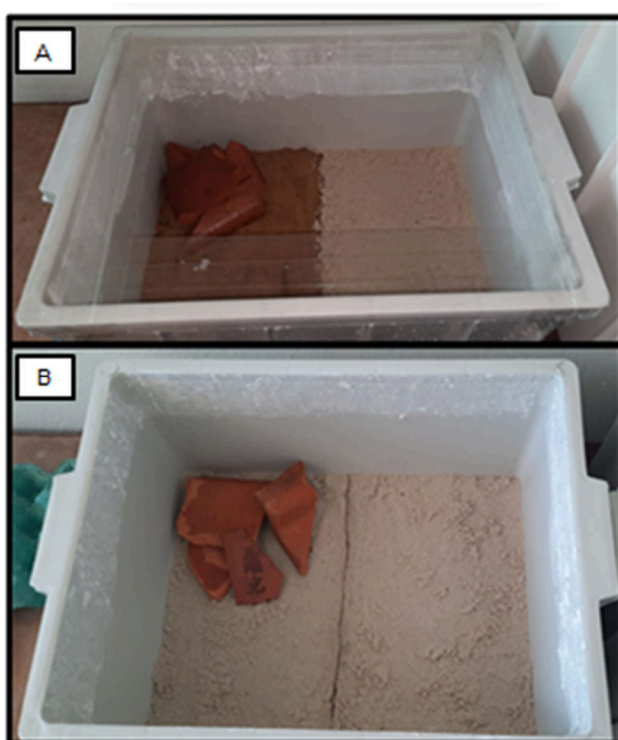


Figura 4. Caixas de testes com produtos naturais.

(A): Caixa teste; (B): Caixa controle. Fonte: Silva e Maldonado, 2023

Tabela 2. Produtos naturais utilizados nos testes de repelência.

Produtos		
Alecrim in natura	Canela em pó	Hortelã seco
Alecrim seco	Cravo da Índia em pó	Laranja (casca)
Alho	Eucalipto	Lavanda
Artemísia In natura	Gengibre em pó	Limão (casca)
Artemísia seca	Hortelã in natura	Pimenta em pó

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA DE ARMADILHAS DE CAPTURA PARA ESCORPIÕES

Testes com estopa úmida em laboratório apresentaram resultados significativos (Figura 5). Em 8 repetições, apenas no primeiro teste nenhum escorpião ficou preso na armadilha após 24 horas. Nas demais repetições, a quantidade mínima de escorpiões presos na armadilha após 24 horas foi de 80,0%. Comparando a presença dos animais nas armadilhas após 8 e 24 horas foi possível perceber que houve aumento no número de animais aprisionados ao longo dos testes. Individualmente, para alguns testes foi possível observar que os escorpiões escaparam da armadilha e em outros maior número ficou preso a armadilha (Tabela 3). A presença de outra fonte de água disponível na caixa de teste não influenciou os resultados obtidos.

Testes com armadilhas colantes em laboratório também apresentaram resultados expressivos (Figura 6). Em 7 testes realizados, com total de 65 animais, apenas 1 escorpião conseguiu se soltar da armadilha. No teste 2, com utilização de uma armadilha e mais outra opção de abrigo disponível, nenhum animal ficou preso após 8 e 24 horas. Com duas armadilhas no teste 3, 50,0% dos animais ficaram presos, denotando que aumentando o número de armadilhas, aumenta também o número de animais capturados (Tabela 4).

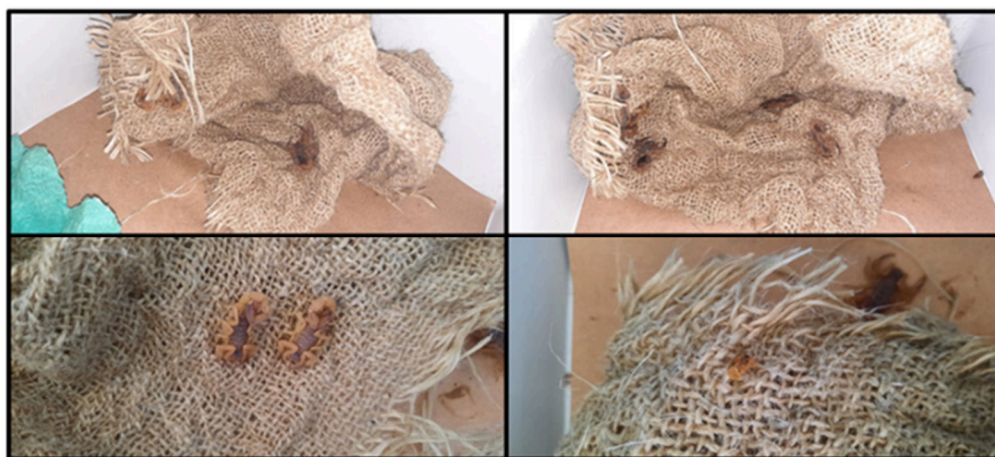


Figura 5. Testes com estopa úmida em laboratório.

Fonte: Silva e Maldonado, 2023

Tabela 3. Número de animais presos na armadilha de estopa úmida segundo teste e período.

Nº Teste	Animais					
	Total	Após 8 hs	%	Após 24 hs	%	Condições
1	5	3	60,0	0	0,0	Com água
2	10	10	100,0	10	100,0	Sem água
3	10	10	100,0	9	90,0	Sem água
4	5	4	80,0	4	80,0	Com água
5	10	10	100,0	8	80,0	Sem água
6	10	4	40,0	8	80,0	Sem água
7	10	6	60,0	10	100,0	Com água
8	10	6	60,0	8	80,0	Sem água
Total	20	13	65,0	14	70,0	Com água
Total	50	40	80,0	43	86,0	Sem água



Figura 6. Testes com armadilhas colantes em laboratório.

Fonte: Silva e Maldonado, 2023

Tabela 4. Número de animais presos em armadilhas colantes segundo número de armadilhas e período.

Nº Teste	Animais						Condições
	Nº Armadilhas	Total	Após 8 hs	%	Após 24 hs	%	
1	1	5	1	20,0	0	0,0	Sem abrigo
2	1	10	0	0,0	0	0,0	Com abrigo
3	2	10	4	40,0	5	50,0	Sem abrigo
4	4	10	9	90,0	10	100,0	Sem abrigo
5	4	10	9	90,0	9	90,0	Sem abrigo
6	4	10	10	100,0	10	100,0	Sem abrigo
7	4	10	10	100,0	10	100,0	Sem abrigo

Nos testes com os dois tipos de armadilhas em campo, realizados no Cemitério da Saudade no município de São João da Boa Vista, não ocorreu captura de escorpião em nenhum tipo de armadilha, apenas algumas baratas ficaram presas nas armadilhas colantes. Sabe-se que escorpiões são predadores, usam estratégias de caça ativa por alimento principalmente durante a noite, mas também realizam tocaia ‘senta e espera’ durante o dia (MINEO, 2003). Talvez pela grande oferta de alimento no cemitério, com elevado número de baratas circulantes no ambiente, os escorpiões tenham adotado a estratégia de tocaia para caçar mesmo durante a noite, reduzindo a chance de terem contato com as armadilhas colantes. Além disso, a amplitude do ambiente, e grande disponibilidade de umidade podem ter influenciado na atração dos escorpiões pelas armadilhas de estopa úmida, diferente do ocorrido no laboratório, visto que o espaço disponível nas caixas de teste era reduzido. Novos testes são necessários para confirmação deste resultado.

3.2. AVALIAÇÃO DA REPELÊNCIA DE APARELHOS ELETRÔNICOS, ULTRASSÔNICOS E SÍSMICOS PARA CONTROLE DE ESCORPIÕES

Para efeito de comparação entre os testes e os controles, durante a realização dos experimentos foram avaliados comportamentos de fuga, agressividade e incômodo (Tabela 5). Testes duplos com módulo solar de emissão de frequências vibratórias, com aparelho Key West, com Central Repelente, e com Pest Reject Zapper não apresentaram resultados

positivos. Também não houve alteração de comportamento nos testes com um, dois ou três metros de distância, para verificação do raio de ação. Os animais não apresentaram qualquer incômodo, comportamento de fuga, ou agressividade. Em todos os testes com os aparelhos, o comportamento dos animais foi extremamente similar ao comportamento dos animais presentes nas caixas de controle, portanto, não foram afetados por nenhum aparelho testado.

Resultados similares foram reportados no estudo de Huang, Subramanyam e Clark (2002), onde testes com aparelhos ultrassônicos em laboratório e em campo para repelir três espécies de formigas não comprovou eficiência dos dispositivos. Testes com baratas e carrapatos também não obtiveram resultados efetivos para repelência (FARIAS, 2008; PANTHAWONG et al., 2021).

Tabela 5. Resultados dos testes com aparelhos repelentes.

Comportamento	Controle	Pest Reject Zapper	Key West	Central Repelente	Repelente Solar Sísmico
Fuga	N	N	N	N	N
Agressividade	N	N	N	N	N
Incomodo	N	N	N	N	N

Legenda: S = Sim, N = Não

Em estudo de revisão Afflito e De Gomez (2014), relatam que já foi verificado sucesso no uso de ultrassom para controle de infestação de mariposas, mas que em geral o uso de sons biosônicos deve ser específico para cada espécie numa perspectiva de melhores resultados. Sons genéricos como os emitidos por aparelhos ultrassônicos não demonstram efetividade em estudos científicos, portanto não devem ser considerados como alternativa para controle de escorpião.

3.3. AVALIAÇÃO DE REPELENTE NATURAIS COM EFEITO REPULSIVO CONTRA ESCORPIÕES

Nas leituras feitas durante este estudo não foi observado incômodo ou desconforto dos animais. A maioria dos escorpiões realizava forrageio sobre os produtos naturais normalmente, não tentavam se afastar, e inclusive permaneciam nos abrigos posicionados

na área com produto natural na maior parte do dia, denotando baixo efeito repelente das substâncias. Entretanto, surpreendentemente, houve morte de escorpiões em alguns testes, e as taxas de mortalidade obtidas foram bastante significativas quando comparadas às taxas dos grupos controle (Tabela 6).

Tabela 6. Mortalidade observada em escorpiões da espécie *Tityus serrulatus* nos testes com produtos naturais.

Testes	Produtos	Animais		
		Utilizados	Morto	
			Nº	%
1	Controle	20	2	10,0
	Canela	20	3	15,0
2	Controle	20	1	5,0
	Alho	20	16	80,0
3	Controle	20	3	15,0
	Alecrim in natura	20	0	0,0
	Alecrim seco	20	2	10,0
	Cravo em pó	20	18	90,0
	Gengibre	20	8	40,0
	Hortelã in natura	20	1	5,0
	Hortelã seco	20	3	15,0
	Pimenta em pó	20	5	25,0
4	Controle	20	1	5,0
	Alho	20	3	15,0
	Lavanda	20	7	35,0
	Limão	20	4	20,0
5	Laranja	20	2	10,0
	Controle		3	15,0
	Artemísia In natura	20	7	35,0
	Artemísia seca	20	3	15,0
	Cravo em pó 1	20	20	100,0
	Cravo em pó 2	20	20	100,0
	Eucalipto	20	4	20,0

Em geral, a maioria dos testes apresentou mortalidade maior do que a observada no grupo controle, o que pode representar algum impacto dos produtos sobre os animais. Alguns produtos apresentaram taxas de mortalidade iguais ou inferiores ao do grupo controle (15,0%), como alecrim in natura (0,0%), alecrim seco (10,0%), hortelã in natura (5,0%) e hortelã seco (15,0%).

Resultados com taxas maiores nas arenas de teste do que no grupo controle também foram encontrados no estudo para verificação de repelência realizado por Kassem, Hassaneen e Sallam (2015), nos testes com alho, alecrim, canela e gengibre, e assim como no presente trabalho. Hortelã demonstrou taxas inferiores ao grupo controle. Artemísia foi o produto com resultado mais significativo no teste de Kassem, Hassaneen e Sallam (2015). O óleo de artemísia também foi eficaz no controle de pulgas no teste de Souza (2013), com índice de 100,0% de mortalidade, diferente do ocorrido neste estudo onde se observou 35,0% de mortalidade com folhas in natura e 15,0% com folhas secas, enquanto seu grupo controle apresentou 15,0% de mortalidade.

Os resultados mais relevantes ocorreram nos testes com alho e cravo da Índia em pó, que apresentaram respectivamente, 80,0% de mortalidade no teste, e 5,0% no grupo controle, e 90,0% de mortalidade no teste e 15,0% no seu grupo controle. Em outra repetição com alho, se observou 15,0% de mortalidade no teste e 5,0% no grupo controle. A repetição com cravo da Índia em pó ocorreu 100,0% de mortalidade nos testes, enquanto no grupo controle foi de 15,0% (Figura 7).



Figura 7. *Tityus serrulatus* mortos em teste com cravo em pó.

Fonte: Silva e Maldonado, 2023.

Na determinação da dose letal para teste com cravo da Índia, se observou 30,0% de animais intoxicados na dosagem de 10, 20,0% na dosagem 20 e 20,0% na dosagem 80, sendo que no grupo controle 100,0% dos animais estavam ativos, na leitura após 24 horas (Tabela 7). Quando avaliado esse mesmo produto com 48 horas de exposição se observou na 100,0% de animais intoxicados na dosagem 10, 60,0% de mortalidade na dosagem 20 e 80,0% de mortalidade na dosagem 40, enquanto no grupo controle 100,0% dos animais estavam ativos. Com 14 dias de exposição a esse produto pode-se constatar 100,0% de mortalidade em todas as dosagens aplicadas, enquanto nos grupos controle obtivemos 10,0% de mortalidade.

Tabela 7. Percentual de animais ativos, intoxicados e mortos em teste para determinação de dose letal com cravo da Índia em pó.

Dosagem	24 Horas			48 Horas			14 dias		
	Ativos	Intoxicados	Mortos	Ativos	Intoxicados	Mortos	Ativos	Intoxicados	Mortos
Controle	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	90,0	0,0	10,0
10	70,0	30,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0
20	80,0	20,0	0,0	40,0	0,0	60,0	0,0	0,0	100,0
40	100,0	0,0	0,0	20,0	0,0	80,0	0,0	0,0	100,0
80	80,0	20,0	0,0	30,0	0,0	70,0	0,0	0,0	100,0

A literatura científica é escassa sobre a atividade do cravo da Índia direcionada a escorpiões, porém há vários relatos do efeito inseticida e repelente desta planta. Zeng et al. (2010), observaram atividade tóxica e repelente do óleo essencial de cravo em testes com três espécies de coleópteros, com taxa de mortalidade de 80,0% na espécie *Rhyzopertha dominica*. Abo-El-Saad et al. (2011), obtiveram 100,0% de mortalidade de coleópteros da espécie *Tribolium castaneum*, após 8 dias de exposição à solução de óleo essencial de cravo da Índia na concentração 100%, resultado similar ao obtido neste estudo. Há ainda relatos de ação larvicida para larvas de *Aedes aegypt* (NASCIMENTO, 2012), *Aedes albopictus* (ZANATTA, 2017), função fungicida com ação no crescimento de fungos das espécies *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum* e *F. solani* (COSTA, 2011), e inibição do crescimento de bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (PEREIRA et al., 2008).

O principal componente químico do óleo essencial de cravo da Índia é o eugenol (AFFONSO, 2012). A composição dos óleos essenciais atua em processos bioquímicos que

afetam o sistema endócrino dos insetos, causando efeitos neurotóxicos, e reguladores de crescimento. Estudos com baratas comprovaram a atividade tóxica do eugenol (NASCIMENTO, 2012). Sendo escorpiões e insetos, animais com características comuns e pertencentes ao mesmo filo, as evidências do efeito inseticida do cravo da Índia corroboram os achados de mortalidade de escorpiões encontrados neste estudo. Logo, o uso de cravo da Índia, ou de seu óleo essencial pode ser considerado válido, e uma boa alternativa de controle de escorpiões.

4. CONCLUSÃO

Armadilhas para captura de escorpião apresentaram resultados promissores em laboratório, podem ser usadas como estratégia auxiliar para otimização de coletas nas ações de manejo. Para uso em campo, no entanto, novos testes são necessários.

Aparelhos eletrônicos, ultrassônicos e sísmicos não demonstraram eficácia neste, e em outros estudos. Sendo assim, não devem ser considerados como alternativa de controle para escorpiões.

Apesar dos produtos naturais testados apresentarem pouca repelência por contato, e baixo efeito repulsivo para escorpiões, os resultados de mortalidade, principalmente do cravo, justificam estudos mais aprofundados de sua composição e modo de atividade. Sendo um composto natural, seria uma alternativa de controle acessível, com reduzido risco de resistência, baixo prejuízo ambiental, que poderia auxiliar no combate ao escorpionismo.

5. REFERÊNCIAS

ABO-EL-SAAD, M.M.; AL AJLAN, A.M.; A-EID, M.A.; BOU-KHOWH, I.A. Repellent and fumigant effects of essential oil from clove buds *Syzygium aromaticum* L. against *Tribolium castaneum* (Herbst)(Coleoptera: Tenebrionidae). **Journal of Agricultural Science and Technology A**, v. 1, p. 613-620, 2011.

AFFONSO, R.S.; RENNÓ, M.N.; SLANA, G.B.; FRANCA, T.C. Aspectos químicos e biológicos do óleo essencial de cravo da Índia. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 2, p. 146-161, 2012.

AFLITTO, N.; DEGOMEZ, T. **Sonic pest repellents**. In: University of Arizona Cooperative Extension Service and Agricultural Experiment Station Bulletin AZ1639-2014. College of Agriculture, University of Arizona, Tucson, AZ, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de controle e manejo de escorpiões**. Brasília-DF, 2009

BRAZIL, T.K.; PORTO, T.J. **Os escorpiões**. Edufba, 2010.

BRITES-NETO, J.; GALASSI, G.G. Monitoramento epidemiológico de *Tityus serrulatus* em áreas urbanas, mediante dispositivo de luz ultravioleta. **Vetores & Pragas**, v. 30, p. 16-18, 2012.

CARVALHO, G. **Avaliação da aplicação de inseticidas no controle de escorpiões *Tityus serrulatus* e do efeito residual dos tratamentos nas condições ambientais de Lagoa da Prata-Minas Gerais**. (Monografia) Especialização em Entomologia Urbana – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, São Paulo, 2013.

CASTRO, P.H.C.; PAIVA, A.L.B.; PEIXOTO, G.V.M.; OLIVEIRA-MENDES, B.B.R.; CALAÇA, P.; MATAVEL, A. Epidemiology of arthropods envenomation in Brazil: a public health issue. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, p. e20220850, 2023.

COSTA, A.R.T.; AMARAL, M.F.Z.J.; MARTINS, P.M.; PAULA, J.A.M.; FIUZA, T.D.S.; TRESVENZOL, L.M.F.; et al. Ação do óleo essencial de *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & LM Perry sobre as hifas de alguns fungos fitopatogênicos. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 13, n. 2, p. 240-245, 2011.

DATASUS. **Dados estatísticos em saúde**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>> Acesso em: 27/09/2023

DEHGHANI, R.; TEHRANI, A.M.; GHADAMI, F.; SANAEI-ZADEH, H. Methods for collecting and capturing scorpions: a review. **Research & Reviews: Journal of Zoological Sciences**, v. 4, n. 3, p. 65-72, 2016.

FARIAS, A. A. **Avaliação de repelência eletrônica para formiga *Monomorium floricola* Jerdon, 1851 (Hymenoptera, Formicidae) e baratas *Periplaneta americana* Linneu, 1758 (Dictyoptera, Blattidae) e *Blattella germanica* (L.) (Dictyoptera, Blattellidae)**. (Monografia) Especialização em Entomologia Urbana – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, São Paulo, 2008.

HADLEY, N. F. **Environmental Physiology**. In: POLIS, G.A. (Ed.). *The Biology of Scorpions*. Stanford: Stanford University Press, 1990.

HUANG, F.; SUBRAMANYAM B.; CLARK, J. Laboratory and field trials with comercial ultrasonic devices against three ant species (Hymenoptera: Formicidae); **J. Agric. Urban Entomol**, v. 19, n. 1, p. 25-28, 2002.

IDEMILI, O.; RAMASAMY, A.; MUDULI, K.; OYEKOLA, P.; NGENE, T. A Comparative Analysis of Natural Scorpion Repellents. **Solid State Technology**, v. 63, .n. 5 , p. 448-460, 2020.

KASSEM, H.; HASSANEEN, E.; SALLAM, A.E.D. Crude *Artemisia judaica* as a Natural Repellent Against the Egyptian Yellow Fat-tailed Scorpion *Androctonus australis*. **Catrina: The International Journal of Environmental Sciences**, v. 13, n. 1, p. 37-44, 2015.

MARTINS, J.G.; SANTOS, G.C.; PROCÓPIO, R.E.D.L.; ARANTES, E.C.; BORDON, K.D.C.F. Scorpion species of medical importance in the Brazilian Amazon: a review to identify

knowledge gaps. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 27, p. e20210012, 2021.

MARTINS, K.P.; GARCIA, D.A.; CORTEZI, A.M.; GOMES, D.E. Escorpionismo – Revisão de Literatura. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1, 2018.

MINEO, M.F. **Repertório comportamental do escorpião amarelo *Tityus serrulatus* Lutz & Mello 1922 (Scorpiones: Buthidae) em cativeiro**. (Monografia) Graduação em Ciências Biológicas – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, 2003.

MOREIRA, M.D.; PICANÇO, M.C.; SILVA, E.D.; MORENO, S.C.; MARTINS, J.C.; VENZON, M.; et al. **Uso de inseticidas botânicos no controle de pragas**. Controle alternativo de pragas e doenças. Viçosa: EPAMIG/CTZM, 2006.

NASCIMENTO, A.A.D. **Óleo essencial dos botões florais do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*): extração, caracterização e atividade larvicida frente ao *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762)**. (Dissertação) Mestrado em Química - Universidade Federal do Maranhão, São Luis, Maranhão, 2012.

PANTHAWONG, A.; DOGGETT, S.L.; CHAREONVIRIYAPHAP, T. The efficacy of ultrasonic pest repellent devices against the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus* (Acari: Ixodidae). **Insects**, v. 12, n. 5, p. 400, 2021.

PEÇANHA, C. V. **Estudo da efetividade e adequação no uso de inseticidas químicos na formulação pó seco no controle do escorpião amarelo *Tityus serrulatus* Lutz & Mello, 1922 (Scorpiones: Buthidae)**. (Dissertação) Mestrado em Entomologia em Saúde Pública – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

PEREIRA, A.D.A.; CARDOSO, M.D.G.; ABREU, L.R.D.; MORAIS, A.R.D.; GUIMARÃES, L.G.D.L.; SALGADO, A.P.S.P. Caracterização química e efeito inibitório de óleos essenciais sobre o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 32, p. 887-893, 2008.

RAMIRES, E.N.; NAVARRO-SILVA, M.A.; DE ASSIS MARQUES, F. **Chemical control of spiders and scorpions in urban areas**. In: Stoytcheva, M. (Ed). Pesticides in the Modern World - Pests Control and Pesticides Exposure and Toxicity Assessment, IntechOpen, 2011.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. **Uso de produto químico como escorpionicida**, Nota técnico-científica, Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN, 2019. Disponível em: <https://saude.sp.gov.br/resources/sucen/homepage/outros-destaques/jornada-a-distancia/nota_tecnica_escorpionicida.pdf>. Acesso em 18/05/2023

SOUZA, M.C.L. **Avaliação da ação inseticida e de repelência de *Artemisia vulgaris* L. sobre *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835) (Siphonaptera, Pulicidae) em condições de laboratório**. (Monografia) Especialização em Entomologia Urbana – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, São Paulo, 2013.

ZANATTA, J.D.S. **Avaliação da atividade larvicida e repelentes do óleo de cravo (*Syzygium aromaticum*) em diferentes sistemas de nanoencapsulação**. (Dissertação) Mestrado em Engenharia Química – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, 2017.

SOB OS EFEITOS DAS ALTERAÇÕES AMBIENTAIS E À SOMBRA DA PANDEMIA: O EPIDÊMICO AVANÇO DAS ARBOVIROSES NAS AMÉRICAS

Joziana Muniz de Paiva Barçante¹, José Cherem¹, Victor Satler Pylro², Jamile de Paiva Macedo³, Joseane Camilla de Castro¹, Ana Paula Peconick⁴, Ana Laura Ramos Mendes Coelho¹, Livia Maria Silva Ataíde⁵, Tarcísio de Freitas Milagres^{6,7} e Grasielle Caldas D'Avila Pessoa⁸

1. Núcleo de Pesquisa Biomédica. Departamento de Medicina. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Lavras, MG, Brasil;
2. Núcleo de Pesquisa Biomédica. Departamento de Biologia. Instituto de Ciências Naturais. Universidade Federal de Lavras, MG, Brasil;
3. Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil;
4. Departamento de Medicina Veterinária. Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária. Universidade Federal de Lavras, MG, Brasil.
5. Departamento de Nematologia e Entomologia. Universidade da Flórida, Flórida, Estados Unidos;
6. Flebocollect Medical Entomology Citizen Science Group, Madrid, Espanha;
7. Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil;
8. Departamento de Parasitologia. Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A intersecção entre as alterações ambientais e a pandemia de COVID-19 tem suscitado uma crescente preocupação quanto ao surgimento e propagação das arboviroses no mundo. As doenças epidêmicas e, potencialmente pandêmicas, configuram uma ameaça permanente para a segurança em saúde. A pandemia de COVID-19 expôs a fragilidade dos sistemas de vigilância em nível global e os inúmeros desafios para manutenção dos programas de controle de outras doenças endêmicas, como as arboviroses, que aumentaram em escala exponencial durante a pandemia (ELNAIEM et al., 2023).

A medida que o mundo enfrenta os desafios da crise sanitária global, as mudanças climáticas e a alterações de paisagens têm criado um ambiente propício para a disseminação de doenças transmitidas por vetores, principalmente para os países em desenvolvimento. Como exemplo, a Dengue persiste como a arbovirose de maior prevalência nas Américas, além de outros arbovírus, como o Chikungunya e Zika, que têm aumentado os números de casos e expandido em distribuição (SEGURA et al., 2021). Apesar do compromisso dos países em implementar progressivamente o manejo integrado de vetores, o controle dos mosquitos transmissores do gênero *Aedes*, sobretudo *Ae. aegypti* ainda constitui um grande desafio a ser superado (SEGURA et al., 2021).

Por sua vez, o surgimento e disseminação dos arbovírus depende da presença e abundância de vetores, estão relacionadas a diversos fatores sociais, econômicos e ambientais, em escala regional e mundial. Este fenômeno complexo e interligado coloca em evidência a necessidade de abordar não apenas a emergência de doenças infecciosas, mas também as condições mais amplas e sistêmicas que as impulsionam (WHO 2017). Alterações globais, como as mudanças climáticas constituem um fator importante na transmissão de vários arbovírus. Os modelos de preditivos prevêm uma expansão da distribuição de vetores e patógenos em todos os cenários de alterações climáticas (MOJAHED et al., 2022). O aumento das temperaturas, a mudança nos padrões das chuvas e umidade, são fatores que associados à biologia térmica e à plasticidade genética de mosquitos do gênero *Aedes* facilitam a expansão contínua e a dispersão desse inseto, até mesmo para áreas antes consideradas livres. Digno de nota, a resistência aos inseticidas, observada em diversas partes do mundo, contribui para o aumento, a persistência e a dispersão das populações de vetores (MA et al., 2021).

Por fim, tornando esse cenário ainda mais intrincado, no Brasil o controle vacinal das arboviroses se encontra limitado à febre amarela e à dengue. Essa situação nada animadora, ainda mais grave à sombra da pandemia, constitui um importante problema de saúde pública, resultando em um aumento na carga de doenças, hospitalizações e até mortes. Isso coloca pressão adicional nos sistemas de saúde e nos recursos destinados ao controle de vetores (BAKER et al., 2022).

Torna-se, então, imperativa a implementação de medidas sustentáveis como estratégia integrada de enfrentamento e controle das arboviroses (WHO, 2017). Isso envolve impedir a proliferação dos mosquitos transmissores, garantir um diagnóstico clínico preciso, fortalecer a vigilância epidemiológica em conjunto com o diagnóstico laboratorial e envolver ativamente a sociedade na eliminação dos criadouros de mosquitos. Para alcançar esse

objetivos, a educação em saúde desempenha um papel crucial. Além disso, é imperativo fortalecer a pesquisa em saúde para identificar os aspectos críticos na pesquisa básica e clínica, nos serviços de saúde, nos sistemas de saúde e na saúde pública. Estabelecer prioridades e coordenar esforços em torno desses aspectos é essencial para gerar conhecimento científico valioso, que embasa a tomada de decisões e a implementação eficaz de ações e programas de prevenção e controle. Isso deve ser complementado por iniciativas de extensão que promovam o envolvimento consciente e informado da sociedade (WHO, 2017; WHO, 2022).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ANÁLISE DA SITUAÇÃO DAS PRINCIPAIS ARBOVIROSES URBANAS

2.1.1. Dengue

Dengue é uma enfermidade emergente e globalmente negligenciada, causada pelo vírus dengue (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4) transmitido por meio da picada de fêmeas dos mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*.

Considerada uma “doença antiga”, diversos surtos foram relatados mundialmente. Desde seu primeiro registro em 992 a.C. (HOTTA, 1952; NOBUCHI, 1979; MCSHERRY, 1982; GUBLER, 2002), nas últimas décadas, observa-se uma tendência crescente em termos de frequência e gravidade em nível global (GUBLER, 2002; OPAS, 2015; OMS, 2023).

A incidência da Dengue apresentou um aumento notável, registrando um salto de 500.000 casos em 2000 para 5,2 milhões de casos em 2019. Essa trajetória ascendente não mostra sinais de desaceleração (BHATT et al., 2013; OMS, 2023). A doença é endêmica em 100 países nas regiões da África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e Pácífico Ocidental e, segundo estimativas, ocorrem cerca de 390 milhões de infecções por DENV, por ano (BRADY et al., 2012; OMS, 2023). Durante o primeiro semestre de 2023, mais de 3 milhões de casos de dengue foram registrados nas Américas, classificando-o como o segundo período anual de maior incidência da doença desde 1980, quando a Organização

Pan-Americana da Saúde (OPAS)/ Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou o registro de dados sobre o número de casos (LENHARO, 2023).

Apesar dos esforços da OPAS/OMS, que em janeiro de 2023 recomendou aos países membros a intensificação das medidas de preparação e resposta para enfrentar possíveis surtos de Dengue e outros arbovírus, com o objetivo de prevenir óbitos e complicações decorrentes dessas doenças, o que se constatou foi um alarmante aumento no número de casos e fatalidades. Essa situação levou à renúncia do Ministro da Saúde do Peru (DANIELS, 2023) e ao aumento das taxas de mortalidade entre crianças na Bolívia (LI et al., 2023). Além disso, Argentina e Chile, particularmente em suas regiões do norte e centro, decretaram estados de emergência em saúde pública devido à presença do *Ae. aegypti* e às condições epidemiológicas predominantes em nações vizinhas (ESTALLO et al., 2023). Países como Argentina, Bolívia e Peru enfrentam atualmente um dos surtos de dengue mais graves já registrados. Embora ainda não tenham ocorrido casos autóctones de Dengue no Chile Continental, a preocupação sobre a possibilidade de transmissão local está em crescimento.

A situação no Brasil segue uma tendência similar. Até a 18ª semana epidemiológica (SE 18) de 2023, os casos notificados são 13% mais elevados em comparação ao mesmo período de 2022 e 73% superiores em relação à média dos últimos 5 anos. Nesse intervalo, foram registradas 387 mortes. A partir da SE 21, o Brasil contabilizou 1.515.460 casos prováveis de dengue, representando 76% do total de casos prováveis na Região das Américas, seguido pela Bolívia com 126.182 e Peru com 115.949 (OPAS/OMS, 2023).

O que chama a atenção é que esse aumento não se trata de um evento isolado. Surtos de Dengue têm ocorrido repetidamente no Brasil por várias décadas cujo impacto se intensifica devido às consequências de um sistema de saúde já sobrecarregado em decorrência da pandemia de COVID-19, afetando tanto a atenção primária quanto os serviços médicos especializados. Semelhante ao que foi observado em 2023, em 2022, até a 19ª semana epidemiológica, foram registrados 855.910 casos suspeitos de dengue (com uma taxa de incidência de 401,2 casos por 100.000 habitantes), representando um aumento de 181,74% em relação ao mesmo período do ano anterior, quando foram registrados 303.727 casos prováveis (com uma taxa de incidência de 143,4 casos por 100.000 habitantes).

Duas vacinas contra a dengue foram aprovadas para uso comercial no Brasil: (1) Dengvaxia (Sanofi Pasteur) e Qdenga (Takeda Pharma), mas nenhuma está incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS). As vacinas disponíveis têm evitado a gravidade dos

desfechos clínicos, mas não interromperam a infecção em si (RAMAKRISHNAN, 2023), o que destaca a necessidade de melhorias e monitoramento na aplicação em campo.

2.1.2. Chikungunya

O vírus Chikungunya (CHIKV) também é transmitido por picadas de fêmeas de mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* contudo, caracteriza-se por uma poliartralgia febril aguda, artrite inflamatória, erupções cutâneas agudas e outras manifestações sistêmicas, com sintomas que podem perdurar de meses a anos (MINER et al., 2017) e com desfecho fatal, em casos mais graves (ROLLÉ et al., 2016).

A infecção pelo CHIKV foi descrita pela primeira vez durante um surto no sul da Tanzânia em 1952. Em 2013, foi introduzida no continente americano, desencadeando uma significativa onda epidêmica em diversos países da América Central e ilhas do Caribe, com mais de um milhão de casos detectados no primeiro ano após sua introdução (OPAS, 2023). No segundo semestre de 2014, o Brasil confirmou, por métodos laboratoriais, a presença da doença nos Estados do Amapá e Bahia, e atualmente, todos os Estados relatam transmissão desse arbovírus (BRASIL, 2023).

Nos últimos anos, na Região das Américas tem-se observado um aumento expressivo no número de casos e mortes por Chikungunya. Houve um aumento de 97,8% no número de casos notificados de 2021 a 2022 e um aumento de 34,7% em todo o ano de 2022 até a semana epidemiológica 40 de 2023, além de um aumento nos óbitos de 308,1% no mesmo período.

Em abril de 2023, o Chile declarou emergência de saúde pública em resposta à presença do *Ae. aegypti* e à situação epidemiológica de países vizinhos. Argentina e Uruguai também relataram os primeiros casos de transmissão local de Chikungunya. Na Argentina, foram identificados 1.993 casos de Chikungunya (SE 52/2022 a 20/2023), com 1.336 casos autóctones, enquanto o Uruguai notificou 73 casos de Chikungunya (52 autóctones). O Paraguai também enfrentou epidemias de arbovírus em grande escala em 2023, atingindo uma incidência cumulativa de 1.216 casos por 100 mil habitantes até a semana epidemiológica 23 (ESTALLO et al., 2023). No Brasil, houve um aumento de 35% nos casos de 2020 a 2021, de 100,1% de 2021 a 2022 e de 15% até a semana epidemiológica 40 de 2023, em comparação com o mesmo período de 2022 (OPAS/OMS, 2023).

Atualmente, uma vacina viva atenuada, denominada VLA1553, encontra-se em fase III de estudo, com resultados promissores, embora mais pesquisas em regiões endêmicas e

em populações expandidas sejam essenciais para determinar a eficácia do imunizante na prevenção da Chikungunya (SCHNEIDER et al., 2023).

2.1.3. Zika

O vírus Zika (ZIKV) também possui como vetor fêmeas do gênero *Aedes*, principalmente *A. aegypti*. Apesar de os sintomas geralmente serem leves - erupção cutânea, febre, conjuntivite, dores musculares e articulares, mal-estar e dor de cabeça - a doença ganhou notoriedade por sua associação com casos microcefalia que ocorreram no Brasil, em 2015. Além disso, má formações fetais, distúrbios neurológicos em adultos - como a meningoencefalite e a síndrome de Guillain-Barré – foram associados a infecção viral (PLOURDE; BLOCH, 2016; PAHO/WHO, 2023).

Entre 2015 e 2016, foram notificados 651.470 casos nas Américas, dos quais 273.904 ocorreram no Brasil, representando 42% do total de casos na região (dados da OPAS/OMS). Além disso, outros países, como Canadá, França e Espanha, relataram casos de Zika importados por viajantes provenientes de áreas endêmicas (IMPERATO, 2016). Nos Estados Unidos, foram notificados 36.367 casos por transmissão autóctone em 2016, sendo os Estados mais afetados Texas e Flórida, o que levou o senado a financiar 1.1 bilhões de dólares para investir em medidas de controle da doença (SLACK, 2016; CDC, 2023).

A partir de 2017, houve uma diminuição no número de casos de Zika em todo o mundo. Atualmente, o arbovírus é transmitido de forma autóctone em 89 países, enquanto 61 países e territórios reconhecidos pela ONU com competência do vetor *Ae. aegypti* ainda não documentam a transmissão do ZIKV (WHO, 2019).

Em 2019, foram registrados 35.898 casos de Zika nas Américas, sendo que 30.500 desses casos ocorreram no Brasil, representando 85% do total de casos na região. Em 2020, houve uma redução de 36% no número de casos notificados nas Américas, com uma tendência semelhante no Brasil. No entanto, em 2022, o número de casos notificados de Zika aumentou em cerca de 43% em comparação com a média de casos entre 2020 e 2021, totalizando 40.249 casos nas Américas e 34.176 casos no Brasil. Até setembro de 2023 (SE 39), foram registrados 28.200 casos nas Américas, dos quais 26.659 ocorreram no Brasil (SE 29), representando 94% do total (dados da PAHO/WHO). Esses dados indicam que, apesar da diminuição do número de casos de Zika desde 2017, a doença ainda afeta uma parcela significativa da população nas Américas, com maior incidência no Brasil.

Atualmente, ainda não existem vacinas ou antivirais específicos licenciados para o tratamento e a prevenção da Zika, apesar dos esforços em pesquisa e desenvolvimento nessa área (PIELNAA et al., 2020). Assim, como nas demais arboviroses descritas anteriormente, o principal modo de prevenção relaciona-se ao controle do mosquito vetor e na educação em saúde para mobilização da população no combate e controle da doença.

2.2. O VETOR

O principal vetor das arboviroses urbanas na região das Américas é o inseto *Ae. aegypti*. Esse inseto, originário da África, se espalhou pelo globo durante o período das grandes navegações, tendo chegado ao Brasil durante a colonização (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Atualmente é um mosquito altamente urbanizado e cosmopolita, vivendo de preferência em regiões tropicais e subtropicais. Sua distribuição global vem se expandindo devido, dentre outras razões, ao aquecimento global (KAMAL et al., 2018).

2.2.1. Biologia do vetor e impacto no controle

Aedes aegypti apresenta ciclo de vida do tipo holometábolo sendo constituído dos estágios de ovo, larva (4 estádios), pupa e adulto (macho ou fêmea). Durante a fase larval e de pupa o inseto possui hábito aquático enquanto na fase adulta, terrestre. Tem como condições ideais para seu desenvolvimento, em laboratório, a temperatura de 28°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) e umidade relativa de 80% ($\pm 10\%$) concluindo o ciclo de desenvolvimento em aproximadamente 10 dias. Em temperaturas mais altas (ex. verões) o ciclo se conclui de forma mais rápida significando o incremento da população de insetos e na circulação dos arbovírus por eles transmitidos. Dois pontos merecem destaque: i) as fêmeas de *Ae. aegypti* depositam os ovos em múltiplos criadouros, comportamento esse conhecido por “postura em saltos” ou “skip-oviposition” (FAY; PERRY 1965, CHADEE et al., 1990), o que dificulta a eliminação de todos os criadouros e ii) na ausência de condições ambientais favoráveis para eclosão, os ovos são capazes de resistir no ambiente por até um ano através do fenômeno da quiescência, sobrevivendo, dessa forma, as estações secas (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994), mantendo a população de mosquitos durante todo o ano e, por sua vez, a circulação dos vírus por ele transmitidos.

2.2.2. Controle do Vetor

2.2.2.1. Histórico: eliminação/impossibilidade atual

Em 1947 foi criado pela OPAS/OMS o “Programa de Erradicação do *Ae. aegypti* no Hemisfério Oeste”. Tal iniciativa, ao longo das décadas de 1940 e 1950, se traduziu na eliminação desse mosquito do continente americano à exceção de Cuba, Colômbia, Estados Unidos da América, Haiti, Jamaica, República Dominicana, Suriname e Venezuela (SOPER, 1965). O Brasil estava na lista de países que eliminaram o *Ae. aegypti* datando, tal feito, de 1955. Em 1967, doze anos após a eliminação do *Ae. aegypti* do Brasil, ele foi novamente observado no país (FRANCO, 1976), sendo já descritas nessa época, populações que apresentavam mortalidade reduzida a inseticidas apontando para a resistência, como já se observava em outras partes do mundo (CAMARGO, 1967; FRANCO, 1976). Apesar disso, com a manutenção das atividades de controle químico com novos inseticidas, em 1973 *Ae. aegypti* foi eliminado pela segunda vez do Brasil (FRANCO, 1976) sendo, observado novamente em 1976 (FRANCO, 1976). Ao final dos anos de 1990, foram detectadas as primeiras populações brasileiras de *Ae. aegypti* do Rio de Janeiro (RJ) resistentes aos inseticidas (MACORIS et al., 1999).

2.2.2.2 Resistência

A resistência a um inseticida se traduz em uma diminuição da mortalidade observada na população submetida a um tratamento constante. Trata-se de uma característica que se manifesta com o predomínio de indivíduos que toleram doses letais, sobre indivíduos chamados sensíveis nas primeiras aplicações do produto, ocasionando pressão de seleção nas populações. Este fenômeno tem como base a variabilidade genética das populações naturais a partir da qual, por pressão do inseticida, determinados fenótipos podem ser selecionados e, conseqüentemente, aumentarem em frequência (TABASHNIK; ROUSH 1990). O primeiro relato de resistência de *Ae. aegypti* a inseticidas data de 1956 em Trinidad (Caribe), onde foi observado que as populações de campo apresentaram menor mortalidade ao inseticida DDT (GILKES et al., 1956). Desde então, a frequência dos relatos de resistência vem aumentando no sudeste asiático e na América Latina (RANSON et al., 2010; MOYES et al., 2017). No Brasil, há diversos relatos de populações desse mosquito resistentes - principalmente ao Temefós (razões de resistência 95% -RR₉₅ variando de 1,2 a 254,9) e a

Deltametrina (RR₉₅ de 6,0 a 110,0) (SMITH et al., 2016; MOYES et al., , 2017; VALLE et al., 2019).

Frente a um quadro de resistência, em geral tende-se a observar o aumento do uso de inseticidas, traduzindo-se em uma maior contaminação do meio ambiente e a mortandade de espécies não alvo do controle, além de se pressionar ainda mais a população alvo fixando, assim, os genes envolvidos com a resistência. Por consequência, observa-se uma diminuição da disponibilidade de inseticidas que tem efeito sobre as populações, elevando os custos para o controle do inseto. Adicionalmente, não se pode desconsiderar que o desenvolvimento de um novo inseticida, na maioria das vezes, é um processo demorado e oneroso. Portanto, incentiva-se o uso de forma racional dos inseticidas, prolongando a vida útil deles na linha temporal (BRENGUES, 2003, MACORIS et al., 2010; MACORIS et al., 2014; MOYES et al., 2017; BRASIL et al., 2019; VALLE et al., 2019; COSTA, 2020; OMS, 2023).

Considerando ser a resistência aos inseticidas uma realidade, alternativas como o controle biológico têm sido empregadas e avaliadas a exemplo: a bactéria *Bacillus thuringiensis israelensis* (*Bti*), peixes *Betta splendens*, machos estéreis (THOME, 2010; ZHANG, 2015; ATYAME, 2016; GATO, 2021; KLASSEN, 2021) ou machos com gene letal para fêmeas (THORNE, 2010; CARVALHO, 2015; SPINNER, 2022) ou machos infectados com *Wolbachia* (WALKER, 2011; HOFFMAN, 2014; BOURTZIS, 2014; DUTRA, 2015, DORIGATTI et al., 2017 , THOMAS et al., 2018).

A *Wolbachia* é uma bactéria intracelular, que se mostrou útil no bloqueio da infecção pelos vírus da Dengue, Zika e Chikungunya em *Ae. aegypti*. Acredita-se que a *Wolbachia*, por ser uma bactéria intracelular, compete com os vírus supracitados por ácidos graxos (ex. colesterol) necessários à replicação viral e regula de forma aumentada as rotas do sistema imune do inseto. Adicionalmente, discute-se a possibilidade dessa bactéria interferir no processo de entrada do vírus dengue na célula do mosquito (THOMAS, 2018). A *Wolbachia* tem transmissão vertical, sendo que as fêmeas transmitem a bactéria para a prole no ovário. Para ajudar a se estabelecer em novas populações, a bactéria também tem a capacidade de gerar incompatibilidade citoplasmática entre machos infectados e fêmeas não infectadas, desta forma somente a prole entre machos infectados e fêmeas infectadas, ou entre machos não infectados e fêmeas infectadas sobreviverá. Trata-se de uma estratégia sustentável que prevê na linha temporal a manutenção de mosquitos com a bactéria na natureza sem necessidade de solturas continuadas (DORIGATTI et al., 2017). Vale destacar que não se trata de uma tecnologia para o controle de *Ae. aegypti*, mas sim das doenças a ele

relacionados uma vez que mosquitos continuarão na natureza, contudo, sem o vírus (WALKER, 2011; HOFFMAN, 2014; BOURTZIS, 2014; DUTRA, 2015).

2.3. ALTERAÇÕES CLIMÁTICAS

2.3.1. Impacto das alterações climáticas nesse cenário

Além da seleção de insetos resistentes aos inseticidas, como citado anteriormente, as mudanças climáticas têm um importante papel no aumento da população de insetos vetores e conseqüentemente, contribui para a expansão de doenças como as arboviroses.

Causadas principalmente pela atividade humana (MCCARTHY, 2001; STEFFEN et al., 2011), as alterações climáticas têm uma série de conseqüências para o meio ambiente e sociedade. Fatores como desmatamento, agricultura e pecuária intensiva, atividades industriais, queima de combustíveis fósseis, emissão de gases de efeito estufa, dentre outros, contribuem para as alterações climáticas. Essas ações humanas têm desencadeado uma série de efeitos colaterais significativos, incluindo o aquecimento global, alterações nos padrões de precipitação, derretimento das calotas polares e aumento do nível do mar, geração e acúmulo de resíduos, extinção de espécies, migração forçada de espécies e deslocamento e aglomeração de pessoas. Direta ou indiretamente, todos esses fenômenos afetam a ecologia dos vetores de arbovírus e a expansão da sua faixa geográfica (SEMENZA; MENNE, 2009; BAYLIS, 2017).

Dados meteorológicos confirmam que a temperatura média global aumentou entre 0,8 a 1,2°C, e confirmam a ocorrência de variações extremas nos padrões de chuva (DORE, 2005). Esse cenário tem facilitado a expansão dos habitats de diversos vetores, incluindo os mosquitos e, conseqüentemente, dos vírus por eles transmitidos. Regiões que antes eram muito frias para sustentar populações de mosquitos podem agora se tornar suscetíveis à propagação destes e com eles os arbovírus. De fato, a transmissão autóctone de arbovírus transmitidos por mosquitos está ocorrendo com mais frequência em regiões subtropicais e temperadas, ocorrendo em altitudes mais elevadas em regiões tropicais e tornando-se cada vez mais intensa em regiões endêmicas, resultando em surtos de maior magnitude (KRAEMER et al., 2019). Além disso, a temperatura também regula a incubação viral no vetor do mosquito, sendo que temperaturas mais quentes são muitas vezes consideradas ótimas por reduzirem o período de incubação do vírus (CHAN; JOHANSSON, 2012).

Recentemente, o *Ae. albopictus* tem ampliado sua área de ocorrência nas Américas, África e Europa. Surtos recentes de Chikungunya e dengue nos Estados Unidos também foram identificados, embora relativamente pequenos e limitados a áreas específicas. No entanto, essas áreas passaram a ser consideradas de risco para o Zika, incluindo os estados da Flórida e Texas e territórios dos Estados Unidos como Porto Rico, Ilhas Virgens Americanas e Guam (CDC, 2023).

Modelos de previsão globais de alterações climáticas indicam que, em todos os cenários de aquecimento, a expansão da distribuição de mosquitos e a transmissão de arbovírus provavelmente continuarão a aumentar (WHITEHORN; YACOUB, 2019). Kamal et al. (2018) demonstraram através de modelos de nicho ecológico (ENMs) que a distribuição potencial prevista de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* coincide com os dados de distribuição atual. Enquanto o mosquito *Ae. aegypti* é mais amplamente distribuído em regiões tropicais e subtropicais, o *Ae. albopictus* tem um potencial maior em regiões temperadas na Europa e nos Estados Unidos. Além disso, os modelos indicaram que *Ae. albopictus* expandirá sua distribuição para o norte dos Estados Unidos, sul do Canadá e grande parte da Europa em 2050 e 2070. Para o mesmo período, prevê-se que a expansão de *Ae. aegypti* abranja a região sul do leste da Austrália. Recentemente, uma pesquisa realizada no Equador previu identificou que o *Ae. aegypti* aumentará sua área de alcance em direção a altitudes mais elevadas nas encostas dos Andes, podendo impactar uma extensão de aproximadamente 4.215 km² de território adicional e afetar cerca de 12.000 pessoas, especialmente sob o cenário mais extremo de mudanças climáticas considerado até 2050 (LIPPI et al., 2019). Uma comparação da adequação de temperatura entre *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* demonstrou que, em média, o índice de adequação de temperatura para *Ae. albopictus* é cerca de 42 vezes maior do que o de *Ae. aegypti*, evidenciando uma notável superioridade na adaptação de *Ae. albopictus* (WHITEHORN; YACOUB, 2019). É importante salientar que embora a previsão seja de aumento na transmissão global de arbovírus, também é possível que a transmissão destes diminua em regiões tropicais devido ao aumento das temperaturas, que podem se tornar excessivamente quentes para sustentar populações de mosquitos (RYAN et al., 2019). As regiões tropicais e subtropicais são propícias para uma transmissão ao longo do ano, mas a transmissão em áreas temperadas se restringe a, no máximo, três meses por ano, mesmo na presença de vetores. Esses curtos períodos de transmissão diminuem consideravelmente a probabilidade de grandes epidemias após a introdução da doença em regiões temperadas (MORDECAI et al., 2017). Além disso, existe a possibilidade

de que as populações locais de mosquitos evoluam para se adaptar de forma mais eficaz às mudanças nas condições climáticas.

2.3.2. Sazonalidade

A sazonalidade se refere à variação cíclica ou periódica de eventos ou condições ao longo de um determinado período de tempo, muitas vezes seguindo um padrão previsível nas estações do ano. Quando aplicada ao contexto das arboviroses, essa sazonalidade se traduz na tendência de transmissão desses vírus que se intensifica ou diminui em sincronia com as mudanças climáticas sazonais.

Por exemplo, no Brasil e nas Américas, observa-se que a sazonalidade da transmissão da dengue tem se estendido para além do período tradicionalmente considerado como estação de transmissão (WHO, 2023). Os boletins epidemiológicos liberados semanalmente pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde no Brasil têm registrado essa tendência não apenas no aumento no número de casos dessas doenças, mas também no aumento das epidemias de doenças transmitidas por mosquitos nas últimas décadas, incluindo surtos frequentes de Dengue, Zika e Chikungunya (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Essa extensão da sazonalidade da transmissão e o aumento na frequência de surtos de doenças transmitidas por mosquitos são preocupantes, pois sobrecarregam os sistemas de saúde e têm um impacto significativo na saúde pública. Portanto, é fundamental ressaltar a importância de medidas de controle contínuo, vigilância epidemiológica, educação pública e pesquisa para enfrentar os desafios decorrentes das mudanças nas condições climáticas e da expansão da atividade dos mosquitos vetores. Compreender esse ciclo sazonal é essencial para antecipar e responder a surtos de arboviroses, permitindo a implementação de medidas preventivas e estratégias de controle em momentos de maior risco.

2.3.3. Eventos climáticos extremos

Eventos climáticos extremos, como secas, incêndios e inundações, podem criar condições propícias para a reprodução de mosquitos. Os relatórios sobre desastres do Banco Mundial e das Nações Unidas (WORLD BANK & UNITED NATIONS, 2010) indicam que na América Latina, no período de 1970 a 2010, os desastres classificados como "naturais" foram predominantemente de natureza hidrológica, representando 45% do total,

sendo principalmente associados a enchentes e deslizamentos causados por chuvas intensas. Em segundo lugar, foram os desastres meteorológicos, com uma proporção de 25%, que englobam eventos como furacões e ciclones. Os eventos climatológicos, incluindo secas e ondas de calor, representaram aproximadamente 8% do total. No Brasil, dentre um total de 31.909 desastres naturais documentados entre 1991 e 2010, os eventos hidrológicos, como inundações repentinas ou graduais, representaram 32,7% de todas as ocorrências e afetaram diretamente mais de 60% das 96 milhões de pessoas envolvidas. Esses eventos resultaram em tristes estatísticas, incluindo 1.567 fatalidades, 309.529 indivíduos feridos ou doentes, 1.812 pessoas desaparecidas, além das 3.566.087 pessoas que precisaram abandonar temporária ou permanentemente suas moradias e outras 610.764 que se viram forçadas a migrar de suas regiões de residência (XAVIER et al., 2014).

No Brasil, as regiões norte e sul têm registrado com maior frequência eventos climáticos extremos. Secas prolongadas no oeste do Estado de Santa Catarina e chuvas torrenciais na região leste apresentaram maior frequência a partir da década de 1990 (CEPED, 2013). Áreas inundadas podem se tornar criadouros ideais para larvas de mosquitos, enquanto períodos de seca podem levar a um acúmulo de água parada em recipientes, que também são locais de reprodução de mosquitos (IBARRA et al., 2013). Um caso ocorrido em São Paulo (Brasil) destaca a conexão entre a crise hídrica que ocorreu em 2014 com a epidemia de dengue que afetou a cidade em 2015. No primeiro bimestre de 2014, foram notificados 11.876 casos de dengue. No mesmo período em 2015, houve um aumento significativo, com 94.623 casos notificados, ou seja, um aumento de 697% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Devido à falta de informações claras sobre as medidas de racionamento de água, bem como sobre quando e em que quantidade a água seria fornecida, a população passou a armazenar água, frequentemente de maneira inadequada. Acredita-se que uma das consequências desse armazenamento foi o aumento significativo no número de casos notificados de dengue e óbitos relacionados à doença transmitida pelo mosquito *Ae. aegypti*. É evidente que a implementação de planos de emergência deve ser acompanhada por políticas transparentes para enfrentar essas crises cíclicas. Isso é fundamental para evitar o consumo de água de fontes não oficiais e improvisadas, bem como o armazenamento inadequado de água. Essas práticas contribuem, entre outros efeitos adversos, para o aumento do risco de surtos de doenças.

2.3.4. Degradação ambiental

A degradação ambiental, incluindo o desmatamento e a urbanização desordenada, leva à migração e à adaptação das espécies a novos ambientes. No Brasil, houve um aumento na abundância e diversidade de mosquitos, com espécies diferentes circulando em áreas urbanas. Por exemplo, em parques municipais de São Paulo, foram identificadas pelo menos 81 espécies, com *Ae. albopictus* sendo mais comum que *Ae. aegypti* (MEDEIROS-SOUSA et al., 2015; BREVIGLIERI; LORENZ, 2017; CARVALHO et al., 2017; ATAÍDE et al., 2023).

O surto de Febre Amarela no Brasil entre 2016 e 2018, o maior da história do país, foi fortemente influenciado pela degradação ambiental. A devastação da Mata Atlântica, reduzida a menos de 8% de sua extensão original, foi central nesse problema. Minas Gerais foi um dos estados que mais desmataram a Mata Atlântica nos últimos anos (SOS MATA ATLÂNTICA, 2015). O desmatamento levou os vetores da febre amarela silvestre a migrarem para áreas periurbanas, aumentando a proximidade com os humanos (TAIPE-LAGOS; NATAL, 2003).

A Febre Amarela tem duas formas de transmissão: silvestre e urbana. No Brasil, a forma urbana foi erradicada, mas a silvestre continua sendo transmitida por mosquitos como *Haemagogus* e *Sabethes*, com os macacos como principais hospedeiros (MUCCI et al., 2016). A degradação ambiental, resultante do desmatamento, aumenta a densidade populacional de mosquitos vetores. Por sua vez, a escassez de predadores naturais e de animais fonte de alimento forçam os mosquitos a buscarem outras fontes, incluindo os humanos.

A expansão do surto da Febre Amarela das áreas silvestres para áreas urbanas e rurais impôs desafios significativos para a saúde pública. E, seu controle foi possível por meio de uma abordagem abrangente que envolveu a vacinação em massa, o aumento da capacidade de produção da vacina e esforços de conscientização pública. Essas medidas demonstraram a eficácia das ações coordenadas das autoridades de saúde e da sociedade no enfrentamento de doenças transmitidas por vetores. Além disso, esse surto destacou a necessidade contínua de vigilância e adaptação às mudanças nas condições epidemiológicas e climáticas.

2.3.5. Desastres Ambientais

Recentemente, o Brasil testemunhou o desabamento de barragens de mineração que resultou em uma das mais graves catástrofes ambientais do país. Os incidentes envolveram o rompimento das barragens de mineração “Fundão”, ocorrido em Mariana em 2015 e “Córrego do Feijão”, ocorrido em Brumadinho em 2019, e tiveram impactos significativos em termos humanos, ambientais e econômicos. Embora o desabamento de barragens em si não cause diretamente a transmissão de arboviroses, ele pode criar condições ambientais e sociais que favorecem o aumento do risco de transmissão dessas doenças (Watson et al., 2007; Kouadio et al., 2012). Desastres ambientais comumente sobrecarregam os sistemas de saúde locais limitando a capacidade do governo de responder eficazmente a surtos de doenças, incluindo as arboviroses. A falta de acesso a cuidados de saúde adequados pode resultar em casos não diagnosticados ou não tratados. Além disso, o deslocamento de comunidades afetadas por desastres, como desabamentos de barragens, muitas vezes leva a condições precárias de habitação em abrigos temporários, onde a exposição a mosquitos transmissores de arboviroses é maior devido à falta de infraestrutura adequada e ao ambiente propício à proliferação desses mosquitos, aumentando o risco de picadas em pessoas infectadas. A resposta a esses desastres exige recursos significativos do governo, mobilização de equipes de resgate e reabilitação de áreas afetadas. Isso pode sobrecarregar os recursos disponíveis para outras emergências de saúde pública, incluindo a epidemia de COVID-19 e as epidemias de arboviroses.

2.4. SOB A LUZ DA PANDEMIA

Os efeitos prejudiciais da pandemia foram muito além da COVID-19. Vivencia-se hoje uma escassez de profissionais de saúde e leitos hospitalares para lidar com casos graves das arboviroses, em especial com a nova epidemia de dengue, em 2023. Estamos testemunhando um estado de inércia resoluto, que leva ao aumento da morbidade e mortalidade por dengue, bem como por outras doenças.

A busca por consultas nos centros de atenção primária e nas unidades de emergência durante surtos de arboviroses contribui para agravar o atraso no tratamento de condições mais comuns, como hipertensão, diabetes e doenças pulmonares. Tempos de espera mais longos para o tratamento de várias comorbidades levam a uma piora no estado de saúde desses pacientes, resultando em uma demanda crescente por consultas de cuidados

urgentes, testes diagnósticos adicionais e hospitalizações, sobrecarregando ainda mais um sistema de saúde já exaurido. Isso, por sua vez, reforça um ciclo negativo que afeta, em última análise, as populações vulnerabilizadas socioeconomicamente. Doenças negligenciadas como a dengue empurram ainda mais essas populações para o abismo, seja pelos efeitos diretos da infecção ou pelas barreiras ao acesso a instalações de saúde pública.

Devemos aplicar as lições aprendidas com a pandemia. Medidas coletivas e eficazes de prevenção e controle são fundamentais e devem ser reforçadas, incluindo a implementação de um sistema de vigilância epidemiológica permanente e mais eficiente. Esse sistema desempenha um papel crucial na orientação de esforços, permitindo que sejam tomadas ações antes do surgimento de surtos sazonais ou potenciais, bem como facilitando a rápida identificação de surtos para direcionar esforços de mitigação.

Doenças de alcance global requerem esforços globais, mas também demandam uma compreensão das particularidades regionais. Nesse contexto, é importante ressaltar que a verdadeira extensão do ônus da Dengue, por exemplo, pode ter sido subestimada, uma vez que o acesso limitado aos sistemas de saúde e aos testes diagnósticos é uma realidade das populações negligenciadas em muitas regiões carentes. Além disso, a obtenção de resultados diagnósticos confiáveis frequentemente exige esperar de 2 a 3 dias a partir do início dos sintomas.

A fim de transformar essa realidade, é imperativo adotar medidas concretas, abrangentes e organizadas que levem em conta as circunstâncias e peculiaridades locais. Monitorar constantemente e acompanhar o avanço da saúde, avaliar a aplicação e o financiamento de novas estratégias de prevenção e controle, bem como fundamentar as políticas de saúde em evidências com ênfase na prevenção, assume um papel de extrema importância.

A existência de diferentes políticas públicas pode, em potencial, comprometer os esforços coletivos. A segurança e eficácia dessas abordagens precisam ser cuidadosamente avaliadas para mitigar possíveis impactos adversos em outras doenças e no ecossistema como um todo. Portanto, recomenda-se que as autoridades de saúde e os especialistas em entomologia e ecologia estejam envolvidas na avaliação e implementação dessas estratégias.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deixando claro que os patógenos transmitidos por mosquitos não conhecem fronteiras geográficas, a Dengue e outras doenças transmitidas por vetores continuam a se espalhar globalmente. Devido a fatores como a falta de coordenação integrada nas políticas de controle vetorial, o Brasil e seus países vizinhos sofrem ainda mais com a carga e as consequências da expansão das arboviroses. Diante da complexa interação entre as alterações ambientais e a pandemia de COVID-19, que tem catalisado o avanço das arboviroses nas Américas, fica claro que é necessário um esforço multidisciplinar e sustentável para enfrentar esse desafio de saúde pública global.

A atual emergência de arboviroses em áreas antes livres e o aumento da incidência em regiões já endêmicas pode de fato ser o resultado de uma combinação de fatores que inclui, além da ausência de ações integradas e coordenadas, as condições climáticas favoráveis resultantes do aquecimento global e da capacidade de adaptação, proliferação e dispersão do mosquito vetor (OBHOLZ et al., 2022). No entanto, também é evidente que, em geral, as políticas de saúde pública têm se concentrado mais em abordagens curativas do que em ações preventivas estratégicas, especialmente para doenças consideradas negligenciadas. Tornando esse cenário ainda mais grave, durante a pandemia, os esforços foram direcionados para combater a COVID-19, levando a uma redução ainda maior na vigilância em áreas endêmicas. Atualmente o que se observa é a sobreposição de uma nova epidemia com um sistema de saúde fatigado e ainda em reestruturação.

Na tentativa de superar esses obstáculos é crucial integrar as ações de controle e atividades de pesquisa em diferentes esferas - municipal, estadual, federal e mundial. Assim como se observou no enfrentamento à pandemia de COVID-19, colaborações podem facilitar a partilha de recursos entre nações com desafios semelhantes. Essas parcerias têm o potencial de gerar as ferramentas e as evidências necessárias para orientar políticas que protejam a saúde das populações. Assim, o compartilhamento de informações e recursos, o desenvolvimento em conjunto de protocolos, treinamentos e capacitação, resposta a surtos transfronteiriços, pesquisa colaborativa, e as campanhas de conscientização são essenciais. No entanto, é importante que essas diretrizes compartilhadas sejam adaptadas às necessidades específicas de cada localidade. Caso contrário, os programas de controle resultam apenas em resultados de curta duração e, portanto, não são sustentáveis.

A pesquisa colaborativa também compreende a realização de estudos epidemiológicos, o desenvolvimento de vacinas e de tratamentos, e a vigilância da resistência aos medicamentos, de forma conjunta. No que tange às campanhas de conscientização, essas desempenham um papel de extrema importância, uma vez que instruem os indivíduos sobre as medidas de prevenção e o reconhecimento dos sintomas das arboviroses, contribuindo de maneira significativa para o combate eficaz contra essas doenças. Assim, a cooperação entre regiões têm um papel crucial na contenção dos arbovírus, porquanto as enfermidades causadas pela infecção com esses agentes frequentemente atravessam as fronteiras de múltiplos países simultaneamente.

O desafio crítico do controle de arboviroses tem demandando urgentemente estratégias inovadoras de prevenção, controle de vetores e educação em saúde. A vigilância desempenha um papel central, identificando áreas de alta infestação de mosquitos transmissores e direcionando esforços de controle, permitindo a implementação de medidas preventivas e de controle antes que ocorram surtos de doenças. Contudo, diante da complexidade das dinâmicas de transmissão de patógenos, os programas de controle tradicionais têm se mostrado insuficientes. Nesse sentido o engajamento comunitário, bem como a educação em saúde, tem emergido como ações fundamentais para o enfrentamento das arboviroses, já que, comunidades engajadas e informadas têm o potencial de se tornarem agentes ativos na mitigação dos riscos das arboviroses. A conscientização e a educação pública podem atuar na disseminação de práticas preventivas eficazes. Além disso, as ações educativas promovem não apenas o acesso ao conhecimento, mas também a construção de uma sociedade mais preparada e resiliente diante desse desafio de saúde pública. A colaboração entre pesquisadores, profissionais de saúde e a sociedade pode levar soluções inovadoras e mais sustentáveis para evitar o avanço das arboviroses.

4. REFERÊNCIAS

ATAIDE, L.; et al. **Species composition and abundance of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in a green area surrounded by urbanization in the Neotropical megacity São Paulo, Brazil.** Entomological Communications in press, 2023.

BAKER, R. E.; MAHMUD, A. S.; MILLER, I.F.; RAJEEV, M.; RASAMBAINARIVO, F.; RICE, B.L.; METCALF, C. J. E.; et al. Infectious disease in an era of global change. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 4, p. 193-205, 2022.

BAYLIS, M. Potential impact of climate change on emerging vector-borne and other infections in the UK. **Environmental health: a global access science source**, v. 16, n. s1, 2017

BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A. W.; MOYES, C. L.; et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013.

BRADY, O. J.; GETHING, P. W.; BHATT, S.; MESSINA, J. P.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 8, p. e1760, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Monitoramento de Dengue, Chikungunya e Zika**. Chikungunya e Zika, 2015. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/chikungunya>>. Acesso em: 16/10/2023c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletins Epidemiológicos**, 2023

BREVIGLIERI, E.; LORENZ, C. Biodiversity of culicidae in a fragment of Atlantic forest, Sao Paulo State, Brazil. Brazil. **International Journal of Mosquito Research**, v. 4, p. 125–127, 2017.

CARVALHO, G. C. C-J.; BARRIO-NUEVO, W.; WILK-DA-SILVA, K. M.; CHRISTE, R.; PAULA, R. O.; DE, M. B.; et al. Composition and diversity of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in urban parks in the South region of the city of São Paulo, Brazil. Brazil. **Biota Neotropica**, v. 17, p. e20160274, 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Reporting and surveillance - Zika virus**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/zika/reporting/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fzika%2Freporting%2F2020-case-counts.html>. Acesso em: 11/10/2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Mosquito Control: Range of Aedes mosquitoes**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mosquitoes/mosquito-control/professionals/range.html>>. Acesso em: 11/10/2023.

CHAN, M.; JOHANSSON, M. A. The incubation periods of Dengue viruses. **PloS one**, v. 7, n. 11, p. e50972, 2012.

COSTA, E. A. P. A.; SANTOS, E. M.; DE, M.; CORREIA, J. C.; ALBUQUERQUE, C. Impact of small variations in temperature and humidity on the reproductive activity and survival of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Revista Brasileira de Entomologia**, v. 54, p. 488–493, 2010.

DIAS, N.; OLIVEIRA, S. Analysis of hospitalizations and mortality from febrile, infectious, and parasitic diseases during the COVID-19 pandemic in Brazil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 4, 2021.

DORE, M. H. I. Climate change and changes in global precipitation patterns: what do we know? **Environment international**, v. 31, n. 8, p. 1167–1181, 2005.

DUFFY, M. R.; CHEN, T.-H.; HANCOCK, W. T.; POWERS, A. M.; KOOL, J. L.; LANCIOTTI, R. S.; et al., Zika virus outbreak on yap island, Federated States of Micronesia. **The New England journal of medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536–2543, 2009.

ELNAIEM, A.; MOHAMED-AHMED, O.; ZUMLA, A.; MECASKEY, J.; CHARRON, N.; ABAKAR, M. F.; DAR, O.; et al. Global and regional governance of One Health and implications for global health security. **The Lancet**, v. 401, n. 10377, p. 688-704, 2023.

FUNDAÇÃO SOS MATA ATLÂNTICA. **Atlas dos remanescentes florestais da Mata Atlântica: período 2019/2020, relatório técnico**. São Paulo: Fundação SOS Mata Atlântica, 2021.

GUBLER, D. J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. **Trends in microbiology**, v. 10, n. 2, p. 100–103, 2002.

HOTTA, S. Experimental studies on dengue. I. Isolation, identification and modification of the virus. **The journal of infectious diseases**, v. 90, n. 1, p. 1–9, 1952.

IBARRA, A.; RYAN, S.; BELTRAN, E. Dengue Vektor Dynamics (*Aedes aegypti*) Influenced by Climate and Social Factors in Ecuador: Implications for Targeted Control. **PLOS One Journal**, v. 8, 2013.

IMPERATO, P. J. The convergence of a virus, mosquitoes, and human travel in globalizing the Zika epidemic. **Journal of community health**, v. 41, n. 3, p. 674–679, 2016.

JESUDASON, T. Leading the work on neglected tropical diseases. **The Lancet infectious diseases**, v. 23, n. 3, p. 285, 2023.

JIT, M. The economic burden of dengue: no longer invisible or unavoidable. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 8, p. 873–874, 2016.

KAMAL, M.; KENAWY, M. A.; RADY, M. H.; KHALED, A. S.; SAMY, A. M. Mapping the global potential distributions of two arboviral vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* under changing climate. **PloS one**, v. 13, n. 12, p. e0210122, 2018.

KOUADIO, I. K.; ALJUNID, S.; KAMIGAKI, T.; HAMMAD, K.; OSHITANI, H. Infectious diseases following natural disasters: prevention and control measures. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 10, n. 1, p. 95–104, 2012.

KRAEMER, M. U. G.; REINER, R. C. Jr.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; GILBERT, M.; PIGOTT, D. M.; et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Nature microbiology**, v. 4, n. 5, p. 854–863, 2019.

LENHARO, M. Dengue is breaking records in the Americas — what's behind the surge? **Nature**, 2023.

LIPPI, C. A.; STEWART-IBARRA, A. M.; LOOR, M. E. F. B.; ZAMBRANO, J. E. D.; LOPEZ, N. A. E.; BLACKBURN, J. K.; et al. Geographic shifts in *Aedes aegypti* habitat suitability in Ecuador using larval surveillance data and ecological niche modeling: Implications of climate change for public health vector control. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 4, p. e0007322, 2019.

MA, C. S.; ZHANG, W.; PENG, Y.; ZHAO, F.; CHANG, X. Q.; XING, K.; RUDOLF, V. H.; et al. Climate warming promotes pesticide resistance through expanding overwintering range of a global pest. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 5351, 2021.

MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. de F. F. de M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 1, p. 4–10, 2015.

MASSAD, E.; BURATTINI, M. N.; KHAN, K.; STRUCHINER, C. J.; COUTINHO, F. A. B.; WILDER-SMITH, A. On the origin and timing of Zika virus introduction in Brazil. **Epidemiology and infection**, v. 145, n. 11, p. 2303–2312, 2017.

MCCARTHY, J. J. **Climate change 2001: impacts, adaptation, and vulnerability: contribution of Working Group II to the third assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change**. Cambridge University Press, 2001.

MCSHERRY, J. A. Some medical aspects of the Darien scheme: was it dengue? **Scottish medical journal**, v. 27, n. 2, p. 183–184, 1982.

MEDEIROS-SOUSA, A. R.; CERETTI-JÚNIOR, W.; DE CARVALHO, G. C.; NARDI, M. S.; ARAUJO, A. B.; VENDRAMI, D. P.; et al., Diversity and abundance of mosquitoes (Diptera:Culicidae) in an urban park: larval habitats and temporal variation. **Acta tropica**, v. 150, p. 200–209, 2015.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. **Ajuste do Plano Diretor de Regionalização de Saúde de Minas Gerais (PDR/MG)**. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

MINER, J. J.; COOK, L. E.; HONG, J. P.; SMITH, A. M.; RICHNER, J. M.; SHIMAK, R. M.; et al. Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis. **Science translational medicine**, v. 9, n. 375, p. eaah3438, 2017.

MOJAHED, N.; MOHAMMADKHANI, M. A.; MOHAMADKHANI, A. Climate Crises and Developing Vector-Borne Diseases: A Narrative Review. **Iranian journal of public health**, v. 51, n. 12, p. 2664, 2022.

MONDAL, N. The resurgence of dengue epidemic and climate change in India. **Lancet**, v. 401, n. 10378, p. 727–728, 2023.

MORDECAI, E. A.; COHEN, J. M.; EVANS, M. V.; GUDAPATI, P.; JOHNSON, L. R.; LIPPI, C. A.; et al. Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and chikungunya using mechanistic models. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 4, p. e0005568, 2017.

MUCCI, L. F.; MEDEIROS-SOUSA, A. R.; CERETTI-JÚNIOR, W.; FERNANDES, A.; CAMARGO, A. A.; EVANGELISTA, E.; et al. *Haemagogus leucocelaenus* and other mosquitoes potentially associated with sylvatic yellow fever in Cantareira State Park in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 32, n. 4, p. 329–332, 2016.

MUSTAFA, M. S.; RASOTGI, V.; JAIN, S.; GUPTA, V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical journal, Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 67–70, 2015.

NOBUCHI, H. The symptoms of a dengue-like illness recorded in a Chinese medical encyclopedia. **Kanpo Rinsho**, v. 26, p. 422–425, 1979.

OGDEN, N. H.; GACHON, P. Climate change and infectious diseases: What can we expect? Releve des maladies transmissibles au Canada. **Canada communicable disease report**, v.45, n.4, p.76–80, 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS/PAHO). **Dengue** Disponível em: <https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9469:dengue&Itemid=0&lang=en>. Acesso em: 16 out. 2023.

ORGANIZATION PAN-AMERICAN HEALTH (OPAS/PAHO). **Data - ZIKA**. Disponível em: <<https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/zika-weekly-en/>>. Acesso em: 6/10/2023.

ORGANIZATION PAN-AMERICAN HEALTH (OPAS/PAHO). **Zika Virus**. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/topics/zika>>. Acesso em: 06/10/2023.

OSANAI, C. H. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, p. 53–53, 1983.

PIELNAA, P.; AL-SAADAWA, M.; SARO, A.; DAMA, M. F.; ZHOU, M.; HUANG, Y.; et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. **Virology**, v. 543, p. 34–42, 2020.

PINTO, L. P.; BEDÊ, L.; PAESE, A.; FONSECA, M.; PAGLIA, A.; LAMAS, I. **Mata Atlântica Brasileira: os desafios para conservação da biodiversidade de um hotspot mundial**. São Carlos: [s.n.].

PLOURDE, A. R.; BLOCH, E. M. A Literature Review of Zika Virus. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 7, p. 1185–1192, 2016.

POLAND, G. A.; OVSYANNIKOVA, I. G.; KENNEDY, R. B. **Zika vaccine development: Current status**. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, v. 94, n. 12, p. 2572–2586, 2019.

ROLLÉ, A.; SCHEPERS, K.; CASSADOU, S.; CURLIER, E.; MADEUX, B.; HERMANN-STORCK, C.; et al. Severe sepsis and septic shock associated with Chikungunya virus infection, Guadeloupe, 2014. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 5, p. 891–894, 2016.

RYAN, S. J.; CARLSON, C. J.; MORDECAI, E. A.; JOHNSON, L. R. Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 3, p. e0007213, 2019.

SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, G.; BELAK, Z. R.; LOZANO, L.; CONDÉ, R. Probability of consolidation constrains novel serotype emergence in dengue fever virus. **PloS one**, v. 16, n. 4, p. e0248765, 2021.

SASMONO, R. T.; SANTOSO, M. S. Movement dynamics: reduced dengue cases during the COVID-19 pandemic. **The Lancet infectious diseases**, v. 22, n. 5, p. 570–571, 2022.

SCHNEIDER, M.; NARCISO-ABRAHAM, M.; HADL, S.; MCMAHON, R.; TOEPFER, S.; FUCHS, U.; et al. Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**, v. 401, n. 10394, p. 2138–2147, 2023.

SEGURA, N. A.; MUNÓZ, A. L.; LOSADA-BARRAGÁN, M.; TORRES, O.; RODRÍGUEZ, A. K.; RANGEL, H.; BELLO, F. Minireview: Epidemiological impact of arboviral diseases in Latin

American countries, arbovirus-vector interactions and control strategies. **Pathogens and Disease**, v. 79, n. 7, p. ftab043, 2021.

SEMENZA, J. C.; MENNE, B. Climate change and infectious diseases in Europe. **The Lancet infectious diseases**, v. 9, n. 6, p. 365–375, 2009.

SHEPARD, D. S.; UNDURRAGA, E. A.; HALASA, Y. A.; STANAWAY, J. D. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 8, p. 935–941, 2016.

SLACK, D. **Senate approves \$1.1 billion to fight Zika virus**. USA today, 2016.

STEFFEN, W.; PERSSON, A.; DEUTSCH, L.; ZALASIEWICZ, J.; WILLIAMS, M.; RICHARDSON, K. et al. The anthropocene: from global change to planetary stewardship. **Ambio**, v. 40, n. 7, p. 739–761, 2011.

TAIPE-LAGOS, C. B.; NATAL, D. Abundância de culicídeos em área metropolitana preservada e suas implicações epidemiológicas. **Revista de saúde pública**, v. 37, n. 3, p. 275–279, 2003.

TAPIA-CONYER, R.; MÉNDEZ-GALVÁN, J. F.; GALLARDO-RINCÓN, H. The growing burden of dengue in Latin America. **Jour. clinical virology**, v. 46 Suppl 2, p. S3-6, 2009.

THE WORLD BANK, & THE UNITED NATIONS. Natural hazards, unnatural disasters: the economics of effective prevention. **Choice**, v.48, n.10, p.48-5805-48–5805, 2011.

UFSC. Universidade Federal de Santa Catarina. Centro Universitário de Estudos e Pesquisas sobre Desastres. **Atlas brasileiro de desastres naturais: 1991 a 2012**. Florianópolis: CEPED UFSC, 2013.

UNITED STATES. The White House Archives. **Zika Virus: What You Need to Know**. Disponível em: <https://obamawhitehouse.archives.gov/blog/2016/01/27/zika-virus-what-you-need-know>. Acesso em: 19/10/2023.

VALLE, D. **Resistance to temephos and deltamethrin in Aedes aegypti from Brazil between 1985 and 2017**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. [s.l: s.n.].

WATSON, J. T.; GAYER, M.; CONNOLLY, M. A. Epidemics after natural disasters. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. 1–5, 2007.

WHITEHORN, J.; YACOUB, S. Global warming and arboviral infections. **Clinical medicine (London, England)**, v. 19, n. 2, p. 149–152, 2019.

WILDER-SMITH, A.; OOI, E-E.; HORSTICK, O.; WILLS, B. Dengue. **Lancet**, v. 393, n. 10169, p. 350–363, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS/WHO). **Dengue and severe dengue**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 16/10/2023b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS/WHO). **Disease Outbreak News; Dengue in the Region of the Americas**. World Health Organization, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS/WHO). **Ending the neglect to attain the sustainable development goals: One health: approach for action against neglected tropical diseases 2021-2030**, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS/WHO). **Geographical expansion of cases of dengue and chikungunya beyond the historical areas of transmission in the Region of the Americas**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON448>>. Acesso em: 16/10/2023b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS/WHO). **Global vector control response 2017-2030**, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS/WHO). **Zika epidemiology update**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/zika-epidemiology-update>>. Acesso em: 06/10/2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS/WHO). **Zika Virus**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>. Acesso em: 06/10/2023.

XAVIER, D. R.; BARCELLOS, C.; FREITAS, C. M. DE. Eventos climáticos extremos e consequências sobre a saúde: o desastre de 2008 em Santa Catarina segundo diferentes fontes de informação. **Ambiente & sociedade**, v. 17, n. 4, p. 273–294, 2014.

LEISHMANIOSE VISCERAL EM ÁREAS DE FRONTEIRA: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E DESAFIOS

Rafaella Albuquerque e Silva^{1,2}, Marcia Leite de Sousa-Gomes¹, Lucas Edel Donato^{1,2}
e Kathiely Martins dos Santos^{1,3}

1. Ministério da Saúde, Brasília, Brasil;
2. Centro Universitário de Brasília, Brasília, Brasil;
3. Laboratório de Evidências e Estudos Farmacêuticos (LEFAR-UnB), Brasília, Brasil.

RESUMO

O Brasil, maior país da América do Sul, faz fronteira com dez países sul-americanos, excetuando-se apenas o Equador e o Chile. Iniciativas de cooperação entre países vêm sendo empreendidas nas regiões de fronteira com o objetivo de enfrentar dificuldades referentes à vigilância e controle de doenças, dentre elas a leishmaniose visceral. Neste sentido, atividades vem sendo desenvolvidas conjuntamente entre os países fronteiriços para a detecção oportuna da circulação de *Leishmania infantum* e os seus vetores. No período de 2007 a 2022 foram confirmados 832 casos de LV em municípios. Homens pardos foram os mais afetados, representando 63,9% e 52,5% do total de casos, respectivamente. A distribuição espacial dos casos de LV nos municípios de fronteira do Brasil, agregados em quatro quadriênios, demonstra que, com exceção do último período da análise (2019 a 2022), nos demais houve um aumento do número de casos. Este capítulo descreve as ações conjuntas do Brasil com alguns países fronteiriços e aponta para a importância do fortalecimento da vigilância em áreas de fronteira.

Palavras chave: Fronteira, leishmaniose visceral e vigilância.

ABSTRACT

Brazil, the largest country in South America, borders ten South American countries, with the exception of Ecuador and Chile. Cooperation initiatives between countries have been undertaken in border regions with the aim of facing difficulties related to the surveillance and control of diseases, including visceral leishmaniasis. In this sense, activities have been developed jointly between border countries for the timely detection of the circulation of *Leishmania infantum* and its vectors. From 2007 to 2022, 832 cases of VL were confirmed in municipalities. Brown men were the most affected, representing 63.9% and 52.5% of the total cases, respectively. The spatial distribution of VL cases in the border municipalities of Brazil, aggregated in four quadrennia, shows that, with the exception of the last period of the analysis (2019 to 2022), there was an increase in the number of cases in the others. This chapter describes Brazil's joint actions with some border countries and points to the importance of strengthening surveillance in border areas.

Keywords: Frontier, visceral leishmaniasis and surveillance.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil, maior país da América do Sul, faz fronteira com dez países sul-americanos, excetuando-se apenas o Equador e o Chile. Sua faixa de fronteira engloba 590 municípios distribuídos em 11 das 27 Unidades Federativas (UF) (Figura 1), entre os quais, atualmente, 67 registram casos humanos de leishmaniose visceral (LV) (Fabríz 2019; Haum and Carvalho 2021).



Figura 1. Municípios da Faixa de Fronteira do Brasil.

Fonte: IBGE, 2022.

A LV, uma doença parasitária presente em áreas tropicais e subtropicais, é causada por parasitos do gênero *Leishmania*, transmitidos por fêmeas de insetos vetores infectados conhecidos genericamente por flebotomíneos (DE MELO et al. 2023). Atualmente, registra-se a ocorrência de LV em 13 países da região das Américas, entre os quais, o Brasil responde por 96% dos casos conhecidos, seguido do Paraguai, Colômbia, Venezuela e Argentina (OPAS 2023).

Assim como para outras doenças parasitárias transmitidas por vetores, a LV é responsável por uma elevada carga de morbimortalidade, alcançando pessoas sujeitas a fatores de risco social, econômico e ecológico e contribuindo para a perpetuação da pobreza

e sobrecarga dos sistemas de saúde. Esses aspectos são característicos das áreas de fronteira, onde geralmente verifica-se a baixa densidade de infraestrutura de serviços e recursos humanos (MACHADO, 2000; WAMAI et al., 2020).

A política de saúde brasileira tem no Sistema Único de Saúde (SUS) a sua principal manifestação, alcançando projeções para além dos 5.570 municípios que constituem o território nacional. A capilaridade territorial do SUS também chega aos 10 países sul-americanos que fazem fronteira com o Brasil (FEITOSA, 2023).

Em tais áreas, situadas na conjunção de dois sistemas territoriais distintos, as assimetrias econômicas, jurídicas, políticas, culturais e sociais incitam e encorajam os fluxos transfronteiriços, gerando, a partir da alta mobilidade populacional, problemas que vão desde as dificuldades com os registros de informações epidemiológicas relevantes, à operacionalização de ações para o controle e eliminação de doenças (FRANCO et al., 2017).

Ainda que em termos populacionais, os municípios da faixa de fronteira não tenham grande relevância, potencialmente, são espaços de maior procura por serviços de saúde, gerando dificuldades para a oferta e financiamento dos serviços, cuja referência no Brasil é *per capita*, não sendo contabilizada a população itinerante. Outras implicações relacionam-se às dificuldades para vigilância e controle epidemiológico de doenças, o que perpassa pela disponibilidade e estruturas diversas dos sistemas de informação. Iniciativas de cooperação entre países vêm sendo empreendidas nas regiões de fronteira com o objetivo de enfrentar tais dificuldades (GIOVANELLA et al., 2007).

No contexto da LV, o Brasil, em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), tem atuado na confirmação da autoctonia de casos caninos e/ou humanos em áreas fronteiriças a partir de adoção de ações de vigilância e controle. Desde 2015, tais ações abrangeram municípios fronteiriços dos arcos norte e sul, envolvendo países como o Peru, Bolívia e Uruguai.

2. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM ÁREAS DE FRONTEIRA

No período de 2007 a 2022 foram confirmados 832 casos de LV em municípios da faixa de fronteira do Brasil, o que representa 1,7% do total de casos registrados no país (48.637), conforme distribuição anual mostrada na figura 2.



Figura 2. Casos de leishmaniose visceral total do Brasil e faixa de fronteira, registrados no período de 2007 a 2022.

Fonte: SVSA/MS.

O perfil dos casos de LV na faixa de fronteira, no período analisado, demonstra que os homens pardos foram os mais afetados, representando 63,9% e 52,5% do total de casos, respectivamente. Esse perfil é semelhante ao observado para o total de casos da doença no país, com 64,5% em homens e 69,2% em pardos. A proporção de indígenas acometidos na faixa de fronteira foi elevada (16,4%) em comparação com o total do país (1,0%) (Tabela 1). Esses casos estão distribuídos em municípios de fronteira dos estados de Roraima e Mato Grosso do Sul, sendo que 67% (91/136) foram registrados em Uiramutã/RR (60), Normandia/RR (18) e Pacaraima/RR (13) (Figura 3).

No que se refere a faixa etária, os casos de LV na fronteira ocorreram principalmente em crianças menores de cinco anos (39,3%) e adultos jovens, entre 20 e 49 anos (28,9%), mesmo perfil do total de casos do Brasil (Tabela 1).

Quanto à escolaridade, o perfil dos casos na faixa de fronteira foi semelhante ao do total do país, com 25,6% e 23,8% dos casos, respectivamente, ocorrendo em pessoas com ensino fundamental incompleto. Destaca-se a alta proporção de casos com informação de escolaridade em branco ou ignorada, tanto na faixa de fronteira (17,3%) quanto no total do país (21,8%) (Tabela 1).

Tabela 1. Característica dos casos de leishmaniose visceral na faixa de fronteira e total do país, no período de 2007 a 2022.

Variável	Fronteira		Brasil	
	Casos (N)	Proporção (%)	Casos (N)	Proporção (%)
SEXO	832		48.637	
. Masculino	532	63,94	31.353	64,46
. Feminino	300	36,06	17.280	35,53
. Ignorado	0	0,00	4	0,01
RAÇA	832		48.637	
. Branca	186	22,36	6.852	14,09
. Preta	47	5,65	3.924	8,07
. Amarela	3	0,36	360	0,74
. Parda	437	52,52	33.642	69,17
. Indígena	136	16,35	494	1,02
. Ign/Branco	23	2,76	3.365	6,92
FAIXA ETÁRIA	832		48.637	
. < 1 ano	113	13,58	4.237	8,71
. 1 a 4	214	25,72	11.977	24,63
. 5 a 9	53	6,37	4.432	9,11
. 10 a 14	30	3,61	2.285	4,70
. 15 a 19	32	3,85	2.464	5,07
. 20 a 34	115	13,82	8.175	16,81
. 35 a 49	125	15,02	7.700	15,83
. 50 a 64	93	11,18	4.708	9,68
. 65 a 79	53	6,37	2.119	4,36
. 80 e+	4	0,48	522	1,07
ESCOLARIDADE	832		48.637	
. Analfabeto	10	1,20	1.428	2,94
. 1ª a 4ª série incompleta do EF	85	10,22	4.934	10,14
. 4ª série completa do EF	32	3,85	1.874	3,85
. 5ª a 8ª série incompleta do EF	96	11,54	4.759	9,78
. Ensino fundamental completo	28	3,37	2.020	4,15
. Ensino médio incompleto	28	3,37	1.725	3,55
. Ensino médio completo	40	4,81	2.246	4,62
. Educação superior incompleta	5	0,60	189	0,39
. Educação superior completa	8	0,96	322	0,66
. Não se aplica	356	42,79	18.520	38,08
. Ign/Branco	144	17,31	10.620	21,84

Fonte: SVSA/MS.

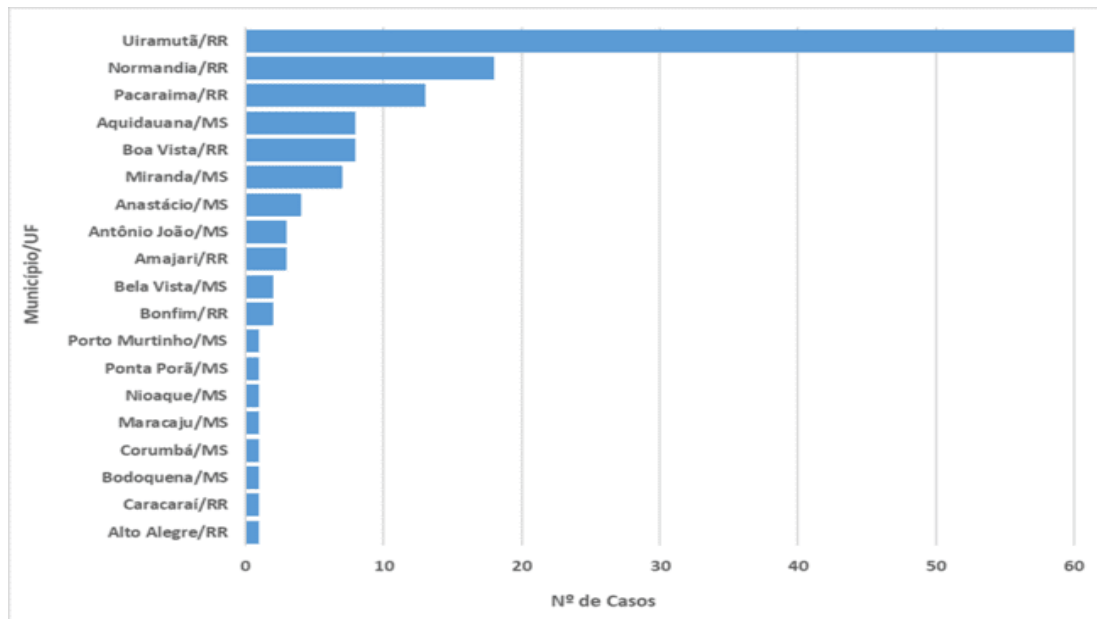


Figura 3. Casos de leishmaniose visceral em municípios de fronteira do Brasil, no período de 2007 a 2022.

Fonte: SVSA/MS.

A distribuição espacial dos casos de LV nos municípios de fronteira do Brasil, agregados em quatro quadriênios, demonstra que, com exceção do último período da análise (2019 a 2022), nos demais houve um aumento do número de casos.

No primeiro quadriênio (2007 a 2010) foram confirmados 193 casos de LV, distribuídos em 36 municípios dos estados de Roraima, Pará, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso. Os municípios com maior número de casos foram Aquidauana/MS (32), Anastácio/MS (27), Corumbá/MS (20) e Bonito/MS (12) (Figura 4A).

O quadriênio de 2011 a 2014 apresentou um total de 236 casos de LV, registrados em 43 municípios dos estados de Roraima, Pará, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso. Os municípios que apresentaram maior número de casos foram Aquidauana/MS (33), Corumbá/MS (29), Uiramutã/RR (23), Anastácio/MS (16) e Jardim/MS (14) (Figura 4B).

No quadriênio de 2015 a 2018 foram 242 casos de LV confirmados em 39 municípios dos estados de Roraima, Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso. Os municípios de Corumbá/MS (43), Uiramutã/RR (43), Aquidauana/MS (21), Foz do Iguaçu/PR (17) e Pacaraima/RR (15) foram os que registraram maior número de casos no período (Figura 4C).

O último quadriênio da análise (2019 a 2022), foi o que apresentou o menor número de casos de todo o período, com 161 casos distribuídos em 32 municípios dos estados de Roraima, Pará, Amapá, Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso. Os municípios com mais casos registrados foram Corumbá/MS (40), Uiramutã/RR (27), Aquidauana/MS (17) e Normandia/RR (9) (Figura 4D).

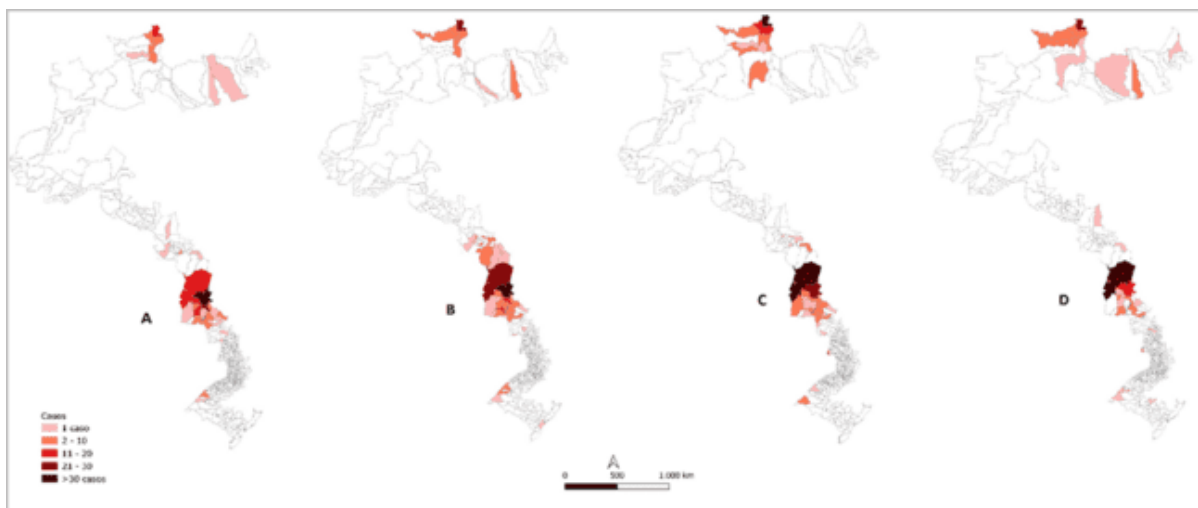


Figura 4. Distribuição dos casos de leishmaniose visceral em municípios de fronteira do Brasil, nos períodos de 2007 a 2010 (A), 2011 a 2014 (B), 2015 a 2018 (C) e 2019 a 2022 (D).

Fonte: SVSA/MS.

3. VIGILÂNCIA EM ÁREA DE FRONTEIRAS

3.1. CONCEITOS EM VIGILÂNCIA DE RESERVATÓRIOS

De maneira geral, os casos humanos de LV são precedidos por casos em animais. No ambiente urbano, os cães são considerados os principais reservatórios do parasito, devido à alta carga parasitária na pele (CARVALHO et al., 2018; DE PAULA et al., 2020).

Neste contexto, observa-se que em áreas endêmicas há maior prevalência de casos caninos quando comparados aos casos humanos, uma vez que, os cães estão geralmente mais expostos ao vetor e apresentam maior suscetibilidade à infecção (MORENO, 2019).

As ações de controle dos reservatórios são complexas e desafiadoras, uma vez que envolvem alto investimento em recursos humanos, insumos e ações operacionais tornando

essa uma estratégia difícil de ser executada e/ou mantida de forma sistemática (OPAS, 2023).

As ações de vigilância e controle dos reservatórios são indicadas a partir da classificação epidemiológica dos municípios. Neste sentido, diferentes ações são preconizadas dependendo da classificação de risco de transmissão em cada área (BRASIL, 2022; OPAS, 2023). Uma das ações recomendadas é o inquérito sorológico, que tem como objetivo identificar a presença da infecção/doença nos cães, bem como monitorar a prevalência e a dispersão do agente no território (BRASIL, 2022).

Os inquéritos sorológicos em cães podem ser realizados a partir de metodologias distintas, utilizando a população total de cães da área (censitário) ou uma amostra dessa população (amostral). O inquérito sorológico amostral é capaz de mensurar a prevalência da doença em uma determinada área avaliada e, conseqüentemente, identificar áreas prioritárias. O inquérito sorológico censitário também permite avaliar a prevalência da doença em cães, no entanto, pode ser considerada uma estratégia de controle quando realizada a eutanásia de cães infectados/doentes (MORAIS et al., 2020; BRASIL, 2022; OPAS, 2023).

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda como técnicas diagnósticas sorológicas o teste imunocromatográfico (triagem) e ensaio imunoenzimático (ELISA) (confirmatório). A acurácia observada neste cenário é de 99,1% de sensibilidade e de 82,1% de especificidade (LAURENTI et al., 2014).

Em área indene e sem a confirmação da circulação do parasito, a vigilância dos reservatórios urbanos pode ser realizada por meio dos inquéritos sorológicos. Uma vez confirmada a autoctonia do caso canino nos testes sorológicos, deve ser realizada a coleta de amostras de pele, aspirados de linfonodo ou medula óssea para identificar o agente (Figura 5). Após as amostras serem coletadas, recomenda-se que sejam encaminhadas ao laboratório de referência nacional para a realização de exames parasitológico e/ou molecular (BRASIL, 2014).

Nos municípios da faixa de fronteira são realizadas diversas atividades direcionadas à vigilância de reservatórios, dentre elas, a confirmação da circulação da *Leishmania infantum*, por meio de técnicas parasitológicas ou moleculares. O Sul do Brasil é a região mais recente com transmissão do parasito, com o primeiro caso da doença registrado em 2008. Este registro ocorreu em um cão que residia no município São Borja, Rio Grande do Sul, área de fronteira com a Argentina. No ano seguinte foi confirmado o primeiro caso humano da doença no município (SES/RS, 2009). Posteriormente a este registro em São

Borja, o município de Uruguaiana/RS reportou casos caninos confirmados por técnicas de diagnóstico moleculares (DE OLIVEIRA GOULART, et al., 2020).



Figura 5. Punção de medula de cão diagnosticado reagente para detecção do parasito em técnica molecular.

Fonte: DONATO, LE (2022)

Em 2013, no estado do Paraná, foi confirmado o primeiro caso de LV canina no município de Foz do Iguaçu, pertencente à tríplice fronteira (Brasil, Paraguai e Argentina). O município de Puerto Iguazú, na Argentina, já registrava casos em cães desde 2011 (ACOSTA et al., 2015; DIAS et al., 2019).

3.2. CONCEITOS EM VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

A vigilância entomológica é amplamente definida como uma contínua observação dos vetores a partir de coletas sistematizadas, e tem por objetivo caracterizar, considerando as variáveis ambientais, biológicas e ecológicas, o comportamento dos insetos. Neste sentido, avaliar ambientalmente seus ecótopos/habitats naturais, seu comportamento alimentar e a sua interação com hospedeiros e reservatórios, possibilita o entendimento e a mensuração do risco de transmissão de patógenos importantes (GOMES, 2002).

A indicação das atividades entomológicas que compõem esta vigilância para a LV depende da classificação do município quanto ao seu nível de transmissão (Figura 6). Os municípios de fronteira seguem a mesma regra. Para municípios com registro de primeiro caso e em situações de surto é recomendada a realização da investigação entomológica, enquanto para os municípios de transmissão alta, intensa e muito intensa é recomendado tanto o levantamento quanto o monitoramento entomológico (SENA, 2011; BRASIL, 2014, BRASIL, 2022).



Figura 6. Indicação das atividades entomológicas frente a classificação epidemiológica dos municípios.

Fonte: SILVA, RA.

A investigação entomológica é uma atividade qualitativa que consiste na coleta de flebotomíneos durante até três noites consecutivas. Esta atividade tem como principal objetivo confirmar a área como de transmissão autóctone e, considerando o horário de atuação do vetor, é sugerida sua realização no ambiente de pernoite de ocorrência dos casos confirmados. Já o monitoramento entomológico tem caráter não somente qualitativo, mas também quantitativo, com objetivos principais de conhecimento da dispersão e determinação da curva de sazonalidade dos vetores na área. Indica-se que sejam utilizados um mínimo de 10 pontos de captura, com distância de 200 metros entre eles. Essa atividade deve ser executada durante três noites consecutivas por mês, num período de 24 meses. Por ser uma atividade laboriosa, na impossibilidade de sua realização, é recomendado o levantamento entomológico. Este consiste na realização de capturas mensais, com quantitativo de pontos de captura e duração definidos pela capacidade operacional da equipe executora. As três atividades fazem uso das armadilhas luminosas do tipo CDC, que devem ser armadas ao anoitecer e próximas a ambientes que sejam ricos em matéria orgânica e sombreados

(BRASIL, 2014). Fatores ambientais, como temperatura e umidade, devem ser mensurados no momento da atividade, pois podem influenciar na frequência e densidade vetorial (QUEIROZ et al., 2012; GONZALEZ et al., 2014; FONSECA et al., 2019). A pluviosidade também é uma característica ambiental que interfere no aparecimento de flebotomíneos, tanto de maneira positiva, quando esta ocorre em níveis moderados, como de maneira negativa, quando esta ocorre em níveis elevados, o que acaba destruindo os criadouros (MISSAWA; DIAS, 2007, SILVA et al., 2007, OLIVEIRA et al., 2008).

Na prática, se não houver um planejamento adequado, a realização das atividades entomológicas pode ser complexa. São realizadas no contraturno por serem atividades crepusculares e noturnas, em áreas mais vulneráveis socioeconomicamente e ambientalmente. Considerando as características das áreas de fronteiras, conforme descrito na introdução (tópico 1), essas acabam por ter particularidades que devem ser consideradas no planejamento.

No Brasil, temos municípios de fronteira já com transmissão de *Leishmania infantum* sustentada, como Foz do Iguaçu/PR (fronteira com Puerto Iguazu, na Argentina e Ciudad del Leste, no Paraguai), bem como Corumbá/MS (fronteira com Puerto Quijarro e Puerto Soares, na Bolívia); e municípios com transmissão recente, em especial na região Sul do Brasil, que fazem fronteira com o Uruguai. Para estes últimos, é fundamental a confirmação da presença de vetores competentes para a transmissão da *L. infantum* a partir da investigação entomológica (BRASIL, 2014, BRASIL, 2022).

3.3. ATIVIDADES DE VIGILÂNCIA (RESERVATÓRIOS E ENTOMOLÓGICA) EM ÁREAS DE FRONTEIRA

Atualmente, o Ministério da Saúde do Brasil tem trabalhado em parceria com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e junto às Secretarias de Saúde estaduais e municipais, no fortalecimento da vigilância da LV em áreas de fronteira. O cerne das atividades contempla a confirmação da autoctonia dos casos caninos e/ou humanos, com realização de inquéritos soropidemiológicos amostrais, além da confirmação da presença de vetores competentes (*Lutzomyia longipalpis*, *Lutzomyia cruzi* e/ou *Migonemyia migonei*).

Em 2015, foram realizadas atividades, com isolamento de *L. infantum* em amostras biológicas de cães provenientes de Foz do Iguaçu, no Brasil, e de Puerto Iguazu, na Argentina, nas quais foi identificada a presença de *Lu. longipalpis* em amostras de ambas as

fronteiras. Em 2016, as mesmas atividades foram desencadeadas em Puerto Quijarro e Puerto Soares, ambas cidades bolivianas, e em Corumbá, no Brasil, sendo confirmada a presença de *Lu. cruzi*, em alta densidade, em ambos os lados. Em 2017, na fronteira do Brasil (Assis Brasil/Acre) com o Peru (Iñapari/Madre de Dios) (Figura 7), não foram coletados vetores competentes, apesar de existir um relato na literatura da presença de *Lu. longipalpis* no lado brasileiro (BORGES et al., 2017).



Figura 7. Atividades entomológicas na cidade de Iñapari, departamento de Madre de Dios, Peru.

Fonte: A. Manrique. Informe de viaje OPAS

Não há registro de *Lu. longipalpis* no lado peruano ou isolamento do parasito em amostras de cães sorologicamente positivos. Mais recentemente, foram registrados casos caninos na cidade de Santana do Livramento/RS e em Rivera, no Uruguai. Expedições realizadas em 2022 e 2023, isolaram o parasito em ambos os países e confirmaram a presença de *Lu. longipalpis* somente no lado uruguaio. No lado brasileiro, a espécie de flebotomíneo melhor distribuída e com maior densidade foi a *Lutzomyia gaminarai*, espécie cujas fêmeas são morfológicamente idênticas a *Lu. longipalpis* (Figura 8).



Figura 8. Investigação entomológica no município de Santana do Livramento, RS.

Fonte: SILVA, RA.

Durante as atividades de vigilância descritas neste tópico, houve muito intercâmbio técnico, cultural e social entre as equipes dos países fronteiriços, de forma a entendermos as fortalezas e desafios para a vigilância em ambos os lados. Foram realizadas capacitações em captura, taxonomia e dissecação de flebotomíneos para os profissionais pertencentes às equipes de todos os países (Figura 4).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os municípios da faixa de fronteira têm características peculiares que confirmam maior vulnerabilidade socioeconômica e ambiental, favorecendo o estabelecimento de doenças classificadas como negligenciadas. Neste sentido, o olhar em termos de vigilância e controle para esses municípios deve também ser específico, para o atendimento de maneira equânime da população.

No contexto da leishmaniose visceral, apresentado neste capítulo, devem ser estimuladas ações conjuntas entre os países de fronteira para adoção de medidas de vigilância, principalmente direcionadas ao monitoramento de cães e vetores nos municípios

fronteiriços, a fim de detectar o agente transmissor e os vetores competentes de forma oportuna e, assim, iniciar as ações de controle.

5. REFERÊNCIAS

ACOSTA, L.; DÍAZ, R.; TORRES, P.; SILVA, G.; RAMOS, M.; FATTORE, G.; et al. Identification of *Leishmania infantum* in Puerto Iguazú, Misiones, Argentina. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 2, p. 175-176, 2015.

BORGES, D.A.; MOLINA, S.M.G.; PINTO, M.C.; GALATI, E.A.B.; CESARIO, M.; ORTIZ, D.G.S. First Record of *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) on the Trinational Frontier (Brazil-Peru-Bolívia) of South-Western Amazonia. **Journal Medical Entomology**, v. 54, n. 5, p. 1425-1429, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014.

CARVALHO, A.G.; LUZ, J.G.G.; RODRIGUES, L.D.; DIAS, J.V.L.; FONTES, C.J.F. High seroprevalence and peripheral spatial distribution of visceral leishmaniasis among domestic dogs in an emerging urban focus in Central Brazil: a cross-sectional study. **Pathogens and Global Health**, v. 112, n. 1, p. 29-36, 2018.

DE PAULA, E. M.; OLIVEIRA, I.; CRUZ, C.; MEIRELLES-BARTOLI, R.; CARVALHO, A. Análise espacial e temporal da leishmaniose visceral no Estado de São Paulo em 1970 a 2014: aumento das áreas de risco ao longo do tempo. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e685974494-e685974494, 2020.

DIAS, R. C. F.; PASQUALI, A. K. S.; THOMAZ-SOCCOL, V.; POZZOLO, E. M.; CHIYO, L.; ALBAN, S. M.; et al. Autochthonous canine visceral leishmaniasis cases occur in Paraná state since 2012: isolation and identification of *Leishmania infantum*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 29, n.1, p. e009819, 2019.

FABRIZ, L.A. **Sistema Integrado de Saúde Nas Fronteiras Entre O Brasil E O Paraguai, No Estado Do Paraná: Um Estudo Avaliativo**. (Tese) Doutorado Enfermagem em Saúde Pública - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2019.

FEITOSA, L.C. **O sistema integrado de saúde das fronteiras (SIS Fronteiras) no contexto das políticas de integração Sul-Americana**. Observatório Geográfico de América Latina. Disponível em <<http://observatoriogeograficoamericalatina.org.mx/egal15/Geografiasocioeconomica/Geografiamedica/04.pdf>> Acessado em: 20/09/2023.

FONSECA, E.S.; CASAGRANDE, B.; RODRIGUES, N.B.; GUIMARÃES, R. B. Influence of climatic and environmental variables on the potential distribution of *Lutzomyia longipalpis* (Psychodidae: Phlebotominae) in the state of São Paulo, Brasil. **Hygeia**, v. 15, n. 34, p. 11 - 22, 2019

FRANCO, V.C.; SUAREZ-MUTIS, M.; PEITER, P. Vulnerabilidade em saúde e malária na fronteira Brasil-Guiana Francesa. **Simpósio Nacional de Geografia da Saúde**, 8.: 2017.

GIOVANELLA, L.; GUIMARÃES, L.; NOGUEIRA, V. M. R.; LOBATO, L. V. C.; DAMACENA, G. N. Saúde nas fronteiras: acesso e demandas de estrangeiros e brasileiros não residentes ao SUS nas cidades de fronteira com países do MERCOSUL na perspectiva dos secretários municipais de saúde. **Cadernos de saúde pública**, v. 23, n. suppl 2, p. s251–s266, 2007.

GOMES, A.D.C. Vigilância Entomológica. **Informe epidemiológico do SUS**, n. 11, p. 79-90, 2002.

GONZÁLEZ, A.C.; PAZ, B.A.; FERRO, C. Predicted altitudinal shifts and reduced spatial distribution of *Leishmania infantum* vector species under climate change scenarios in Colombia. **Acta Tropica**, v. 129, p. 83–90, 2014.

GOULART, F. G. O.; SILVEIRA, V. P.; FRAGA, A. P.; IKUTA, N.; LUNGE, V. R. 2020. Detecção de leishmaniose visceral canina em Uruguaiana. **XXVI Salão de Iniciação Científica e Tecnológica**, 2020.

HAUM, N. D. A. P.; CARVALHO, M. Controle social do SUS: a saúde em região de fronteira em pauta. **Saúde e Sociedade**, v. 30, n. 4, p. e200350, 2021.

IBGE. Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística. **Municípios da Faixa de Fronteira e Cidades Gêmeas**. Disponível em: <ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/24073-municipios-da-faixa-de-fronteira.html?=&t=o-que-e#:~:text=Com base nesta definição%2C que recebe os parâmetros,paralela à linha divisória terrestre do território nacional.> Acessado em 15/10/2023.

IBGE. Instituto Brasileiro De Geografica E Estatistica. **Municípios da Faixa de Fronteira e Cidades Gêmeas**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/24073-municipios-da-faixa-de-fronteira.html?=&t=sobre.>> Acessado em 15/10/2023.

LAURENTI, M.D.; SANTANA, L.M.V.; TOMOKANE, T.Y.; LUCCA, H.R.; ASCHAR, M.; SOUZA, C.S.; SILVA, R.M.; MARCONDES, M.; MATTA, V.L. Comparative evaluation of the DPP(®) CVL rapid test for canine serodiagnosis in area of visceral leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 205, n. 3-4, p. 444-50, 2014.

LAURENTI, M.D.; SANTANA, L.M.V.J.R.; TOMOKANE, T.Y.; LUCCA, H.R.; ASCHAR, M.; SOUZA, C.S.; SILVA, R.M.; MARCONDES, M.; MATTA, V.L. Comparative evaluation of the DPP(®) CVL rapid test for canine serodiagnosis in area of visceral leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 205, n. 3-4, p. 444-50, 2014.

MACHADO, L. **Limites e fronteiras: da alta diplomacia aos circuitos da ilegalidade**. Revista Território, Rio de Janeiro, 2000.

MELO, S. N.; BARBOSA, D. S.; BRUHN, F. R. P.; CÂMARA, D. C. P.; SIMÕES, T. C.; BUZANOVSKY, L. P.; et al. Spatio-temporal relative risks and priority areas for visceral leishmaniasis control in Brazil, between 2001 and 2020. **Acta Tropica**, v. 242, p. e106912, 2023.

- MISSAWA, N.A.; DIAS, E.S. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in the municipality of Várzea Grande: An area of transmission of visceral leishmaniasis in the state of Mato Grosso, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 913–918, 2007.
- MORAIS, M.H.F.; SABROZA, P.C.; PESSANHA, J.E.; SOBRAL, A. Visceral leishmaniasis control actions: epidemiological indicators for its effectiveness evaluation in a Brazilian urban area. **Cadernos de Saude Publica**, v. 36 n. 6, p. e00060219, 2020.
- MORENO, J. Assessment of Vaccine-Induced Immunity Against Canine Visceral Leishmaniasis. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, p. 168, 2019.
- OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Manual de Procedimientos Para La Vigilancia Y El Control de Las Leishmaniasis En La Región de Las América**, Washington, D.C: OPS; 2023.
- OPAS. Organización Panamericana de la Salud. **Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas**. Washington, D.C: OPS; 2023.
- QUEIROZ, M.F.M.; VARJÃO, J.R.; MORAES, S.C.; SALCEDO, G.E. Analysis of sandflies (Diptera: Psychodidae) in Barra do Garças, State of Mato Grosso, Brazil, and the influence of environmental variables on the vector density of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 45, p. 313–317, 2012.
- RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual de Saúde. Boletim Epidemiológico: **.Leishmaniose Visceral no Estado do Rio Grande do Sul**, 2009.
- SENA, J.M. **Vigilância entomológica do Programa de Leishmaniose Visceral: limites e possibilidade para o monitoramento das ações**. (Dissertação). Mestrado Profissional em Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2011.
- SILVA, E.A.; ANDREOTTI, R.; HONER, M.R. Comportamento de *Lutzomyia longipalpis*, vetor principal da leishmaniose visceral americana, em Campo Grande, Estado do Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, p. 420–425, 2007.
- WAMAI, R. G.; JORJA, K.; JAMIE, M.; GALEN, Z. **Visceral Leishmaniasis: A Global Overview**. **Global Journal of Health Science**, v. 2, n. 1, p. e3, 2020.

DENGUE EN BOLIVIA

I. EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN ÚLTIMAS CUATRO DÉCADAS

Juan Sergio Mollinedo¹, René Edmundo Mollinedo², Pavel Elvin Mollinedo³ y Zoraida Aymara Mollinedo⁴

1. Instituto de Salud y Medio Ambiente, La Paz, Bolivia;
2. Ex Jefe del Programa Nacional de Control de la Malaria, Ministerio de Salud, La Paz Bolivia;
3. Instituto de Salud y Medio Ambiente, Cobija - Pando, Bolivia;
4. Instituto de Salud y Medio Ambiente, Guayaramerin - Beni, Bolivia;

RESUMEN

Introducción: Transcurrieron más de 40 años de la reintroducido del *Aedes aegypti* en Bolivia, vector de diversos virus incluido el responsable del dengue. **Objetivo:** Esbozar la situación epidemiológica del dengue en Bolivia. **Métodos:** Recuperación y análisis de reportes del Programa Nacional, SNIS, SEDES, literatura gris y experiencia propia. **Resultados:** Visualizamos que la naturaleza endemo epidémica del DENV se está expandiendo en regiones tropicales y subtropicales, aumentando la carga de morbilidad y difusibilidad con un comportamiento cíclico con picos recurrentes de casos notificados cada dos a cinco años atribuidos al efecto combinado de cambios sociales, demográficos, climáticos y un sistema de salud que no investiga ni documenta adecuadamente. Se registra la circulación de cuatro serotipos, algunos años la co-circulación simultanea de dos serotipos. La pandemia revelo un débil sistema de salud al que le falta consolidar estrategias de manejo integrado de vectores y utilizar la combinación de intervenciones de prevención. **Discusión:** Las acciones de los programas parecen inadecuados y requieren mejores estrategias de control, situación revelada por apresuradas campañas de recolección de inservibles solo en periodo epidémico (mingas), saturación del sistema de salud y mínima o nula participación comunitaria en tradicionales campañas de prevención y promoción (ferias de salud); los datos nos muestran una gran brecha entre lo que se estima y lo que se informa. El control químico de vectores sigue siendo el pilar de la lucha, con un mínimo de datos entomológicos que no permiten determinar la efectividad e impacto de las intervenciones de control supuestamente integrado.

Palabras clave: Dengue, Dengue en Bolivia, Epidemiología del Dengue, Bolivia.

ABSTRACT

Introduction: More than 40 years have passed since the reintroduction of *Aedes aegypti* in Bolivia, a vector of various viruses, including the one responsible for dengue. **Objective:** To outline the epidemiological situation of dengue in Bolivia. **Methods:** Recovery and analysis of reports from the National Program, SNIS, SEDES, gray literature and own experience.

Results: We visualize that the endemic-epidemic nature of DENV is spreading in tropical and subtropical regions, leading to a higher incidence of morbidity with a cyclical pattern characterized by period spikes in reported cases every two to five years, these spikes can be attributed to the combined impact of social, demographic, and climatic changes and a health system that does not adequately investigate or document. The circulation of four serotypes has been recorded, some years even the simultaneous co-circulation of two serotypes. The pandemic revealed a weak health system that requires the consolidation of integrated vector management strategies and the implementation of mixed preventive interventions.

Discussion: The actions of the programs appear to be inadequate and require improved control strategies, a situation revealed by hasty campaigns to collect unusable items only in the epidemic period (mingas), saturation of the health system, and minimal or no community participation in traditional prevention and promotion campaigns (health fairs); The data reveals a significant disparity between what is estimated and what is reported. Chemical vector control continues to be the cornerstone of the fight, with minimal entomological data available to determine the effectiveness and impact of supposedly integrated control interventions.

Keywords: Dengue, Dengue in Bolivia, Epidemiology of Dengue, Bolivia.

1. ANTECEDENTES

La incidencia de las Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV) también denominadas enfermedades de la pobreza o enfermedades de las poblaciones desatendidas (BANGERT et al., 2017; EHRENBURG et al., 2005), han estado aumentando en el presente siglo; el dengue es la única enfermedad tropical desatendida (ETD) cuya mortalidad aumentó de 1990 a 2019, probablemente debido a la interacción del cambio climático, crecimiento demográfico, nuevas urbanizaciones descontroladas, ampliación de la frontera agrícola (deforestación e incendios forestales); desastres naturales, empobrecimiento de las poblaciones vulnerables, viviendas precarias (sin agua potable por lo que los habitantes almacenan agua en recipientes que se convierten en criaderos domiciliarios), la sincronía del riesgo del dengue y el “efecto niño” y la globalización que está poniendo a los humanos en mayor contacto con artrópodos que pueden transmitir patógenos (MULDERIJ-JANSEN et al., 2022).

Los casos de dengue informados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se han multiplicado por 10 durante los últimos 20 años, de 0,5 millones de casos en 2000 pasaron a 2,4 millones en 2010 y 5,2 millones de casos en 2019. Cerca de 500 millones de personas en las Américas están actualmente en riesgo de contraer esta enfermedad; el número de casos de dengue en las Américas se ha incrementado en las últimas cuatro

décadas, pasando de 1,5 millones de casos acumulados en la década del 80, a 16,2 millones en la década del 2010-2019 (NORMILE, 2013; WHO, 2023).

En Bolivia, en 1932 se inició una campaña de erradicación del *Aedes aegypti* con apoyo de la Fundación Rockefeller por el riesgo de urbanización de la Fiebre Amarilla; en 1948 la OMS/OPS certificó a Bolivia como primer país libre de este vector; empero en 1980 se detectó nuevamente su presencia en el aeropuerto “el Trompillo” de la ciudad de Santa Cruz, seguida de una dispersión del Aedes a siete de los nueve departamentos del país, con el consecuente riesgo de contraer la enfermedad en las áreas receptoras donde existe el vector y sus determinantes de transmisión, propiciando la reemergencia de la endemidad con un comportamiento cíclico estacionario (dos a tres últimos meses del año anterior y tres a cinco primeros meses del nuevo año) (GIANELA et al., 1997; GIANELA et al., 1998; CEPAL, 2009; ROCA, 2009; QUIROGA et al., 2023).

2. MÉTODOS

2.1. DECLARACIÓN DE ÉTICA

Este análisis utilizó fuentes secundarias de datos recopilados con fines de vigilancia y no se requirió aprobación ética. No se llevó a cabo ningún trabajo experimental.

2.2. DISEÑO Y RECOPIACIÓN DE DATOS

Este es un estudio observacional retrospectivo, relata la vigilancia de las infecciones por arbovirus que están a cargo de la Dirección General de Epidemiología, los Laboratorios Nacionales CENETROP (Centro Nacional de Enfermedades Tropicales), el INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud) y los Servicios Departamentales de Salud (SEDES), además de publicaciones encontrados en la red (búsquedas al 30 agosto 2023 en Scielo, Google Scholar y Science Direct., con términos "Dengue en Bolivia, Dengue en países andinos, *Aedes aegypti* en sur América), búsqueda de literatura gris (informes y tesis locales), y la experiencia de los investigadores.

La vigilancia del dengue en Bolivia se basa en la notificación periódica de datos por parte de los establecimientos de salud, en su mayoría pasiva, con una vigilancia activa

limitada en el tiempo durante los brotes. Definimos la fiebre del dengue de acuerdo con la clasificación y el nivel de gravedad del dengue de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2009. (WHO, 2009).

Los datos cuantitativos de prevalencia a nivel nacional (registro de solo casos confirmados) fueron tomados del Sistema Nacional de Información en Salud - Vigilancia Epidemiológica (SNIS-VE), informes de los laboratorios de referencia nacional y también estudios de prevalencia departamentales y escasas publicaciones sobre el tema se registraron para esta revisión.

Los datos cualitativos relacionados con los factores de riesgo y preventivos asociados con las arbovirosis, hemos tratado de agruparlos por categorías: factores de riesgo ambientales, socioculturales, lucha anti vectorial, promoción, prevención y desafíos.

3. RESULTADOS

3.1. EXPANSIÓN DEL DENGUE HACIA ÁREAS TEMPLADAS

La colonización de las zonas templadas por parte de los mosquitos *Aedes* se ha observado en todo el mundo; en nuestro país se evidencia que al pasar los años mayor número de poblaciones de las zonas tropicales y subtropicales que no registraban casos autóctonos ahora lo hacen, presumimos debido a la dispersión del vector favorecida por a la alta movilidad humana, poco acceso al agua potable que obliga a la población a almacenar agua y los niveles de continuo comercio con las ciudades que también se realiza a lo largo de la frontera con países vecinos. En la zona andina no existen los mosquitos, pero la movilidad humana es la variable clave para comprender la relevancia de la presencia de pacientes con "Dengue del viajero" reafirmando su lugar como un importante problema de salud pública nacional (MOLLINEDO et al., 2021a; MOLLINEDO et al., 2021b). Los brotes se notifican todos los años con mayor o menor magnitud; cada vez más en poblaciones intermedias que antes se consideraban libre de la enfermedad; la circulación de los cuatro serotipos ha sido notificada al igual que su co-circulación.

A principios de la década del 2000, los brotes habitualmente se extendían de Santa Cruz a otros departamentos: Tarija (Villa Montes, Yacuiba, Bermejo); Beni (Trinidad), La Paz

(Caranavi, Palos Blancos), volviéndose un circuito de dispersión repetitivo que ahora se ha extendido a otras poblaciones rurales.

3.2. TENDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

A medida que pasan los años el riesgo de contraer la infección por dengue ha aumentado; la tendencia epidemiológica actual es similar a la observada en América, con epidemias que ocurren cada dos a cinco años, con un número creciente de casos observados con cada epidemia. En base a los datos epidemiológicos enviados por país la OPS concluye que el total de casos de Dengue en las Américas se está duplicando cada 10 años, mientras que en Bolivia las dos últimas décadas el número de casos registrados se ha triplicado (Figura 1 y 2).

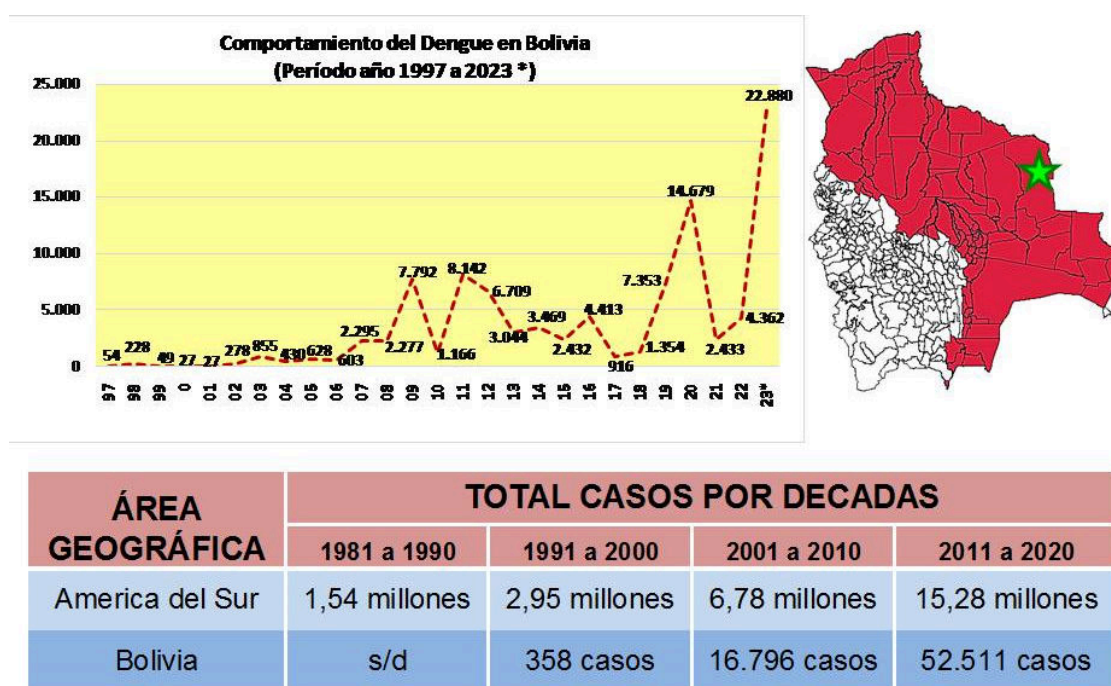


Figura 1. Comportamiento del Dengue por años 1997 al 2023 (hasta semana 32).

Mapa de zona endémica por municipios (en rojo: área de dispersión del *Aedes aegypti*, en verde primer registro de *Aedes albopictus*, Provincia Velasco, departamento de Santa Cruz (ARTEAGA et al., 2023) y número de casos registrados por décadas en la Américas por la OPS comparados con los casos registrados las últimas tres décadas en Bolivia.

El municipio de Santa Cruz siempre ha sido y es el área con mayor incidencia del dengue; habiéndose descrito ya brotes en 1931; una primera epidemia de DENV-1 se registró en 1987/1988, donde la OPS menciona un total de 6.843 casos (CEPAL, 2009; ROCA et al.,

2009), mientras que (GUBLER, 2000), señala 20.000 personas y la Unidad de Epidemiología concluyo que la tasa de ataque fue del 75% que significa un mayor número de casos; estas divergencias (tres cifras para un mismo evento) serán el sello habitual que acompaña hasta la actualidad a los reportes a través del tiempo (CEPAL, 2009; ROCA et al., 2009; GIANELA et al., 1997; GIANELA et al., 1998).

Entre 2008/2009 se desarrollo la primera gran epidemia de dengue registrando 60.252 casos de dengue clásico, 6895 confirmados por laboratorio y 174 casos graves (antiguamente denominados dengue hemorrágico); el brote se concentro en Santa Cruz con el 70% de los casos, causada por el serotipo DEN-1.

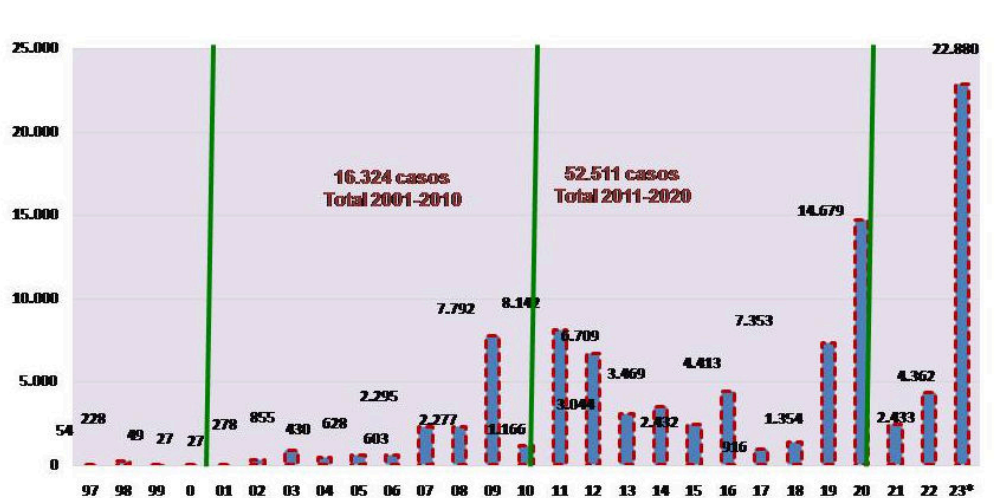


Figura 2. Comportamiento del Dengue en Bolivia, comparación de registros por décadas, con valor triplicado en la década 2011-2020 en relación al 2001-2020.

Registro del brote más importante (año 2023, hasta semana 32). Fuente: modificado de valores obtenidos del SNIS.

Un nuevo serotipo DENV-2 fue registrado en 1997 se extendió a las ciudades anteriormente citadas además de Riberalta y Guayaramerin (departamento del Beni); región del Chapare (departamento de Cochabamba); ciudades de Guanay, Mapiri, Asunta, Teoponte, Coroico y San Buenaventura (departamento de La Paz) y ciudad de Monteagudo y poblaciones del Chaco (departamento de Chuquisaca), convirtiéndose las ciudades y zonas citadas en nuevas áreas endémicas con presencia anual de casos.

En el presente siglo, a partir del año 2003 se registra la presencia de DENV-3 con un mayor deterioro el año 2009 con el reporte de más de 84000 casos y la presencia de casos de Dengue grave; un otro episodio el 2011 registra casos en las mismas ciudades citadas líneas

arriba incluyendo capitales de provincia donde los índices de infestación larvaria/casa oscilan entre 28% al 95%.

Después de este brote mediante un Decreto Supremo se puso en marcha un "Programa de control integral del vector" basado en cuatro actividades: i) Recojo de materiales de desecho ("inservibles"); ii) Eliminación de larvas, mediante el uso de larvicidas en campañas intensas de abatización; iii) Fumigado espacial en el interior y exterior de las viviendas, con equipos volumen ultra bajo (ULV) montado en vehículos (CEPAL, 2009); además de dar un mayor impulso a las actividades de investigación que se realizaban en particular en CENETROP; este brote registro de casos en 54 de 57 poblaciones del departamento, con un registro de 42585 casos sospechosos: 29884 (70,1%) casos urbanos y 12701 (29,9%) casos rurales) con 6629 (15,5%) confirmados; 54% de sexo femenino y 46 del masculino (CENETROP et al., 2006; CENETROP et al., 2007; CENETROP, 2007; CENETROP, 2009 a; CENETROP, 2009b; CENETROP, VAN DER STUYFT, et al., 1998).

En el último brote, en los registros que comprende hasta la semana 32 del año 2023 se registraron 147.314 casos (112.390 DSSA y 24.108 DCSA), de los cuales se confirmaron solo 22.880 casos (15,5%), 707 casos corresponden a dengue grave y hubieron 79 decesos (PAHO, 2023) (Figura 1 y 3).

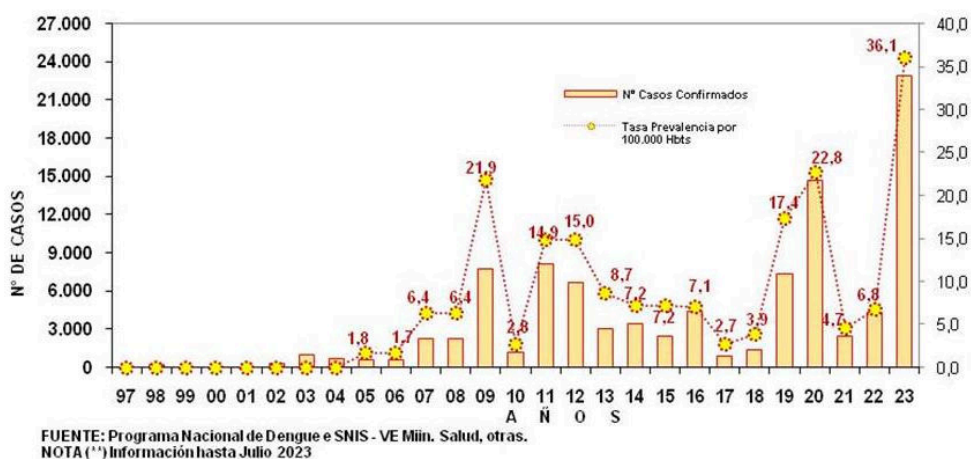


Figura 3. Evolución de casos confirmados de Dengue y Tasa por 100.000 habitantes. Periodo 1997 - 2023

3.3. SE NOTIFICA TODOS LOS CASOS DE DENGUE?

Se ha observado en las Américas la existencia de una "estacionalidad marcada de los brotes de dengue": i) los países del cono sur en el primer semestre; ii) el istmo centro

americano y México el segundo semestre; iii) en la sub región andina los dos a tres últimos meses del año anterior y los tres a cinco meses de año en curso; en la región andina y particularmente en Bolivia el número total de casos del brote es fraccionado en dos años, dando una apariencia no real del número total de casos de un brote (Figura 1 y 2).

Bolivia, durante las últimas décadas ha presentado registro de casos en los tres últimos meses del año precedente y entre los tres a cinco meses del año siguiente, situación que ha permitido que las cifras con total de casos de dengue de un brote siempre este fraccionada entre dos años, tomando como cifra total de casos solamente las del reciente año (Figura 2 y 4).

Las estimaciones del total de infecciones por el virus del dengue se han basado en una supuesta tasa de infección anual; diversos trabajos sobre evidencia del riesgo de dengue y estimaciones de infecciones aparentes e inaparentes han sido publicados, uno de estos trabajos analiza el número de casos diagnosticados de Dengue versus el de infecciones inaparentes y asintomáticos, señalando que los casos sintomáticos registrados representan solo una parte del total de casos (LIU et al., 2023).

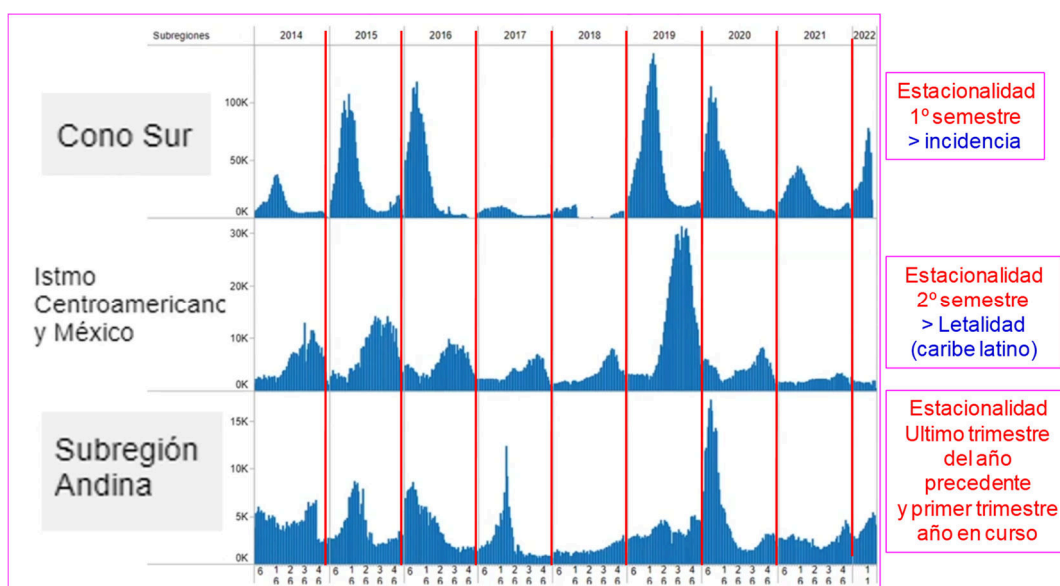


Figura 4. Número de casos reportados de fiebre por Dengue, para las subregiones de las Américas por semana epidemiológica y año.

Fuente: PAHO. 2022.

Es necesario considerar optimizar la información y registro de casos a fin de que las cifras proporcionadas de un mismo evento y lugar, no difieran según el nivel de salud que reporta el evento o la autoridad que los divulga.

3.4. DINÁMICA DE TRANSMISIÓN DEL DENGUE EN UN CLIMA CAMBIANTE

El estudio de la variación en las poblaciones de mosquitos vectores tiene por objeto el mejorar la vigilancia y la prevención del dengue. La casa familiar es el lugar más apropiado para evaluar el riesgo entomológico debido a que son los sitios primarios de la infección humana por DENV; por lo tanto, las estrategias de control de vectores intra-domiciliarios deben ser la prioridad.

Reiteradamente se señala que las características sociales, culturales y económicas de una comunidad (ciudad, población), al igual que la biología del vector y del virus además de la respuesta inmune del ser humano infectado influyen en la incidencia de la enfermedad; a este evento multi-causal también se ha añadido la variabilidad en las condiciones meteorológicas que jugarían un papel importante en el cambio epidemiología del dengue, proporcionando ambientes adecuados para el ciclo de vida del *Aedes aegypti* (LIU et al., 2023). El Niño/Oscilación del Sur (ENOS), es considerado el principal mecanismo modulador de la variabilidad climática global, (temperaturas anómalas positivas y precipitaciones reducidas) que se presentan a intervalos de dos a siete años en dos fases, una cálida (el niño) y una fría (la niña), (LECOLLINET et al., 2022); es necesario incrementar el conocimiento al respecto en nuestro país para contribuir al desarrollo de estrategias adecuadas y oportunas para la mitigación de la enfermedad

3.5. FACTORES QUE APARENTEMENTE ESTÁN CONTRIBUYENDO AL AUMENTO DE NOTIFICACIÓN DE CASOS DE DENGUE

Debemos considerar que existe una mejor tasa de detección de casos a través de mejoras en el diagnóstico; presencia persistente de *Aedes* y continuos factores climáticos y espaciales favorables; aumento de la urbanización y la densidad de población que aumentan las interacciones hombre-vector; cambios epidemiológicos del dengue.

3.6. INMUNIDAD DE LA POBLACIÓN

Las áreas endémicas siguen siendo vulnerables a los brotes a pesar de las estrepitosas campañas de control vectorial en respuesta a brotes; no conocemos los niveles y proporciones de inmunidad colectiva de la población que tuvo contacto con el virus y las prevalencias de anticuerpos neutralizantes para cada serotipo, si bien es conocido que una

baja inmunidad humana condiciona que la población humana sea más sensible a cualquier aumento en la abundancia de vectores y la introducción de nuevas cepas de virus.

3.7. CRECIENTE CONECTIVIDAD CON PAÍSES VECINOS CONDUCE A UNA MAYOR DIVERSIDAD VIRAL

Cada vez más Bolivia incrementa el comercio y el turismo, convirtiéndose en la principal vía de introducción de variantes de DENV de otros países. No contamos con investigaciones específicas al respecto, pero presumimos por ejemplo que la reintroducción de casos malaria por *Plasmodium falciparum* se haya producido por comerciantes brasileros que se introducen en sus embarcaciones por los ríos a territorio nacional para la compra de carne de pescado, Asaí y otras frutas tropicales que son llevados a su país.

Una otra observación es las alertas epidemiológicas de países vecinos, generalmente anteceden a brotes epidémicos que se darán en nuestro país.

3.8. PODEMOS PREDECIR EL DEQUE GRAVE?

Las infecciones por DENV grave se han convertido en una de las principales causas de hospitalización de niños y adultos debido a que se pueden producir síntomas potencialmente mortales, (sangrado, disfunción orgánica y pérdida de plasma), cuando los anticuerpos de inmunoglobulina G1 (IgG1) reactivos al DENV preexistentes promueven la infección de las células inmunitarias; la infección por DENV induce aumentos específicos en la afucosilación de IgG1, y los niveles de IgG1 afucosilada podían predecir la gravedad de la enfermedad del dengue, dicho de otra manera la ausencia de un azúcar (fucosa) que forma parte de la estructura de los anticuerpos anti-dengue, es responsable de las formas graves de la enfermedad (dengue hemorrágico); por lo tanto la detección de anticuerpos anti-dengue sin fucosa en la sangre de los pacientes al momento de su hospitalización representa un indicador diagnóstico robusto para predecir las formas hemorrágicas del dengue. (BOURNAZOS et al., 2021).

La identificación temprana del dengue grave podría ser beneficiosos para que los médicos clínicos tomen oportunamente las medidas pertinentes y disminuir o anular el mayor riesgo de muerte de los casos graves que no se manejan adecuadamente; los factores más importantes para predecir el dengue grave son: la edad, seguido de la educación, la fuga de plasma, las plaquetas y la disnea. Por lo tanto, encontrar biomarcadores que puedan predecir

de manera confiable el desarrollo de dengue grave en individuos sintomáticos es uno de los principales enfoques de los esfuerzos de investigación actuales (YANG et al., 2023).

3.9. QUE DE LA ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN

Muchos años de investigaciones han transcurrido para el desarrollo de la primera vacuna contra el dengue que recientemente se ha autorizado y otras se encuentran en fases avanzadas de desarrollo, sin embargo, ninguna ha logrado una eficacia y seguridad equilibradas para todos los serotipos del dengue (DENG et al., 2020); se han probado cinco tipos de vacunas (vacuna viva atenuada, vacuna inactivada, vacuna de subunidad recombinante, vectorizada viral vacuna y vacuna de ADN); la primera Vacuna CYT-TDV (Dengvaxia) de Sanofi-Pasteur fue la primera en ser aprobada por la FDA (USA) en 2015 y utilizada en más de 20 países. La vacuna tetravalente Takeda (TAK-003) está actualmente en evaluación, con valores de eficacia, seguridad e inmunogenicidad prometedores; paralelamente, el Instituto Butantan ha autorizado una vacuna tetravalente contra el dengue. (Butantan-DV) (ORELLANO et al., 2016; ORELLANO et al., 2023; ESPAÑA et al., 2021).

La revisión sobre la aceptación de la vacuna contra el dengue. y disposición a pagar en 19 estudios realizados en el Américas y Asia, sería aceptada por el 88% de los participantes para su uso o para sus familias, manifestando su disposición a pagar 46,7 dólares por vacunado (media ponderada) (ORELLANO et al., 2023).

4. DISCUSIÓN

La pandemia por la COVID-19 ha puesto en evidencia las vulnerabilidades de los sistemas de salud a nivel mundial, permitiendo develar importantes debilidades estructurales recién visibilizadas en los programas de control que no son lo suficientemente resilientes y no están preparados para choques, pandemias, crisis económicas o efectos del cambio climático, reproduciendo crónicamente solo aparentes avances y éxitos, sin embargo hay nuevos escenarios no considerados por las autoridades: Malaria (nueva epidemiología, malaria sub-microscópica, infecciones asintomáticas, malaria de frontera; ausencia de controles de sensibilidad y resistencia a insecticidas, insuficiente e inadecuada dotación de MTILD); Leishmaniasis (importante sub registro, dispersión a nuevas zonas geográficas,

urbanización de transmisión de Leishmaniasis Visceral en el sur de Bolivia, falta de pruebas diagnósticas y tratamiento en primer nivel); Tuberculosis (sub registro mayor en área rural, información insuficiente y no veraz, no se detectan coinfecciones, no hay reportes de MDR ni casos extra pulmonares); Helmintos Transmitidos por el suelo (40 años de MDA sin evaluación, necesidad de acceso a WASH mejorado).

En la pandemia se consideraba caso confirmado de COVID-19, todo caso sospechoso o probable que presente resultados de laboratorio positivos luego de realizarse las pruebas por rtPCR para SARS CoV-2 (MINISTERIO DE SALUD, 2020); sin embargo como ocurrió en muchos países de ingresos bajos y medianos, amplias zonas del territorio nacional por meses no tuvieron la posibilidad de realizar estos exámenes ni la capacidad local para sistemas de gestión y recopilación de datos longitudinales que muestren una imagen nacional más completa de la salud de la población. En un escenario de circulación crónica de Malaria y Dengue, se introdujo el SARS-CoV-2 con un notable impacto en la salud del año 2020 que se repitió y profundizó el 2021, planteando un desafío adicional que condujo a un alto índice de sub registro (gran brecha entre lo que se estima y lo que se informa), mayor morbilidad y mortalidad de las tres enfermedades concurrentes; (solo 2 laboratorios nacionales dan la certificación del registro oficial de casos); la urgente necesidad del diagnóstico diferencial con sistemas de prueba rápidas, precisas, portátiles, de bajo costo y a gran escala deberían aplicarse en los consultorios de primer nivel de atención, a fin de discriminar los casos que tienen similitud clínica (QUIROGA et al., 2023; MOLLINEDO et al., 2021-c).

Al respecto de las coinfecciones (Sindemias), las coincidencias temporales de dos o más brotes en una región geográfica pueden resultar en coinfecciones que conducen a la superposición de síntomas, diagnósticos erróneos, retraso en las medidas de control e inadecuado manejo de casos que podrían alterar las respuestas inmunológicas a otros agentes infecciosos. La fiebre por dengue, malaria o COVID-19 son difícil de distinguirlas porque comparten características clínicas y de laboratorio. En la zona de tierras bajas de Bolivia nuestro equipo ha detectado que la coinfección entre malaria y dengue no es excepcional; existiendo también reportes de co-circulación simultánea de enfermedades arbovirales las cuales se desarrollaban en personas que habitan una región endémica de helmintiasis transmitidas por el suelo (HTS) con altos porcentajes de desnutrición y anemia (MOLLINEDO et al., 2021a; MOLLINEDO et al., 2021b; QUIROGA et al., 2023).

La implementación de Sistema Único de Salud (SUS), se fundamenta en la Constitución Política del Estado, el Decreto Supremo N° 29601, al definir los modelos de

atención y gestión de la política de Salud Familiar, Comunitaria Intercultural (SAFCI) y el paquete e prestaciones, mediante la Ley N° 475, que en conjunto tienen el objetivo de viabilizar el Sistema Único de Salud en el marco de la política SAFCI, para lograr el acceso universal y gratuito a servicios de salud, con calidad y calidez, garantizando la promoción y prevención. (MINISTERIO DE SALUD, 2009). Al respecto de la promoción de la salud, las centenas de médicos SAFCI, tienen directa relación con la población al visitar continuamente sus domicilios en las periferias de las ciudades y particularmente el área rural, implementando los procesos de promoción, la comunicación de riesgos y la participación comunitaria a nivel individual, comunitario y de población son fundamentales para generar confianza pública y garantizar el cumplimiento de las Intervenciones no farmacéuticas (NPI sigla en ingles), además de la prevención de otras endemias locales y regionales situación que trataremos más ampliamente en una otra publicación (MOLLINEDO et al., 2023).

A corto plazo, necesitamos soluciones mejoradas para la prevención, información confiable y respuesta rápida existiendo la necesidad urgente de una mejor comprensión del rango geográfico de los arbovirus en el territorio boliviano e implementar intervenciones de salud pública efectivas mediante marketing social, TIC e innovación tecnológica que permita procesos de promoción y prevención participativos con la comunidad.

Llama profundamente la atención que tras la importante afectación de la rutina de las actividades de vigilancia y control de los programas de salud, algunos programas nacionales (malaria, dengue, leishmaniasis), reportando normalidad o un mínimo de impacto de la pandemia en contradicción a lo reportado a nivel sur americano y otros países.

Es imprescindible conocer no solo los serotipos, también los genotipos que están circulando debido a que producen cambios de la epidemiología del dengue: Cuando circula DENV-2 los más afectados con DCSA son los niños; con la circulación de DENV-3 los adultos son más afectados con DCSA; cuando circula DENV-1 los adultos mayores son los más afectados con DCSA; por lo que nuestra evaluación no ha terminado al requerir una serie de otra información, entre las cuales citamos:

- Proporción de casos según serotipo en la población afectada
- muertes por edad y región y su relación con endemias regionales
- casos graves por edad relacionados con sero y genotipo
- rol de las comorbilidades generales y endemias nacionales
- rol de la coinfección con endemias locales

Al respecto de Vacunación, alguna autoridad gubernamental ya ha planteado la compra de vacunas contra el dengue, pero existen controversias y preocupación sobre la seguridad de la vacuna en beneficiarios seronegativos; consideramos la necesidad de actualizar la estratificación de riesgo con nuevos criterios y visión multidisciplinaria como un camino posible para evaluar la pertinencia de un programa de vacunación en las áreas con mayor riesgo de transmisión, a ser realizada por los responsables de la toma de decisiones.

5. CONCLUSIONES

Manejar los brotes de dengue en un país donde sus autoridades y su población afirman como andino sin percatarse que más del 60% es área tropical y sub tropical, resultan un desafío cada vez más abrumador; la amplia zona geográfica donde migran la pueblos andinos conducen a urbanizaciones rápidas y no planificadas, con inadecuadas viviendas, sin servicios básicos (agua, alcantarillado, gestión de residuos), a lo que se añade las condiciones climáticas favorables ideales para la propagación de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* (recién registrado en la Provincia Velasco, departamento de Santa Cruz (ARTEAGA et al., 2023) frontera con Mato Grosso do Sul, Brasil, donde se registro *Ae albopictus* en 1998 (DO SANTOS et al., 1998), y la probabilidad de que aumenten la carga por dengue) (Figura 1), un otro importante factor es el incremento de la temperatura que favorece la reproducción de mosquitos y la replicación viral durante todo el año, lo que representa un gran reto. Por otro lado, gran parte de la población cuando enferman de dengue, asumen la automedicación, verificándose en las Farmacias de barrio, terminan su stock de antipiréticos y analgésicos, renovando con urgencia los mismos por varias veces en corto tiempo; estos casos de dengue, no ingresan en los registros oficiales del sistema de información.

Identificamos lagunas en los conocimientos y prácticas relacionados con el control de enfermedades transmitidas por vectores y la lucha anti vectorial, por lo que alentamos a los programas nacionales, SEDES, Municipios, universidades, sociedades científicas puedan abordar estas deficiencias y luchar contra el sub registro sistémico y la carencia de información con base científica regional y nacional, a fin de generar sustento técnico que permita comprender los diferentes factores biológicos, sociales y ambientales que impulsan una nueva dinámica epidémica (temperatura-humedad, clima-espacio identifica ubicaciones potenciales, momento y magnitud de la transmisión) (CAMPBELL et al., 2015).

Se evidencia que el departamento de Santa Cruz es el lugar para la introducción viral desde el exterior, con una posterior propagación hacia los otros departamentos impulsados por múltiples factores, principalmente la movilidad humana; los esfuerzos para el control de la infección doméstica y peri doméstica no han sido oportunos ni efectivos, situación que ha conducido a la expansión y periódica aparición de brotes epidémicos en las ciudades de la zona tropical que se transforman en la principal fuente de DENV; la dinámica social y principalmente comercial sugiere que el DENV también está ingresando a través de ciudades secundarias y pequeñas poblaciones fronterizas y posteriormente se diseminan similar a otras endemias; es necesario estudiar mejor el papel de los factores antropogénicos (migración humana terrestre, epidemiología de regiones fronterizas) en la dinámica de transmisión por *Aedes* de los arbovirus. (LIU et al., 2023; MOLLINEDO et al., 2021b; MOLLINEDO et al., 2021c).

Las vulnerabilidades señaladas enfatizan la necesidad de un enfoque sistemático y preventivo que tenga como objetivo evitar el surgimiento y propagación de brotes; el enfoque más eficaz para este fin es el de mitigar las enfermedades transmitidas por *Aedinos* mediante una gestión continua e integrada de vectores centrada en la participación comunitaria, a fin de limitar los brotes de dengue generando evidencia de la efectividad de métodos de control mediante la creación de equipos técnicos multidisciplinarios comprometidos, desarrollando los avances tecnológicos en diagnóstico, comunicación e informática para realizar vigilancia regional dirigida y la participación activa y prolongada de la comunidad, que mediante investigaciones de campo permitan evaluar y comparar métodos a fin de optimizar la prevención rentable, evitando llegar a las campañas de "minga" y "fumigación" como las únicas y últimas medidas de mitigación. La necesidad de una creciente la concientización de la comunidad es crítica, rol que fue delegado hace quince años a la estrategia SAFCI, que no muestran resultados cualitativos de sus visitas a las familias y comunidades, además de no innovar metodologías de prevención, promoción y control de enfermedades como el marketing social (intervenciones con construcción de relaciones, orientación de las personas sobre la ETD, y segmentación del proceso basada en perspectivas). (MOLLINEDO et al., 2020; ROMAN et al., 2020).

Autoridades sanitarias han registrado más de 147.000 casos de dengue hasta julio del 2023, se trata del brote más importante que ha experimentado el país; la cifra supone un aumento del 524% en comparación con el mismo período en 2022 (4.362), y un incremento notable que ha llegado a una Tasa de 36,1 por 100.000 habitantes, presumiendo la posibilidad que los años siguientes tengan una creciente importancia; los patrones distintivos analizados

nos permite recomendar el que se realicen mayores esfuerzos para promover la construcción de un sistema de salud de próxima generación desbloqueando la participación de profesionales especializados, la investigación e intercambio de datos relevantes sobre vectores y enfermedades arbovirales a fin de desarrollar investigaciones y medidas para el control del dengue, implementando intervenciones innovadoras de salud pública para el control de las epidemias nacionales por ETV, partiendo de la difusión rápida y abierta de datos nacionales reales y una nueva hoja de ruta para las ETD 2024-2030 que integre el enfoque de cambio de comportamiento.

6. REFERENCIAS

ABBOTT, P. A.; BARBOSA, S. F. F. Usando Tecnologia da Informação e Mobilização Social para Combater Doenças. Brasil. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 1, p. 3-5, 2015.

ARTEAGA, S.; IBARAQUI, F. **Primer registro de *Aedes albopictus* en comunidades: Uruguayito, Santa Rosa, San Ignacio de Velasco y El Portón, provincia Velasco del departamento de Santa Cruz.** Carrera de Ciencias Ambientales de la Facultad de Ciencias Agrícolas - Universidad Gabriel René Moreno, 2023.

BANGERT, M.; MOLYNEUX, D.H.; LINDSAY, S.W.; FITZPATRICK, C.; ENGELS, D. The cross-cutting contribution of the end of neglected tropical diseases to the sustainable development goals. **Infect Dis Poverty**, v. 6, p. e73, 2017.

BHATT, S.; GETHING, P.; BRADY O.; et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.

BOLIVIA. Ministerio de Salud Y Deportes. **Documento Técnico-estratégico, Versión Didáctica.** Publicación 171, La Paz - Bolivia, 2009.

BOLIVIA. Ministerio de Salud. **Guía para el manejo del COVID -19**, La Paz – Bolivia, 2020.

BOURNAZOS, S.; VO, H.T.M.; DUONG, V.; AUERSWALD, H.; LY, S.; SAKUNTABHAI, A.; DUSSART, P.; et al. Antibody fucosylation predicts disease severity in secondary dengue infection, **Science**, v. 372, n. 6546, p. 1102–1105, 2021.

CAMPBELL, K.M.; HALDEMAN, K.; LEHNIG, C.; MUNAYCO, C.V.; HALSEY, E.S.; LAGUNA-TORRES, V.A.; et al. Weather Regulates Location, Timing, and Intensity of Dengue Virus Transmission between Humans and Mosquitoes. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 7, p. e0003957, 2015.

CÁRDENAS, L.; DAZA, E.; GONZALES, C.R.; ROJAS, J.F.; PONCE, F. Dengue en Bolivia, epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. **Arch. Boliv. Med**, v. 26, n. 94, p. 70-85, 2016.

CENETROP. **Infestación de los cementerios de Santa Cruz por vectores del dengue.** Informe sobre la encuesta del 22 de noviembre al 12 de diciembre 2006), 2007.

CENETROP. **Informe de la misión en Camiri, Departamento de Santa Cruz.** Del 25 al 29 de enero de 2007, 2007.

CENETROP. **Informe de la pre-encuesta realizada en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra.** Aspecto Entomológico (proyecto epidengue). Del 2 al 5 de octubre de 2006, 2006.

CENETROP. **Vigilancia entomológica con el método LIRAA en los distritos 5-8.** Informe final de encuestas del 16 de febrero al 15 de mayo, 2009a

CENETROP. **Vigilancia entomológica de 12 distritos municipales del área urbana.** Informe de encuestas del 18 al 22 de mayo de 2009, 2009b.

CEPAL. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. **Informe: Evaluación de la epidemia de dengue en el Estado Plurinacional de Bolivia en 2009**, Santiago de Chile: Naciones Unidas, 2010.

CHILIMO, W.; NGULUBE, P. Role of Information and Communication Technologies in Sustainable Livelihoods in Selected Rural Areas of Tanzania. **African Journal of Library, Archives and Information Science**, v. 21, n. 2, p. 153-166, 2011.

DENG, S.Q.; YANG, X.; WEI, Y.; CHEN, J.T.; WANG, X.J.; PENG, H.J. A review on dengue vaccine development. **Vaccines**, v. 28, n. 1, p. e63, 2020.

EHRENBERG, J.P.; AULT, S.K. Neglected diseases of neglected populations: Thinking to reshape the determinants of health in Latin America and the Caribbean. **BMC Public Health**, v. 5, p. e119, 2005.

ESPAÑA, G.; LEIDNER, A.J.; WATERMAN, S.H.; PERKINS, T.A. Cost-effectiveness of dengue vaccination in Puerto Rico. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 15, n. 7, p. e0009606, 2021.

FERREIRA, H.S.; NÓBREGA, R.S.; SILVA, P.V.; FARIAS, J.P.; AMORIM, J.H.; MOREIRA, E.B.; et al. Impacts of El Niño Southern Oscillation on the dengue transmission dynamics in the Metropolitan Region of Recife, Brazil. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**, v. 55, p. e0671, 2021.

GIANELA, A.; PIRARD, M.; HOLZMAN, A.; BOELAERT, M.; FERNÁNDEZ-ORTIZ, F.; PEREDO, C.; et al. Brote epidémico de dengue virus 2, genotipo Jamaica, en Bolivia. **Salud pública de México**, v. 40, n. 6, p. 469-473, 1998.

GIANELLA, A.; HOLZMAN, A.; PEREDO, C.; PIRARD, M.; LORA, J.; PELEGRINO, J.L.; et al Dengue en Santa Cruz de la Sierra-Bolivia. **Bol. cient. CENETROP**, v. 16, n. 1, p. 6-10, 1997.

GUBLER, D.J. **Dengue/Dengue hemorrhagic fever in the Americas: Prospects for the year 2000.** In: HALSTEAD, S.B.; GOMEZ-DANTES, H. Dengue. A Worldwide problem, a common strategy. Mexico DF: Ministry of Health, Mexico. Rockefeller Foundation, 1992:19

HE, H.; LLOYD, H.L. The impact of Covid-19 pandemic on corporate social responsibility and marketing philosophy. **Journal of Business Research**, v. 116, p. 176–182, 2020.

LECOLLINET, S.; FONTENILLE, D.; PAGÈS, N.; FAILLOUX, A.B. **Le moustique - ennemi public n°1.** França: Editions Quae, 2022

LIU, Y.; WANG, X.; TANG, S.; CHEKE, R.A. The relative importance of key meteorological factors affecting numbers of mosquito vectors of dengue fever. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 17, n. 4, p. e0011247, 2023.

MOLLINEDO, J. S.; MOLLINEDO, R. E.; MOLLINEDO, P. E.; MOLLINEDO, Z. A. **Coinfección Malaria - COVID-19, una combinación riesgosa en la Amazonía Boliviana.** In: CARVALHO, C.M.; OLIVEIRA, J.; MENEGUETTI, D.U.O.; CAMARGO, L.M.A. *Atualidades em Medicina Tropical na América do Sul: Microbiologia.* Stricto Sensu Editora, Rio Branco – AC, 2021.

MOLLINEDO, P.E.; MOLLINEDO, P.S.; MOLLINEDO, Z.A.; MOLLINEDO, J.S. **Marketing Social y TICs frente al COVID-19. Bolivia.** Video 4.A. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=IjCt6w2VP0k&t=32s>>. Acesso em: 11/12/2023.

MOLLINEDO, P.J.S.; MOLLINEDO, Z.A.; GIRONDA, W.J.; MOLLINEDO, R.E. Dengue del viajero: enfermedades tropicales fuera de los trópicos en Bolivia. **Rev Cient Cienc Med**, v. 24, n. 2, p. 8-12, 2021.

MOLLINEDO, S.; MOLLINEDO, R.; MOLLINEDO, P.E.; MOLLINEDO, Z.A. **Dengue en Bolivia II. Prevención, Control y participación social.** En prensa, 2023.

MOLLINEDO, S.; SILVETI, R.; MOLLINEDO, P.E.; MOLLINEDO, R.E.; MOLLINEDO, P.S.; MOLLINEDO, Z.A. Co-infection Dengue - Malaria - COVID-19 Impact on the health of Amerindian peoples of the amazon in Bolivia. **Laboratoriet**, v. 4, p. 7-8, 2021.

MULDERIJ-JANSEN, V.; PUNDIR, P.; GRILLET, M.E.; LAKIANG, T.; GERSTENBLUTH, I.; DUIT, A.; et al. Effectiveness of *Aedes*-borne infectious disease control in Latin America and the Caribbean region: A scoping review. **PLoS ONE**, v. 17, n. 11, p. e0277038, 2022.

NORMILE, D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. **Science**, v. 342, n. 6157, p. e415, 2013.

ORELLANO, P.; REYNOSO, J.; SALOMON, O.D.; VEZZANI, D. Dengue vaccine acceptance and willingness to pay: a systematic review and meta-analysis. **Public Health**, v. 224, p. 74–81, 2023.

ORELLANO, P.; SALOMON, O.D.; Las Vacunas Contra El Dengue ¿Una Realidad Para La Argentina? **Medicina**, v. 76, p. 1-5, 2016.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Indicadores Dengue.** Disponível em: <<https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-subnacional/536-bol-dengue-casos-es.html>>. Acesso em: 11/12/2023.

PEREDO, C.; GARRON, T.; PELEGRINO, J.L.; HARRIS, E.; GIANELLA, A. Detection and identification of dengue-2 virus from santa cruz-bolivia by a single tube RT-PCR method. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 41, n. 3, p. 207-208, 1999.

QUIROGA, M.S.; PACHECO, H.; RÍOS, P. **Los conflictos por salud, la salud de los conflictos.** Fundación UNIR - Cooperación Sueca, 2023.

ROCA, Y.; ÁVILA, C.; GALARZA, E.; PACHURI, J.; VARGAS, J.; WALTER, A.; HERVE, J.P. Características de las epidemias de dengue en la ciudad de Santa Cruz (2003-2007). **Rev. de Enfermedades Infecciosas y Tropicales**, v. 1, n. 1, p. 6-11, 2009.

ROMAN, S.; CHUMACERO, M.; BALBOA, S.; MAMANI, P. **Informe De Evaluación Final Del Proyecto:** “Acompañamiento en la implementación de la política de Salud Familiar Comunitaria Intercultural (SAFCI) en el municipio de Riberalta-BOLIVIA” (1/01/2018 – 31/12/2019), 2020.

SANTOS, S.O.; NASCIMENTO, J.C. Primeiro registro da presença do *Aedes* (*Stegomyia*) albopictus (Skuse) em Mato Grosso do Sul, Brasil. Notas e Informações. **Rev. Saúde Pública**, v. 32, n. 5, p. 487–487, 1998.

VAN DER STUYFT, P.; GIANELLA, A.; PIRARD, M.; HOLZMAN, A.; PEREDO, C.; BOELAER, M. Short communication: dengue serotype 2 subtype III ('Jamaica') epidemic in Santa Cruz, Bolivia. **Trop Med Int Health**, v. 3, n. 11, p. 857-858, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dengue and Severe Dengue**. Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Acesso em: 11/12/2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dengue**. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/dengue/en/>>. Acesso em: 11/12/2023.

YANG, J.; MOSABBIR, A.A.; RAHEEM, E.; HU, W.; HOSSAIN, M.S. Demographic characteristics, clinical symptoms, biochemical markers and probability of occurrence of severe dengue: A multicenter hospital-based study in Bangladesh. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 17, n. 3, p. e0011161, 2023.

ORGANIZADORES

Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti



Possui graduação em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná - CEULJI/ULBRA (2007), Especialista em Didática e Metodologia do Ensino Superior, Mestrado em Genética e Toxicologia Aplicada pela Universidade Luterana do Brasil - ULBRA (2011) e Doutorado em Biologia Experimental pela Universidade Federal de Rondônia – UNIR (2015). É docente da Universidade Federal do Acre (UFAC) e professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental (MECS) e do Programa de Pós-Graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para Amazônia (PPGCITA), o qual foi coordenador de 2021 a 2023. É coordenador do Laboratório de Medicina Tropical (LabMedt) da Ufac, onde desenvolve pesquisas principalmente na área da Relação Parasito-Hospedeiro.

Jader de Oliveira



Graduado em Ciências Biológicas (Bacharelado e Licenciatura Plena) pela Universidade de Araraquara UNIARA, possui o título de Mestre em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2015). Doutor em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2019). Apresenta experiência em taxonomia de grupos de Reduviidae (ênfase em Triatominae), curadoria de coleções entomológicas, levantamento (metodologias de coleta e processamento de amostras) e inventariamento da entomofauna e sistemática e evolução de Triatominae.

Kaio Cesar Chaboli Alevi



Graduado em Ciências Biológicas (Bacharelado e Licenciatura), Mestre em Biologia Animal e Doutor em Biociências pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (IBILCE/UNESP). Realizou Pós-Doutorado (PD) na área de Parasitologia (Entomologia Médica) (IBILCE/UNESP) e, atualmente, realiza um segundo PD na área de Epidemiologia (FCFAR/UNESP). Professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Zoologia) do IBB/UNESP e do Programa de Pós-Graduação em Entomologia em Saúde Pública da FSP/USP. Apresenta experiência em Taxonomia, Sistemática, Genética e Evolução de Triatominae.

Luís Marcelo Aranha Camargo



Possui graduação em Medicina - ABC Fundação (1985), Residência Médica pela Universidade Federal de São Paulo (1987), Mestrado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (1993) e Doutorado em Ciências (Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro) pela Universidade de São Paulo (1999). É Docente da Universidade de São Paulo e do Centro Universitário São Lucas, Vice-Coordenador do INCT-EPIAmO/CNPq e responsável pelo Instituto de Ciências Biomédicas 5 da Universidade de São Paulo (ICB-5-USP), localizado no município de Monte Negro, Rondônia. Trabalha a mais de 25 anos com doenças negligenciadas da amazonia e atenção básica a saúde em comunidades isoladas.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Amazônia: 64, 66, 67, 69, 71, 73, 75, 88, 93, 185 e 193.

Ambiente, 54, 55, 59, 60, 69, 74, 75, 134, 140, 145, 157, 161, 176, 193, 194, 195, 202, 203, 231, 233, 236, 240, 243, 244, 246, 248, 252, 262, 268, 269, 270, 275, 291 e 294.

Arboviroses: 147, 262, 263, 267, 270, 272, 275, 277 e 278.

B

Bactérias Gram-negativas: 162, 211, 214, 217, 219, 221, 222 e 224.

Biomphalaria: 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 e 60.

Bolivia: 301, 302, 303, 305, 308, 310 e 312.

C

Candidíase: 228, 229, 230, 231 e 238.

Criptococose: 191, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 203, 205, 228 e 240.

Crithidia deanei: 118, 119, 120 e 121.

D

Dengue: 64, 65, 67, 68, 69, 75, 85, 88, 89, 90, 91, 121, 262, 263, 264, 265, 269, 271, 272, 273, 275, 276, 277, 301, 302, 303, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314 e 315.

Dengue en Bolivia: 301, 303 e 306.

Diagnóstico Laboratorial: 102, 104, 110 e 263.

Doença de Chagas: 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 42, 44, 45, 46, 64, 67, 69, 70, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 e 184.

Doença Negligenciada: 32, 38, 64, 69, 72, 73, 75 e 184.

Doenças Tropicais: 34, 64, 65, 66, 67, 68, 74, 75, 82, 83, 84, 85, 86, 94, 106, 114 e 175.

Doenças Virais: 134.

E

Emergentes: 66, 82, 83, 84, 85, 94, 138, 142, 145, 148, 221 e 224.

Epidemiologia: 66, 82, 83, 84, 112, 114, 175, 197, 211, 217, 219, 220, 311 e 315.

Epidemiología del Dengue: 301, 309 e 313.

Epidemiologia Espacial: 175.

Escorpiões: 242, 243, 244, 245, 249, 250, 252, 253, 254, 256 e 257.

Esquistossomose Mansonii: 52 e 59.

F

Fronteira: 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296 e 297.

H

Herpertomonas Roitmani: 118, 119 e 129.

Hospedeiro: 33, 38, 40, 43, 52, 53, 55, 87, 107, 109, 134, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 154, 155, 170, 172, 193, 195, 196, 213, 231, 236, 237 e 238.

Human macrophages: 118, 121, 123, 124, 125, 126, 127 e 128.

I

Infecção do Trato Urinário: 211 e 219.

Infecções Fúngicas: 200, 228 e 229.

Infecções Pneumocócicas: 154.

L

Leishmaniose Visceral: 72, 92, 285, 286, 288, 289, 290, 291 e 297.

M

Medicamentos: 32, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 45, 46, 47, 70, 73, 82, 84, 92, 93, 94, 112, 156, 159, 201, 220, 231, 234, 245 e 277.

Meningite Fúngica: 191.

Meningite por Listeria: 154.

Modelagem de Distribuição de Espécies: 175.

Monoxenous Trypanosomatids: 118, 119, 120, 121, 124, 126, 127, 128 e 129.

Neisseria Meningitidis: 154, 156, 158, 159 e 162.

Nitric Ixide: 118, 123, 124, 126 e 127.

P

Pandemia: 92, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 262, 263, 264, 275, 276, 277, 301, 311, 312 e 313.

Paracoccidioidomicose: 198, 228 e 233.

Pombo, 191, 202 e 203.

R

Reemergentes: 66, 82, 83, 84, 85, 94, 142 e 148.

Repelentes Naturais: 242.

Reservatórios de Doenças de Chagas: 11.

Resistência Antimicrobiana; 211 e 214.

Revisão Sistemática: 11, 211, 214 e 217.

S

Saúde Única: 11.

T

Tityus serrulatus: 242, 243, 245, 254 e 255.

Trypanosoma cruzi: 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 32, 33, 43, 69, 102, 103, 104 e 112.

V

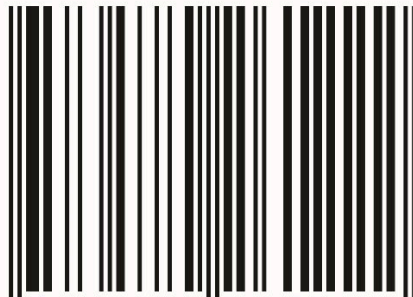
Vigilância: 52, 71, 84, 85, 87, 88, 90, 138, 142, 145, 148, 171, 177, 180, 204, 212, 219, 221, 224, 262, 263, 272, 274, 276, 277, 278, 285, 287, 292, 293, 294, 295 e 297.

Vigilância em Saúde: 52, 71, 138 e 272.

Vírus: 65, 67, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 156, 167, 195, 200, 263, 265, 266, 268, 269, 270 e 272.

ISBN: 978-65-80261-22-2

BR



9 786580 261222

DOI: 10.35170/ss.ed.9786580261222