

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Parasitologia

Alternativas para o diagnóstico da esquistossomose mansoni em áreas de baixa e alta endemicidade no município de Januária, Minas Gerais

RONEY ELIAS DA SILVA

Belo Horizonte – MG

2020

Roney Elias da Silva

Alternativas para o diagnóstico da esquistossomose mansoni em áreas de baixa e alta endemicidade no município de Januária, Minas Gerais

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof. Stefan Michael Geiger

Belo Horizonte – MG

2020

COLABORADORES

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG

Departamento de Parasitologia

Professora Dra. Deborah Aparecida Negrão-Corrêa

Dra. Fernanda do Carmo Magalhães

Dr. João Paulo dos Santos

Professora Dra. Mariângela Carneiro

Professor Dr. Ricardo Toshio Fujiwara

IRR /FIOCRUZ

Dr. Cristiano Lara Massara

Dr. Paulo Marcos Zech Coelho

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE – PREFEITURA MUNICIPAL DE JANUÁRIA, MG

Adailton Viana Bitencourt

SUPORTE FINANCEIRO

Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa - CNPq

Organização Mundial de Saúde - OMS (Programa TDR - Small Grants Scheme
A-869/2015)

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

Meus sinceros agradecimentos ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, ao Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, a todos os professores (as), funcionários (as) e demais servidores (as) técnicos administrativos.

“Viver é muito perigoso, mesmo.”

ROSA, JOÃO GUIMARÃES

Grande Sertão: Veredas

19 ed RJ, Nova Fronteira, 2001

QUARENTENA DA COVID-19 (NOVEMBRO, 2020)

DICATÓRIA

In Memoriam aos meus pais e aos Professores:

MARIA APARECIDA DA SILVA & SEBASTIÃO ALVES DA SILVA

AO PROFESSOR Dr. HÉLIO MARTINS DE ARAÚJO COSTA

AO PROFESSOR Dr. LEOGÊNES HORÁCIO PEREIRA

AO MEU IRMÃO, ROBERT COSME DA SILVA

AO MEU COMPANHEIRO, AMIGO, PARCEIRO, COZINHEIRO,
PESCADOR E FIOTE, AMAURECI DOS SANTOS (PINGO)

“tudo tem seu tempo”

ECLESIÁSTES 3:1-8

1 Tudo tem seu tempo. Há um momento
oportuno para cada coisa debaixo do céu:

2 tempo de plantar e tempo de arrancar o
que se plantou;

3 tempo de matar e tempo de curar;
tempo de destruir e tempo de construir;

4 tempo de chorar e tempo de rir;
tempo de lamentar e tempo de dançar;

5 tempo de espalhar pedras e tempo de
as ajuntar;

**tempo de abraçar e tempo de afastar
dos abraços;**

6 tempo de procurar e tempo de perder;
tempo de guardar e tempo de jogar fora;

7 tempo de rasgar e tempo de costurar;
tempo de calar e tempo de falar;

8 tempo do amor e tempo do ódio;
tempo da guerra e tempo da paz.

Bíblia Sagrada

Tradução da CNBB/edições CNBB/

p 795, Editora Canção Nova 7ª Ed, 2008

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a DEUS! Em seguida, ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, pela excelência, e também por aceitar e acreditar nessa proposta. Às secretárias Sibebe Abreu (pela positividade e FÉ) e muito especialmente a Sumara Aparecida que, me acolheu de braços abertos na retomada desse doutorado, além de toda atenção, competência e dedicação.

Ao Professor Dr. Ricardo Tohio Fujiwara que me entrevistou juntamente com a secretária Sumara e me indicaram o Laboratório de Helmintoses Intestinais do Prof. Dr. Stefan Michael Geiger.

Agradeço também a todos os participantes das localidades de Gameleira, Bom Jantar e Barra do Pindaíbal de Januária, MG, pelo acolhimento e participação efetiva nesta pesquisa.

A agente comunitária de saúde de Gameleira e Bom Jantar, Alessandra Macedo e toda a família, aos técnicos de laboratório Almir Lopes, Lenildo Freitas e muito especialmente ao Adailton Viana, coordenador das endemias em Januária.

Ao Professor Stefan, e a toda a família, Marina, Luize, Laura e Lucas; agradeço pela convivência, apoio, confiança e paciência, além dos preciosos ensinamentos.

A minha amiga Professora Dra. Luciene Barbosa (UFS, pelo incentivo de retorno à UFMG) e ao Professor Dr. Fernando Schemelzer M. Bezerra (UFC) pelo enorme incentivo e amizade.

Ao ex-aluno e Biólogo, Sandro de Almeida, que durante o meu mestrado tornou-se meu grande amigo-irmão e após quase 30 anos permanece construindo novos caminhos ao meu lado. E, ao meu novo amigo, agora fruto de uma construção durante esse doutorado, Dr. João Paulo dos Santos, nutricionista e epidemiologista do município de Jaboticatubas, MG. João, se você não foi o coorientador de direito foi com certeza o coorientador de fato. Muito obrigado cara!

Ao amigo primo-irmão Dizinho, Dr. Sady Antônio dos Santos Filho, sua esposa e prima Rosana, Pedro, Paulo e toda família que sempre nos acolheu em momentos bons e especialmente nos difíceis, dando sempre apoio e esperança de dias cada vez melhores.

A amiga, comadre, Prof. Dra. Rosilene Siray Bicalho (COLTEC/UFMG), por todo acolhimento e sugestões técnicas e científicas.

Agradeço a todos do Laboratório de Helmintos Intestinais (LHI), Andressa, Dayane Costa, (não só pelos testes ELISA mas, também pela paciência e por não me tratar apenas como um idoso, kkkkkkk), ao Diogo Tavares, o menino tecnológico, o mais prestativo que, além dos mapas e geoprocessamento, também nos trouxe a elegante Joice. Ao Paulo Ricardo por tentar organizar o LHI, kkkkkkkkkkk), a Karine (pela juventude e futuro na ciência), a Vanessa Normândio (pela dedicação, paciência e por nos trazer o Saulo, e o Wilson também), a Valéria pelos chocolates e guloseimas, a Warllem Junio Oliveira, por ter sido o precursor das pesquisas em Brejo do Amparo, Januária, MG, e por nos trazer também a Maíra Hendrix.

Agradeço muito especialmente aos amigos, professores e colegas do departamento de Parasitologia.

Á Prof. Dra. Daniella Castanheira (Coordenadora do PPGP), ao Prof. Dr. Hudson Pinto (Vice coordenador do PPGPAR).

Aos Professores, doutores e amigos: Élide Rabelo, Érica Martins, Héliida Andrade, David Soeiro, Deborah Aparecida, Marcos Horácio, Mariângela Carneiro, Maurício Santa'anna e Ricardo Wagner. Vocês não me passaram apenas conhecimentos científicos, mas sobretudo, conhecimentos humanitários, de respeito, amor ao próximo, de fé e de luta contra todas as formas de injustiças sejam elas sociais, educacionais, intelectuais ou outras. Muito obrigado, sinto-me orgulhoso de ter sido aluno de vocês.

Aos amigos José Carlos Reis dos Santos, sempre muito solícito e de pronto atendimento, ao Dr. João Carlos França Silva, pela enorme alegria, pelas belas risadas e companheirismo.

Ao Sô Neri, pelos bons ouvidos e palavras francas, pelos deliciosos salgadinhos e o inesquecível cafezinho que, nos dias difíceis nos permitiu sacudir a poeira e continuar a caminhada.

A Dra. Fernanda Magalhães pelo socorro estatístico e epidemiológico, sempre disposta e muito delicada ao nos mostrar erros tão simples para ela e tão complexos para os meros mortais. A Dra. Elis de Paula (parabéns pelo Prêmio Tese 2020) e por ter me permitido auxiliar nas apresentações. A Dra. Denise Silva Nogueira, pela simpatia e disposição; a Dra. Daniela Nunes, pelo riso frouxo e lágrimas tão honestas. A ex-aluna Dra. Maíra Araújo Azevedo que, superou e muito o mestre. Muito obrigado a todas vocês pela harmoniosa convivência, pelo carinho e atenção.

A turma do Piru, mestrado de 2016, Celi Medeiros, Danimar Danilia, Diogo Tavares, Guilherme Silva e Ana Carolina (Carol), que nos recebeu, a mim e ao Asmat Ullah, tão bem no curso de atividade de campo 2017 em São Joaquim, Januária, MG.

Aos estagiários do LHI, Thais Magalhães (Bióloga, Pitágoras) e ao jovem Bruno Assengo (COLTEC/UFMG), pela paciência no aprendizado e na troca de conhecimentos.

Aos amigos de mestrado, Moacir Paranhos e Virgínia Vilhena pela tão longa e frutífera amizade.

Aos colegas do atual doutorado, Rodolfo Cezar, Selma Costa, e ao casal vinte Angelita e Ulisses, pela alegria e convivência diária nos corredores do ICB e nas redes sociais.

A minha professora primária, aquela que me ensinou as primeiras letras, Regina Bilu Figueiredo. E a Professora Maria de Jesus Leão e a toda família de São Gonçalo do Rio Preto, MG. Me desculpem pela ausência e muito obrigado pelas letras e pelas orações!

Aos meus familiares, sobrinhos, André, Laura (Rita), Bruno, Davi (Nádia) aos meus netos, Thomas Felipe, Ariel, Davi Lucas, minhas primas (Marise, Nelma, Valéria, Sandra, Christiane). Ao fiote Carlos Branco e Christiane. Ao Pedro Arthur, jovem TI, que me socorreu em muitos momentos tecnológicos e também emocionais. Vocês não só me suportaram nesses últimos anos, mas também me apoiaram e participaram efetivamente dessa conquista.

Aos meus amigos e pescadores da Ilha do Mangabal, Felixlândia, MG, especialmente ao Sr. Geraldo, Marquinhos, Ailton e Lúcia, Sr. Zezé Rodolfo e Digão.

Enfim, a todos aqueles que suportaram, compartilharam e conviveram comigo nesses últimos anos. Muito obrigado, e que DEUS NOS ABENÇOE E ILUMINE SEMPRE E SEMPRE, AMÉM!

RESUMO

A esquistossomose é uma doença crônica que acomete aproximadamente 200 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, a esquistossomose mansoni ainda é considerada um problema de saúde pública, com estimativas de 1,5 milhões de indivíduos infectados e 25 milhões de pessoas morando em áreas endêmicas. Porém, a implementação do Programa Especial de Controle da Esquistossomose no Brasil (PECE) a partir de 1975 e nos anos 80 o Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) mudou o perfil da esquistossomose ao longo dos anos, no sentido de que áreas de média e alta endemicidade diminuíram e áreas de baixa endemicidade aumentaram (AMARAL, et al 2006; ENK et al., 2008; KATZ, 2018). Como consequência das medidas de controle, a carga parasitária foi reduzida, o que dificulta a pronta detecção de indivíduos infectados por métodos parasitológicos tradicionais. Para esquistossomose e geohelmintoses, o método de escolha para o diagnóstico é o método de Kato-Katz, conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Porém, em áreas de baixa endemicidade e/ou baixa carga parasitária para esquistossomose, este método tem demonstrado uma baixa sensibilidade e acurácia insuficiente para um diagnóstico preciso, o que justifica a busca e aplicação de métodos complementares. O objetivo do presente trabalho foi comparar o desempenho entre testes parasitológicos e imunológicos. A partir da determinação do percentual de positividade da esquistossomose em três localidades rurais, no município de Januária, Minas Gerais. Utilizou-se o teste parasitológico de Kato-Katz, um teste imunocromatográfico para detecção de antígeno circulante na urina (POC-CCA) e dois testes sorológicos (ELISA), utilizando o Kit ELISA anti-*Schistosoma* IgM[®] e IgG[®] - Euroimmun[®] IgM[®] anti-verme adulto (SWAP) e IgG[®] anti-ovo de *Schistosoma mansoni* (SEA). No distrito de Tejuco, as coletas foram realizadas nas localidades de Gameleira (GAM) e Bom Jantar (BJ), áreas de baixa endemicidade (1,5% de prevalência). E no distrito de São Joaquim as coletas foram realizadas na localidade de Barra do Pindaíbal, alta endemicidade (24,7 % de prevalência). Foram coletadas, em todas as localidades, uma amostra fecal. Duas lâminas para cada amostra de fezes, foram confeccionadas utilizando-se o método de Kato-Katz. Foram examinadas 264 amostras de fezes na área de baixa endemicidade e 89 amostras em Barra do Pindaíbal (alta endemicidade). O teste rápido na urina, foi realizado em 224 moradores na área de baixa endemicidade e em 84 na área de alta endemicidade, utilizando a primeira urina da manhã. O teste foi classificado como não reagente e reagente (Traço; +1; +2; +3). A resposta humoral específica ao antígeno de verme adulto (SWAP) e de ovos (SEA) pela técnica de ELISA

comercial foi avaliada pela obtenção de 5-10 ml de sangue periférico coletados de 133 indivíduos de Bom Jantar e Gameleira (baixa endemicidade) e de 82 da localidade de Pindaibal (alta endemicidade).

A faixa etária dos participantes nas três localidades foi de 6 a 70 anos. Na localidade de baixa endemicidade foi determinada uma positividade de 1,5% para *S. mansoni* no Kato-Katz. 50,9% no POC-CCA considerando traço como positivo, cerca de 34 vezes maior que no Kato-Katz. Na localidade de baixa endemicidade o teste ELISA identificou IgM[®] anti-verme adulto (SWAP) reativo em 32,3% (43/133). Enquanto que, a IgG[®] anti-ovo (SEA) reativo foi de 18,1 % (24/133). Na localidade de alta endemicidade, a positividade pela técnica de Kato-Katz foi de 24,7% (22/89). No POC-CCA resultou uma positividade de 55,9 % (47/84) cerca de 2,3 vezes maior que o Kato-Katz. A sorologia para IgM[®] foi reativa em 65,8% (54/82) e para IgG[®] em 68,3% (56/82).

Foram aplicados testes de concordância e associação (índice Kappa). Mas, os índices Kappa foram muito baixos, indicando quase que ausência de concordância entre os testes diagnósticos. Teste de correlação (SPEARMAN) entre carga parasitária e reatividade nos testes ELISA, idade e carga parasitária (OPG) foram analisados. Somente para carga parasitária (OPG) e reatividade de IgG (anti-SEA) resultou uma correlação estatisticamente significativa com $r=0,75$ e $p<0,0008$, na área de alta endemicidade.

Palavras chave: Esquistossomose, *Schistosoma mansoni*, métodos diagnósticos, áreas de baixa e alta endemicidade, Januária, Minas Gerais

ABSTRACT

Schistosomiasis is a chronic disease that affects approximately 200 million people worldwide. In Brazil, Manson's schistosomiasis is still considered a public health problem. There are approximately 1.5 million infected individuals and 25 million people living in endemic areas. However, the implementation of the Schistosomiasis Control Program in Brazil (PCE) has changed the profile of schistosomiasis over the years, in the sense that areas of medium and high endemicity decreased and low endemicity areas have increased. As a consequence of control measures, the parasitic load within an endemic population has been reduced, which turns it difficult to promptly detect individuals infected by traditional parasitological methods for schistosomiasis and geohelminths. The Kato-Katz technique is the method of choice for diagnosis as recommended by the World Health Organization (WHO). However, in areas of low endemicity and/or low parasitic load, this method demonstrated a low sensitivity and without sufficient accuracy for diagnosis, which requires the application of complementary methods. The objective of this work was to compare the performance and determine the percentage of positivity of schistosomiasis in three rural localities, in the municipality of Januária, Minas Gerais, by parasitological and immunological tests. We used the Kato-Katz, method as parasitological test, an immunochromatographic test to detect circulating antigen in urine (POC-CCA) and two serological tests were used commercial Kit ELISA anti-Schistosoma IgM[®] e IgG[®] in order to detect antibodies IgM anti-SWAP and IgG anti-SEA against different antigen fractions of *Schistosoma mansoni*. In the Tejuco district, the collections were carried out in the localities of Gameleira (GAM) and Bom Jantar (BJ), areas of low endemicity (1.5% prevalence). In the district of São Joaquim, the samples were collected in the locality of Barra do Pindaibal, with high endemicity (24.7% prevalence). A fecal sample was collected in all locations. Two slides for each stool sample were made using the Kato-Katz method. We examined 264 stool samples in the area of low endemicity and 89 samples in Barra do Pindaibal (high endemicity). The rapid urine test was performed in 224 residents in the low endemicity area, and in 84 residents in the area of high endemicity, using the first morning urine. The test was classified as non-reactive and reactive (Trace; +1; +2; +3). The specific humoral response to adult worm antigen (SWAP) and eggs (SEA) by commercial ELISA technique were evaluated by obtaining 5-10 ml of peripheral blood collected from 133 individuals from Bom Jantar and Gameleira (low endemicity) and 82 from Pindaibal locality (high endemicity).

The age group of the participants in the three locations was from 6 to 70 years old. In the low endemicity locality, a positivity of 1.5% for *S. mansoni* was determined in Kato-Katz. 50.9% in POC-CCA considering trace as positive, about 34 times higher than in Kato-Katz. In the low endemicity locality, the ELISA test identified IgM[®] reactive anti-worm (SWAP) at 32.3% (43/133). While reactive IgG[®] anti-egg (SEA) was 18.1% (24/133). In the high endemicity locality, the positivity by the Kato-Katz technique was 24.7% (22/89). In POC-CCA, a positivity of 55.9% (47/84) was about 2.3 times higher than Kato-Katz. The IgM[®] serology was reactive in 65.8% (54/82) and for IgG[®] in 68.3% (56/82).

Agreement and association tests (Kappa index and Yule coefficient) were applied, but kappa indices were very low, indicating almost no agreement between diagnostic tests. Correlation test (SPEARMAN) between parasitic load and reactivity in the ELISA test, age and eggs per gram of feces (OPG) were analyzed. As a result, a significant correlation was observed only between the parasitic load and the reactivity of the IgG[®] anti-SEA ELISA with $r=0.75$ and $p<0.0008$.

Keywords: Schistosomiasis, *Schistosoma mansoni*, diagnostic methods, areas of low and high endemicity, Januária, Minas Gerais

Índice de Figuras

Figura 1. Dados da positividade da esquistossomose mansoni no período de 2009 a 2017. Fonte: (SISPCE/SVS/MS, 2017).....	32
Figura 2. Casais de vermes adultos de <i>S. mansoni</i> . Fonte: PRÓPRIO AUTOR.....	33
Figura 3. Ciclo de vida do <i>Schistosoma mansoni</i> . Fonte: (SCHALL et al., 2007).....	34
Figura 4. Localização do município de Januária no estado de Minas Gerais em relação a capital, Belo Horizonte. Em vermelho município de Januária, em azul município de Belo Horizonte. FONTE: ADAPTADO DE IBGE, 2008.	52
Figura 6. Sensibilização da população sobre esquistossomose e parasitoses intestinais. Explicação do projeto e convite à participação. Na Escola Pública Municipal Fazenda Pindaibal II. Fonte: Próprio autor.	58
Figura 7. Município de Januária, MG, destacando-se as comunidades de Gameleira, Bom Jantar e Barra do Pindaibal (TAVARES, 2020).....	60
Figura 8. Localidades positivas para esquistossomose mansoni, no município de Januária, Minas Gerais, no período de 1996 a 2010. Fonte: (RUAS et al., 2013).	61
Figura 9. Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) em Januária, 2003 a 2015. Acesso em julho (Ministério da Saúde, 2019) (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/pce/cnv/pcemg.def)	63
Figura 10. A) atividades recreativas de risco para infecção para <i>S. mansoni</i> na barragem de Bom Jantar B) Entrada da localidade de Gameleira. Fonte: Próprio autor.	65
Figura 11 Atividades no Distrito de São Joaquim / Barra do Pindaibal	66
Figura 12. Método parasitológico quantitativo de Kato-Katz A) componentes do Kit disponibilizado por Biomanguinhos – Fiocruz; B) Foto esquemática da confecção de lâminas do teste de Kato-Katz (Escola de Farmácia, UFMG); C) visualização microscópica 400X de ovos de <i>S. mansoni</i> . Fonte: (Geiger S.M.).....	70
Figura 13. Classificações do Teste Rápido de Urina (POC-CCA). Os números superiores (cor negra) referem-se à identificação do paciente e os inferiores (cor azul) ao resultado	

diagnóstico. Pontuações visuais variaram de negativo (NEG) a traço ou reatividade vestigial, fraco (+1), moderado (+2) e fortemente positivo (+3) (Oliveira et al., 2018, modificado)..... 72

Figura 14. Comparação dos coeficientes individuais de reatividade da imunoglobulina IgM (ELISA IgM anti-SWAP) em soros de indivíduos residentes na áreas de baixa (n= 133) e alta endemicidades (n=82) no município de Januária, Minas Gerais. As linhas pontilhadas vermelha e cinza indicam a zona cinza (resultados inconclusivos, conforme o fabricante). A significância foi calculada pelo teste t de Student. (* $P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. 90

Figura 15. Comparação dos coeficientes individuais de reatividade da imunoglobulina IgG (ELISA IgG anti-SEA) em soros de indivíduos residentes nas áreas de baixa (n= 133) e alta (n= 82 endemicidades no município de Januária, Minas Gerais. As linhas pontilhadas vermelha e cinza indicam a zona cinza (resultados inconclusivos, conforme o fabricante). A significância foi calculada pelo teste t de Student (* $P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. 91

Figura 16. Positividade da infecção por *S. mansoni* utilizando diferentes métodos de diagnóstico (K-K; POC-CCA; ELISA IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA) nas faixas etárias (6 a 9 anos, 10 a 19 anos e 20 a 59 anos e + 60 anos), área de baixa endemicidade no município de Januária, MG. 93

Figura 17. Positividade da infecção por *S. mansoni* utilizando diferentes métodos de diagnóstico (K-K; POC-CCA; ELISA IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA) nas faixas etárias (6 a 9 anos, 10 a 19 anos e 20 a 59 anos e +60 anos) na área de alta endemicidade no município de Januária, MG. 94

Figura 18. Coeficientes de reatividade IgM anti-SWAP em relação ao teste de referência Kato-Katz e ao teste rápido de urina (POC-CCA), na área de baixa endemicidade (Bom Jantar/ Gameleira, Januária, Minas Gerais. O intervalo entre as linhas pontilhadas indicam resultados inconclusivos. A significância foi calculada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunns's. (* $P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos

interquartis. Da esquerda para direita: K-K (Kato-Katz positivo; n= 2); K-K (Kato-Katz negativo; n= 125); POC-CCA positivo (TR-traço reagente; n= 52); POC-CCA (negativo; n= 55); POC-CCA positivo (TNR-traço não reagente; n= 3); POC-CCA (negativo; n= 104). 97

Figura 19. Coeficientes de reatividade da IgG anti-SEA em relação ao teste de referência Kato-Katz e ao teste rápido de urina POC-CCA, nas localidades de Bom Jantar e Gameleira, Januária, Minas Gerais. O intervalo entre as linhas pontilhadas indicam resultados inconclusivos. A significância foi calculada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós teste de Duns's. (* $P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. Da esquerda para direita: K-K (Kato-Katz positivo; n= 2); K-K (Kato-Katz negativo; n= 125); POC-CCA positivo (TR-traço reagente; n= 52); POC-CCA (negativo; n= 55); POC-CCA positivo (TNR-traço não reagente; n= 3); POC-CCA(negativo; n= 104). 98

Figura 20. Ilustração dos coeficientes de reatividade da IgM anti-SWAP em relação ao teste de referência Kato-Katz e o teste rápido de urina (POC-CCA), na localidade de Pindaibal, Januária, Minas Gerais. O intervalo entre as linhas pontilhadas indicam resultados inconclusivos. A significância foi calculada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós teste de Duns's. (* $P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. Da esquerda para direita: K-K (Kato-Katz positivo; n= 22); K-K (Kato-Katz negativo; n= 59); POC-CCA positivo (TR-traço reagente; n= 46); POC-CCA (negativo; n= 31); POC-CCA positivo (TNR- traço não reagente; n= 28); POC-CCA (negativo; n= 49). 101

Figura 21. Ilustração dos coeficientes de reatividade da IgG anti-SEA em relação ao teste de referência Kato-Katz e ao teste rápido de urina (POC-CCA), na localidade de Pindaibal, Januária, Minas Gerais. O intervalo entre as linhas pontilhadas indicam resultados inconclusivos. A significância foi calculada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós teste de Dunns's. (* $P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. Da esquerda para direita: K-K (Kato-Katz positivo; n= 22); K-K (Kato-Katz negativo; n= 59); POC-CCA positivo (TR-traço reagente; n= 46); POC-CCA (negativo;

n= 31); POC-CCA positivo (TNR- traço não reagente; n= 28); POC-CCA (negativo; n= 49). 102

Figura 22. A) Correlação da carga parasitária X reatividade da IgM; B) Correlação da carga parasitária X reatividade da IgG na comunidade de Barra do Pindaibal do distrito de São Joaquim, Januária, MG. 103

Lista de Quadros

Quadro 1. Classificação da endemicidade para esquistossomose mansoni, de acordo com o percentual de positividade (BRASIL, 2014; ROCHA et al., 2016; Katz, 2018)..... 70

Quadro 2. Classificação de reatividade dos testes sorológicos ELISA (IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA), conforme orientações do fabricante (EUROIMMUN®). A razão de reatividade foi calculada pela divisão da densidade óptica dos controles de cada amostra, pela densidade óptica do calibrador de cada kit. 71

Lista de Fluxograma

Fluxograma 1. Amostra de indivíduos examinados por área de Baixa e Alta endemicidade no Município de Januária, Minas Gerais.	73
--	----

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Caracterização dos indivíduos avaliados, por sexo e faixa etária, em áreas de baixa e alta endemicidade no município de Januária, MG..... 77
- Tabela 2. Caracterização do perfil parasitológico da infecção por *S. mansoni* e geohelmintos utilizando o método de Kato-Katz, por sexo e faixa etária, dos indivíduos avaliados nas localidades de Bom Jantar/Gameleira, área de baixa endemicidade no município de Januária, MG. 79
- Tabela 3.** Caracterização do perfil parasitológico da infecção por *S. mansoni* e geohelmintos utilizando o método de Kato-Katz, por sexo e faixa etária dos indivíduos avaliados na localidade de Pindaibal, área de alta endemicidade no município de Januária, MG. 81
- Tabela 4. Perfil dos indivíduos reagentes no teste rápido de urina (POC-CCA) na detecção de antígenos catódicos circulantes do *S. mansoni*, por sexo e faixa etária, nas localidades de Bom Jantar/Gameleira, área de baixa endemicidade da infecção no município de Januária, MG. 83
- Tabela 5. Perfil do teste rápido de urina (POC-CCA) na detecção de antígenos catódicos circulantes do *S. mansoni*, por sexo e faixa etária, em indivíduos residentes na localidade de Pindaibal, área de alta endemicidade da infecção no município de Januária, MG. ... 85
- Tabela 6. Perfil de reatividade por sexo e faixa etária, das imunoglobulinas IgM (ELISA anti-SWAP) e IgG (ELISA anti-SEA) a antígenos do *S. mansoni* no soro de 133 indivíduos residentes nas localidades de Bom Jantar/Gameleira, área de baixa endemicidade no município de Januária, Minas Gerais..... 87
- Tabela 7. Perfil de reatividade por sexo e faixa etária das imunoglobulinas IgM (ELISA anti-SWAP) e IgG (ELISA anti-SEA), a antígenos do *S. mansoni* em soro de 82 indivíduos residentes na localidade de Pindaibal, área de alta endemicidade da transmissão no município de Januária, Minas Gerais. 89
- Tabela 8. Desempenho do teste rápido de urina para detecção de antígenos catódicos circulantes do verme adulto *Schistosoma mansoni* (POC-CCA), e do imunoensaio ELISA para verificação de reatividade de anticorpos IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA, em

comparação com o teste parasitológico Kato-Katz, em indivíduos residentes nas localidades rurais de Bom Jantar e Gameleira, áreas de baixa endemicidade no município e Januária, Minas Gerais. 96

Tabela 9. Desempenho do teste rápido de urina para detecção de antígenos catódicos circulantes do verme adulto *Schistosoma mansoni* (POC- CCA), e do imunoensaio ELISA para verificação de reatividade de anticorpos IgM Anti-SWAP e IgG Anti-SEA, em comparação com o teste parasitológico Kato- Katz, em indivíduos residentes na localidade rural de Pindaibal, área de alta endemicidade no município de Januária, Minas Gerais. 100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CCA – *Circulating Cathodic Antigen* (Antígeno Catódico Circulante)
COEP – Conselho de Ética em Pesquisa
DP – Desvio Padrão
ELISA – *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (Ensaio Imunoenzimático)
EPF – Exame parasitológico de fezes
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
FN – Falso Negativo
FP – Falso Positivo
GS – Gradiente Salínico
HTX – Helmintex[®]
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança
ICB – Instituto de Ciências Biológicas
Ig – Imunoglobulina
IRR – Instituto René Rachou
K-K – Kato-Katz
LAC – Latino América e Caribe
LHI – Laboratório de Helminthoses Intestinais
MIFC – Mertiolato-Iodo-Formalina Centrifugação
MO – Microscópio Óptico
MS – Ministério da Saúde
OMS – Organização Mundial da Saúde
OPG – Ovos Por Grama de feze
PCE – Programa de Controle da Esquistossomose
PCR – *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)
PECE - Programa Especial de Controle de Esquistossomose
POC-CCA– *Point of Care* Antígenos Catódicos Circulantes
PZQ – Praziquantel
S. mansoni – *Schistosoma mansoni*
SEA – *Soluble Egg Antigen* (Antígeno solúvel do ovo)
SWAP – *Soluble Worn Antigen* (Antígeno solúvel de verme adulto)
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SISPCE – Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose

SUS – Sistema Único de Saúde

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TALE – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TR – Teste de Referência

UBS – Unidade Básica de Saúde

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

VN– Verdadeiro Negativo

VP – Verdadeiro Positivo

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	26
2	INTRODUÇÃO	27
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	30
3.1	EPIDEMIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI.....	30
3.2	CICLO BIOLÓGICO	32
3.3	RESPOSTA IMUNE DURANTE A INFECÇÃO POR <i>Schistosoma mansoni</i> .	35
3.4	FORMAS CLÍNICAS DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI.....	36
3.5	CONTROLE E TRATAMENTO.....	39
3.6	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	41
3.6.1	Métodos parasitológicos	42
3.6.1.1	Método de KATO-KATZ (KATZ, et al., 1972)	43
3.6.1.2	Método helmintex® (GRAEFF-TEIXEIRA, et al., 2007)	44
3.6.1.3	Método de gradiente salino (COELHO et al., 2009).....	45
3.6.2	Métodos imunológicos.....	45
3.6.2.1	POC-CCA (TESTE RÁPIDO DE URINA – “POINT OF CARE” – ANTÍGENOS CATÓDICOS CIRCULANTES)	46
3.6.2.2	ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNORBENT ASSAY)	49
4	JUSTIFICATIVA	51
5	OBJETIVOS	56
5.1	Objetivo geral.....	56
5.2	Objetivos específicos	56
6	METODOLOGIA	57
6.1	Aspectos éticos.....	57
6.2	Delineamento do estudo.....	58
6.3	ÁREA DE ESTUDO	58
6.3.1	Januária	58
6.3.2	Distrito de Tejuco – localidades de Gameleira e Bom Jantar	64
6.3.3	Distrito de São Joaquim – Barra do Pindaíbal	66

6.4	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	67
6.4.1	Crítérios de Inclusão.....	67
6.4.2	Crítérios de Exclusão.....	67
6.5	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	67
6.5.1	Método parasitológico de Kato-Katz.....	69
6.5.2	Métodos imunológicos.....	70
6.6	Análise estatística	74
7	RESULTADOS.....	76
7.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	76
7.1.1	Área de Baixa endemicidade.....	76
7.1.2	Área de alta endemicidade	76
7.2	PERFIL PARASITOLÓGICO.....	78
7.2.1	Área de Baixa endemicidade	78
7.2.2	Área de Alta endemicidade.....	80
7.3	PERFIL DO TESTE RÁPIDO DE DETECÇÃO DE ANTÍGENOS CIRCULANTES NA URINA, POC-CCA	82
7.3.1	Área de baixa endemicidade	82
7.3.2	Área de alta endemicidade.....	84
7.4	SOROPREVALÊNCIA PELO MÉTODO DE ELISA.....	86
7.4.1	Área de baixa endemicidade	86
7.4.2	Área de alta endemicidade	88
7.5	CONCORDÂNCIA ENTRE OS MÉTODOS	95
7.5.1	Área de baixa endemicidade	95
7.5.2	Área de alta endemicidade	98
7.6	CORRELAÇÃO ENTRE CARGA PARASITÁRIA E REATIVIDADE SOROLÓGICA	102
8	DISCUSSÃO.....	104
9	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	114
9.1	CONCLUSÕES.....	
9.2	PERSPECTIVAS	116
	REFERÊNCIAS.....	117

ANEXOS	130
ANEXO A - PARECER CÂMARA TÉCNICA	130
ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO (CAAE)	131
ANEXO C - TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (adultos)	132
ANEXO D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (crianças e adolescentes)	133
ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (crianças e adolescentes)	134
ANEXO F - LAUDO RESULTADOS	135
ANEXO G - ANÁLISE ESTATÍSTICA DA DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E FAIXA ETÁRIA.....	136

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Desde novembro de 2015, venho participando ativamente do Projeto intitulado “*Schistosoma mansoni* – Avaliação e validação de imunodiagnósticos para detecção da esquistossomose em áreas de baixa endemicidade e/ou baixa carga parasitária no estado de Minas Gerais” Coordenado pelo Dr. Paulo Marcos Zech Coelho (FIOCRUZ, Belo Horizonte); e desde então várias etapas sugeridas no projeto de doutorado, já se encontravam em andamento.

Em abril de 2016, apresentei ao Programa de Pós-graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, o projeto **Esquistossomose mansoni** – Avaliação e comparação da sensibilidade e especificidade do teste rápido de urina (POC-CCA) e do imunoenensaio ELISA ANTI-SWAP como alternativas para o diagnóstico e controle de cura da esquistossomose mansoni em relação ao método coprológico KATO-KATZ, em uma área de baixa endemicidade e/ou baixa carga parasitária, como parte da exigência para ingresso ao curso de doutorado do PPGPAR/ ICB/UFMG sob a orientação do Professor Dr. Stefan Michael Geiger.

No período de desenvolvimento desse trabalho, também fui colaborador no projeto “Otimização de Estratégias de Diagnóstico e Controle da Esquistossomose em área de baixa e alta endemicidade no Brasil” - CRA-APQ-441159/2015-0 (código Fundep 23949) sob a coordenação do Prof. Dr. Ricardo Toshio Fujiwara.

O projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa-CNPq (MCTI/CNPq/MS-SCTIE-Decit N° 40/2012 – Pesquisa em Doenças Negligenciadas) e pela Organização Mundial de Saúde Programa TDR (Small Grants Scheme A-869/2015), Superior-CAPEs. Esse projeto foi submetido à plataforma Brasil e teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP; CAAE – 47200115.8.0000.5149).

2 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos os esforços no Brasil para o controle da esquistossomose mansoni, pelo Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) utilizando como diagnóstico o teste de referência, o método coprológico de Kato-Katz, (KATZ et al., 1972) e tratamento com Praziquantel (PZQ) nos indivíduos positivos e residentes em áreas endêmicas, permitiu uma redução acentuada dos casos graves da doença e consequentemente redução das cargas parasitárias altas e médias (ENK et al., 2008; SIQUEIRA et al., 2011; WHO, 2012). Essa mudança de perfil epidemiológico ocorreu em áreas endêmicas como as do estado de Minas Gerais, e hoje observamos zonas de cargas parasitárias baixas e endemicidade baixa, dificultando ainda mais o diagnóstico (RABELLO et al., 2008; WHO, 1994; AMARAL et al., 2006, BRASIL, 2014^a e b; LINDHOLZ et al., 2018).

E, identificar os portadores de esquistossomose mansônica pelos métodos diagnósticos tradicionais, como os exames parasitológicos de fezes (EPF), principalmente o método de Kato-Katz, uma amostra e uma lâmina, conforme recomendado e utilizado pelo PCE (Programa de Controle da Esquistossomose, BRASIL, 2014 a e b) tornou-se cada vez mais difícil, não só por fatores inerentes ao próprio método, mas também por fatores epidemiológicos completamente alterados e novos; como as cargas parasitárias baixas, diminuição da morbidade e da mortalidade. Redução das coleções d'água, melhorias no saneamento básico e educação sanitária, ainda que precárias. Segundo a Pesquisa Nacional de Saneamento Básico: Abastecimento de água e esgoto sanitário (PNSB, 2017), 39,7% dos municípios brasileiros não têm serviço de esgotamento sanitário. Apesar do predomínio da espécie *Biomphalaria glabrata*; o encontro e distribuição de moluscos planorbídeos, como as espécies de *B. tenagophila* e *B. straminea*, de menor potencial de transmissão em Minas Gerais, também cooperaram para a redução da transmissão da esquistossomose. (SOUZA, 1998; SILVA et al., 1994; MASSARA et al., 2008). Portanto, esses e diversos outros fatores cooperaram para o aumento das dificuldades no diagnóstico mais preciso e rápido dos casos de esquistossomose não só no estado de Minas Gerais, como também em várias outras áreas endêmicas do Brasil (WHO, 2009; BRASIL, 2014 a,b).

Apesar do intenso e exaustivo trabalho (muitas vezes em condições precárias de recursos humanos, equipamentos e disponibilidade de verbas públicas) o PCE tem se mostrado incapaz de interromper a transmissão do *Schistosoma mansoni*. O encontro e a permanência de indivíduos residentes em áreas endêmicas que apresentam infecção ativa

com carga parasitária reduzida e de difícil detecção por métodos coprológicos tradicionais, tornam a busca por métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos cada vez mais urgente.

De tal maneira que, muitos desses indivíduos positivos para esquistossomose *mansoni* escapam do diagnóstico e conseqüentemente do tratamento, também convencional, e cooperam continuamente para a manutenção da transmissão ativa do parasito (ENK et al., 2008; SIQUEIRA et al., 2011; WHO, 2012; LINDHOLZ et al., 2018). Prevalências menores que 10% são hoje as mais comumente encontradas, especialmente em Minas Gerais e Bahia (CAVALCANTI et al., 2013; KATZ, 2018) que, também associam as baixas cargas parasitárias determinadas pela contagem de ovos por grama de fezes (OPG) menores que 100. Observa-se também que, as infecções baixas e persistentes tendem a se manter, ainda que em taxas de prevalências muito baixas, e faz-se cada vez mais necessário e urgente a busca por métodos diagnósticos que possam identificar, nesse novo cenário epidemiológico, os casos positivos para o *S. mansoni* (SILVA-MORAES et al., 2019).

Considerando-se esses e inúmeros outros aspectos tais como, custos, materiais, técnicos e mão de obra capacitada, tempo para resposta diagnóstica, faz-se necessário a busca constante de métodos mais sensíveis, rápidos, de fácil manipulação e baixo custo, capazes de auxiliar no pronto diagnóstico da esquistossomose. Permitindo assim, monitorar, avaliar e controlar a transmissão e/ou a interrupção definitiva do parasito (HAGGAG et al., 2019).

O PCE levou a diminuição da infecção em áreas de alta e média endemicidade (KATZ, 2018). Mas, atualmente, pode-se observar indivíduos infectados com baixa carga parasitária, vivendo em áreas de baixa endemicidade, dificultando o diagnóstico e diminuindo, ainda mais, a sensibilidade do método coprológico de Kato-Katz (K-K) que é o padrão de referência recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (WHO, 2009; BRASIL, 2014 a,b) que, sugerem a confecção de duas lâminas a partir de uma única amostra fecal, porém, não tem sido esta a estratégia praticada na rotina do PCE, onde somente uma lâmina de uma única amostra fecal, tem sido confeccionada na maioria dos municípios. Diante disto, tem sido observada a diminuição da sensibilidade do teste de Kato-Katz e um possível aumento nos casos de diagnósticos falso negativos, que escapam às medidas de tratamento e continuam eliminando ovos e mantendo o ciclo do *Schistosoma mansoni* ativo (CHIEFFI et al., 1978;

FERRARI et al., 2003; ENK et al., 2008; SIQUEIRA et al., 2015; SILVA-MORAES et al., 2019).

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 EPIDEMIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

Dentre as diversas doenças tropicais negligenciadas em todo o mundo, a esquistossomose mansoni se destaca pelo amplo espectro de pessoas infectadas. Cerca de 250 milhões de pessoas, nos países tropicais são parasitadas por espécies de *Schistosoma* e ainda são estimados 700-800 milhões vivendo em áreas de risco de infecção (WHO, 2018). O “Global Burden of Disease Study 2010” (GBD, 2017) indicou que a esquistossomose está como a 100ª causa de mortalidade no Brasil, e que as mortes, devido a esta parasitose, abrangem 3,6% do total estimado no mundo (BRASIL, 2014a).

Em 2015 as estimativas globais de saúde, atribuíram cerca de 3,51 anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs) e cerca de 10,1 milhões de mortalidade devido às esquistossomoses em todo o mundo. Mesmo considerando, possíveis subestimativas brutas, os valores ainda assim são consideráveis (WHO, 2016; GBD, 2017 in LANCET, 2017). Portanto, a esquistossomose intestinal e urinária são consideradas problemas graves de saúde pública em regiões da África, Ásia, América Latina e Caribe (WHO, 2002 e 2018; GRYSSEELS et al., 2006; STEINMANN et al., 2006; COLLEY et al., 2014, HAGGAG et al., 2018; SILVA-MORAES et al., 2019).

Das diversas espécies do gênero *Schistosoma*, capazes de provocar as esquistossomoses em todo o mundo, apenas a espécie *Schistosoma mansoni* se adaptou e encontrou nas Américas do Sul, Central e Caribe (LAC) os hospedeiros intermediários adequados, moluscos planorbídeos do gênero *Biomphalaria*, destacando-se na importância de transmissão da doença as espécies: *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*. Desta forma, a esquistossomose intestinal está presente nas Américas, sendo mais frequente na Venezuela, ilhas do Caribe, Suriname e Brasil (NOYA et al., 2015; ZONI et al., 2016).

No Brasil, a esquistossomose mansoni é uma doença de curso crônico. Estima-se que aproximadamente 1,5 milhão de pessoas estejam infectadas, sendo que, 25 milhões de pessoas vivem em áreas de risco (NOYA et al., 2015). Num passado recente, existiam áreas endêmicas com altas taxas de infecção localizadas principalmente nos estados de Minas Gerais e Bahia, onde originalmente encontravam-se altas prevalências e altas cargas parasitárias. Porém, devido ao Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) que levou a diminuição da infecção em áreas de alta e média endemicidade, a partir de

sucessivas intervenções terapêuticas, implementado nas áreas endêmicas desde 1970, a epidemiologia e o perfil de transmissão da esquistossomose sofreram grandes modificações (BRASIL, 2014 a, b; SCHOLTE et al., 2012; SILVA-MORAES et al., 2019).

Atualmente, pode-se observar indivíduos infectados com baixas cargas parasitárias, vivendo em áreas de baixa endemicidade, dificultando o diagnóstico e diminuindo, ainda mais, a sensibilidade do método coprológico de Kato-Katz (K-K). Esse é o método diagnóstico padrão de referência recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (WHO, 2009; BRASIL, 2014 a, b). A OMS e o Ministério da Saúde, sugerem a confecção de duas lâminas a partir de uma única amostra fecal. Diante disto, tem sido observado um aumento nos casos de diagnósticos falso negativos. Tais indivíduos falso negativos, escapam às medidas de tratamento e continuam eliminando ovos e mantendo o ciclo do *Schistosoma mansoni* ativo em áreas já quase que erradicadas da doença (CHIEFFI et al., 1978; FERRARI et. al., 2003; ENK et al. 2008; SILVA-MORAES et al., 2019). A transmissão da esquistossomose no Brasil, ocorre em 19 estados (**Figura 1**), com ampla distribuição no Nordeste e nos estados de Minas Gerais e Espírito Santo (COURA & AMARAL, 2004; AMARAL et al., 2006;

BRASIL, 2014 a, b).

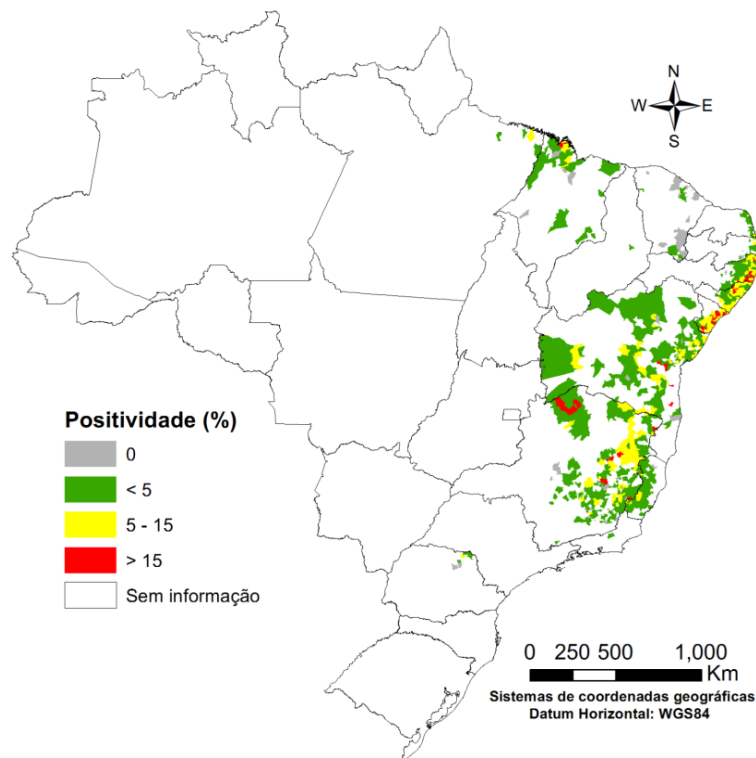


Figura 1. Dados da positividade da esquistossomose mansoni no período de 2009 a 2017. Fonte: (SISPCE/SVS/MS, 2017).

Nos últimos anos novos esforços têm sido feitos para mapear a esquistossomose no Brasil (GUIMARÃES et al., 2008; GUIMARÃES et al., 2010a, b; SCHOLTE et al., 2012). No entanto, estes estudos são baseados em dados do Ministério da Saúde e foram obtidos pela leitura de uma única lâmina pelo método de Kato-Katz feita de uma única amostra de fezes. Outros estudos (GEIGER, 2008), mais amplos demonstraram que ainda existem áreas de alta prevalência em diferentes regiões no Brasil, mesmo que se observe diminuição da carga parasitária na população e, como consequência, do número de casos clínicos graves.

3.2 CICLO BIOLÓGICO

O verme *Schistosoma mansoni* pertence ao filo Platyhelminthes, classe Trematoda, família Schistomatidae e gênero *Schistosoma*. Os vermes adultos apresentam dimorfismo sexual acentuado e os machos apresentam canal ginecóforo que abriga as fêmeas durante a cópula (**Figura 2**). O *S. mansoni* é parasito de vasos sanguíneos de diversos mamíferos, inclusive humanos (SCHALL et al., 2007; WHO, 2012).



Figura 2. Casais de vermes adultos de *S. mansoni*. Fonte: PRÓPRIO AUTOR

No ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*, o ovo, caracteristicamente espiculado lateralmente, se destaca não só por ser o grande responsável pelas lesões no hospedeiro vertebrado, estimulando as respostas imunes que culminam com a formação e surgimento dos diversos granulomas. Principalmente os granulomas hepáticos que surgem logo no início da oviposição, podendo inclusive, surgir antes do encontro de ovos maduros nas fezes. Como também, por ser o encontro mais esperado, característico e específico da presença dos vermes adultos no sistema porta-hepático. Pois havendo oviposição, esses ovos vão surgir nas fezes dos vertebrados infectados, inclusive humanos (SCHALL et al., 2007; GRAY et al., 2011; MCMANUS, 2018).

Tendo sido liberados nas fezes, os ovos podem entrar em contato no meio ambiente com coleções aquáticas, e em temperatura adequada e intensidade luminosa também adequada ocorre a eclosão e liberação dos miracídios. Larvas ciliadas que, nadam ativamente e podem encontrar moluscos susceptíveis a infecção (no Brasil, e em Minas Gerais, a espécie de planorbídeo mais importante na manutenção desse ciclo é a *Biomphalaria glabrata* (SOUZA et al., 1998). Os miracídios agora nas partes moles dos moluscos, evoluem para esporocistos (primários, secundários, terciários) e por sucessivas reproduções assexuadas surgem mais e mais esporocistos, repletos de células reprodutivas que originam as cercárias. Essas são as larvas de cauda caracteristicamente bifurcadas e infectantes para os hospedeiros definitivos; humanos e outros vertebrados (ROSS et al, 2002, 2007). Quando estimuladas naturalmente e ou artificialmente, por altas

temperaturas e intensidade luminosa, as cercárias emergem dos moluscos no meio aquático, sobrevivendo neste meio por cerca de 36 horas (CURWEN & WILSON, 2003). Durante este período no meio aquático as cercárias nadam ativamente até encontrar e penetrar, também de forma ativa, a pele do hospedeiro definitivo (GRAY et al., 2011; MCMANUS et al., 2018).

Tendo penetrado a pele ou mucosa do humano as cercárias perdem a cauda e são, agora, denominadas de esquistossômulos. Ocorre então a migração desses esquistossômulos sob o tecido subcutâneo. Alcançando um vaso sanguíneo, eles se deslocam de forma passiva até aos pulmões, via coração direito. Após a passagem pelo lado esquerdo do coração, os esquistossômulos atingem a circulação sistêmica e migram para o sistema porta hepático, onde ocorre o amadurecimento para vermes adultos, machos e fêmeas de *S. mansoni*. Cerca de trinta dias após a penetração, migram acasalados, para veia mesentérica inferior onde as fêmeas iniciam a oviposição (PEARCE & MacDONALD, PEARCE, et al., 2004; 2002; WHO, 2012). Os ovos, são liberados na corrente sanguínea. Muitos ovos passam pela parede intestinal, sendo excretados nas fezes (GRAY et al., 2011; MCMANUS, 2018). O ciclo completo do *Schistosoma mansoni* pode ser observado na **Figura 3**, segundo SCHALL et al., 2007.

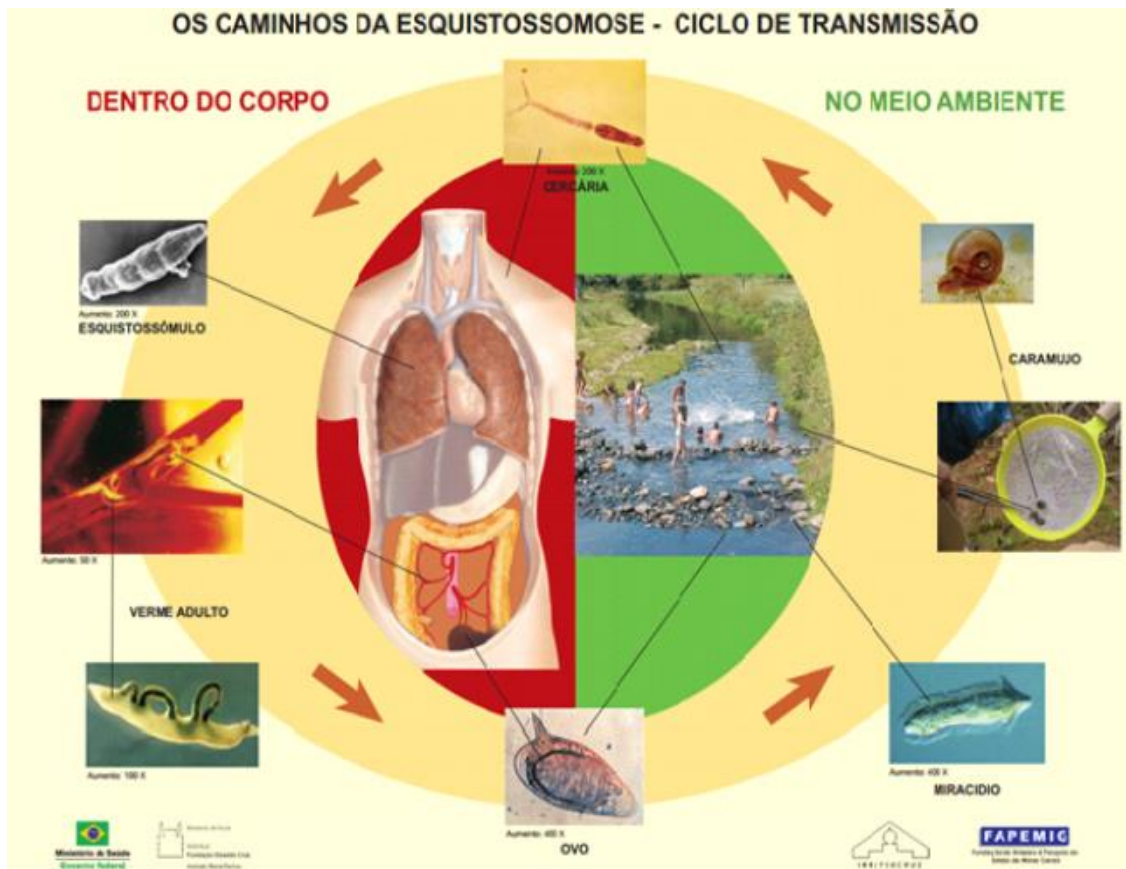


Figura 3. Ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*. Fonte: (SCHALL et al., 2007).

3.3 RESPOSTA IMUNE DURANTE A INFECÇÃO POR *SCHISTOSOMA MANSONI*

Destaca-se durante a resposta imune do hospedeiro vertebrado, sejam humanos e/ou modelos murinos a enorme capacidade inerente ao *S. mansoni* de escapar do sistema imunológico, inclusive a partir de alterações morfológicas e bioquímicas no tegumento, seja reparando-o ou até mesmo revestindo-se de antígenos do próprio hospedeiro, nas diversas fases do ciclo evolutivo (SCHWARTZ, et al., 2018; MOHAMMED, et al., 2020). Devemos considerar também que, a relação parasito-hospedeiro tem um papel fundamental em todas as etapas de imunidade, surgimento e desenvolvimento das lesões resultantes do parasitismo. E cada etapa do ciclo evolutivo do parasito no interior do hospedeiro vertebrado resulta na ativação de complexos mecanismos imunológicos e evidentemente imunomodulados pela estreita, equilibrada e co-evolutiva relação entre os helmintos e diversos vertebrados. Destacando ainda que, a capacidade dos helmintos de manipular o sistema imune, reflete na longa e íntima permanência, do parasito no interior dos hospedeiros. (PEARCE & MacDONALD, 2002; DUNNE & COOKE, 2005; SOUZA et al., 2011; SCHWARTZ, et al., 2018).

Ainda são muitas as dificuldades para se definir a resposta imune inicial na infecção esquistossômica nos humanos. Mas, os modelos murinos têm auxiliado muito nessa provável elucidação da resposta inicial (MOHAMMED, et al., 2020). No período pré-patente (antes da oviposição) ou seja, no início da fase aguda a resposta imune Th1 é predominante. São observados níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e de fator de necrose tumoral (TNF) e de IL-2 e IL-6, derivadas das células mononucleares. Os esquistossômulos sofrem ação efetiva da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), (PEARCE & MacDONALD, 2002; PEARCE, et al., 2004). Essa resposta tipo Th1 provavelmente, acelera as lesões teciduais e manifestações clínicas características da fase aguda inicial (DUNNE & COOKE, 2005; SOUZA et al., 2011).

A esquistossomose aguda está associada inicialmente a passagem dos esquistossômulos pelos pulmões e com a resposta imune ao verme adulto. Esta fase aguda sintomática é raramente observada em pessoas residentes em áreas endêmicas, sendo mais comum em indivíduos expostos pela primeira vez à infecção. Vários autores sugerem que a modulação da resposta imune que ocorre nos indivíduos cronicamente infectados previne o aparecimento destas manifestações (LAMBERTUCCI, 1993; RABELLO, 1997; WYNN et al., 1998).

Na fase aguda pós-patente, ou seja, após a oviposição, a resposta imune Th1 é modulada para uma resposta Th2. Nessa resposta Th2, ocorre expansão das células Th2, eosinófilos e basófilos, e as interleucinas, IL-4, IL-5 e IL-13 são aumentadas (DUNNE & COOKE, 2005; SOUZA et al., 2011; SCHWARTZ, et al., 2014).

Foi observado que os indivíduos com baixa carga parasitária apresentam padrão de resposta misto do tipo Th1, Th2 e regulatório. A resposta imune desses indivíduos caracteriza-se por um perfil misto de resposta imune, sendo que, tanto a resposta Th1 quanto a Th2 estão associadas à proteção (DUNNE & COOKE, 2005; SOUZA et al., 2011; SCHWARTZ, et al., 2014; 2018; SCHWARTZ & FALLON, 2018).

NEGRÃO-CORREA et al., 2014, não observaram associação entre a carga parasitária e resposta de anticorpos ou qualquer outro parâmetro de gravidade da doença. Mas, observaram uma associação positiva entre o nível de anticorpos IgG contra antígenos do verme adulto (SWAP) e parâmetros de morbidade, como o tamanho do baço e espessura da veia porta na entrada e no ramo secundário. Ainda foi ressaltado que, os níveis de IgG anti-SWAP estão associados aos sinais de gravidade da doença, independente da carga parasitária. Portanto, podemos considerar que, provavelmente a modulação granulomatosa e a gravidade da doença estão relacionadas com as respostas imune humorais. SILVEIRA-LEMOS et al., 2008, ressaltaram que, a morbidade da doença pode ser controlada a partir de inúmeros eventos imunoregulatórios.

As reações granulomatosas, ou seja, as respostas imunes, contra os ovos retidos nos tecidos e em diversos órgãos são os grandes responsáveis pela maior parte da morbidade na esquistossomose humana. Sejam resultantes das inflamações crônicas reguladas ou a partir do desenvolvimento das lesões fibróticas. Mas, ainda é necessária a elucidação exata dessas respostas imunes, a identificação dos antígenos envolvidos nessa resposta e os mecanismos regulatórios também precisam ser completamente esclarecidos (COLLEY et al., 2014; MOHAMMED, et al., 2020).

3.4 FORMAS CLÍNICAS DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

Está muito bem evidenciado que não são os vermes adultos que provocam ou estimulam o desenvolvimento da morbidade e lesões na esquistossomose mansoni. São sim, os ovos, não eliminados nas fezes, os indutores das respostas inflamatórias e desenvolvimento das lesões e inflamações granulomatosas, intimamente relacionadas com a morbidade da doença. Pois, ficam presos em diversos órgãos, estimulando as diversas reações inflamatórias principalmente no tecido hepático, esplênico e nas paredes

intestinais. É a própria formação do granuloma que induz a inflamação crônica e evolução da doença. Também são observadas formas ectópicas espalhadas em outros órgãos ou tecidos dos humanos infectados. E muitas vezes a gravidade da doença pode ser definida e relacionada com a formação desses granulomas, podendo evoluir para fibrose hepática grave, hepatoesplenomegalia e hipertensão portal. (LAMBERTUCCI, 1993; FARID, 1993; BRASIL, 2014 a, b; COLLEY et al., 2014; McMANUS et al., 2018; SCHWARTZ & FALLON, 2018).

Porém, a infecção pode permanecer por vários anos sem provocar sintomas muito evidentes clinicamente, caracterizando uma forma assintomática da doença, por sinal presente na maioria dos casos. Na íntima e prolongada relação parasito-hospedeiro, os vermes adultos vivem em média 5,7 – 10,5 anos em humanos (FULFORD et al., 1995), favorecidos pela infecção assintomática, a tal ponto que, prevalece em mais de 90% dos casos. E mesmo em áreas endêmicas da esquistossomose mansoni, a maioria dos indivíduos infectados é assintomática ou apresenta manifestações clínicas leves.

Manifestações agudas, crônicas ativas e crônicas tardias ou hepatoesplênicas podem representar as diferentes formas de manifestações clínicas. Na fase aguda (quando presente) a penetração das cercárias pode provocar o desenvolvimento de uma dermatite cercariana, que atinge a derme e a subderme. Nos primoinfectados essa reação inflamatória representa a primeira defesa contra a infecção e cerca de 50% das cercárias, e/ou esquistossômulos (cercárias que perdem a cauda), são destruídos ainda na pele (LAMBERTTUCCI et al. 2005). “Se nadou e depois coçou é porque pegou”, termo popular característico da dermatite cercariana pruriginosa. Essa dermatite pruriginosa tem curso transitório, passageiro e de cura espontânea. Essa manifestação é pré-postural. Cerca de 30 a 60 dias após a penetração das cercárias, os esquistossômulos se transformam em vermes adultos e podem surgir outras manifestações clínicas da fase aguda, mas agora postural. Podem surgir, febre, calafrios, tosse não produtiva, náuseas e vômitos. Diarreias frequentes e as vezes, perda de peso, dor abdominal difusa, emagrecimento e desidratação (LAMBERTTUCCI, 1993; SOUZA et al., 2011; GRYSEELS, 2012). Ainda podemos destacar que, a fase aguda e os diversos sintomas, frequentemente estão ausentes ou muito raros, nos indivíduos de áreas endêmicas (WEERAKOON et al., 2015; MCMANUS, 2018).

Essa forma sintomática é mais comum em indivíduos residentes em áreas não endêmicas, primoinfectados em áreas endêmicas. (BARBOSA et al., 2000; ANDRADE, 2004). Enquanto que, em residentes de áreas endêmicas, prevalece a inespecificidade e

pobreza dos raros sintomas, e a fase aguda é praticamente despercebida. (BARBOSA et al., 2000; CARVALHO et al., 2008; SCHWARTZ & FALLON, 2018).

Em áreas endêmicas, as crianças e os adultos jovens, por serem os mais frequentes banhistas dos criadouros de moluscos e possíveis fontes de infecção, são os indivíduos mais sujeitos a infecção caracterizada como fase crônica ativa, que será marcada, principalmente pelos fenômenos intestinais e hepatointestinais. Nessa fase, que pode ter início em cerca de 6 meses após a infecção, os ovos já podem ser encontrados nas fezes. No entanto, a maior parte dos ovos postos pelas fêmeas caem na circulação sanguínea e estimulam a resposta do hospedeiro, que a partir de um processo inflamatório, inicia-se a formação dos granulomas ao redor daqueles ovos retidos nos tecidos, destacando-se principalmente a mucosa intestinal e o tecido hepático. A deposição de ovos ocorre principalmente no fígado e na parede intestinal e pode levar à formação de múltiplos granulomas e lesões teciduais nesses órgãos. Isso causa hiperplasia da mucosa intestinal, polipose, ulceração e formação de abscessos, que se manifestam clinicamente principalmente como dor abdominal, diarreia crônica e sangramento periretal (ANDRADE, 2004; GRAY et al., 2011).

Nas populações residentes em áreas endêmicas e continuamente sujeitas a infecção, podemos observar ainda a fase crônica tardia ou forma grave hepatoesplênica, resultante do acúmulo contínuo de ovos nos tecidos hepáticos e esplênicos. Com o avanço da doença e devido ao acúmulo e deposição dos ovos no fígado, ocorre uma fibrose periportal desencadeando a hipertensão portal e hepatomegalia grave. Surge a ascite ou barriga d'água (característica da esquistossomose intestinal). A ocorrência de varizes esofagianas e seu rompimento com sangramento alto, pode inclusive levar ao óbito (ANDRADE, 2004; GRAY et al., 2011; WEERAKOON et al., 2015; MCMANUS, 2018).

No entanto, em uma minoria de indivíduos infectados, a infecção por esse parasito pode levar à esquistossomose hepatoesplênica grave, caracterizada por fibrose periportal, hipertensão portal, sangramento gastrointestinal e morte (FULFORD et al., 1995; NEGRÃO-CORREA, 2014; COLLEY et al., 2014; SCHWARTZ & FALLON, 2018; MCMANUS, 2018). Distúrbios vasculares pulmonares também podem estar presentes e não raros, e estão associados à forma hepatoesplênica. A glomerulopatia também tem sido observada. E, quando ovos e vermes adultos são localizados fora do sistema portal, podemos ter as formas ectópicas, destacando-se a neuro esquistossomose

(mielorradiculite esquistossomótica), causada pela presença de ovos e de granulomas esquistossomóticos no sistema nervoso central (BRASIL, 2005; SOUZA et al., 2011).

3.5 CONTROLE E TRATAMENTO

No Brasil a partir de 1975, o Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE) foi implantado no Nordeste. Em Minas Gerais, o PECE foi implementado a partir de 1983. Nos últimos anos os esforços no Brasil para o controle da esquistossomose a partir do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), realizando o diagnóstico utilizando-se do método coprológico de Kato-Katz (KATO-KATZ, 1972) e a partir dos anos 80 (meados de 1980) com a mudança do tratamento com Oxaminiquim para Praziquantel (PZQ), todos os indivíduos positivos foram tratados com Praziquantel (PZQ), provocando uma redução acentuada dos casos graves da doença e consequentemente a diminuição das cargas parasitárias médias e altas (AMARAL et al., 2006).

Por outro lado, mesmo que o uso extensivo do Praziquantel tenha diminuído os casos mais graves de esquistossomose, diminuição da morbidade, carga parasitária, redução de prevalência nas áreas endêmicas, ainda assim, segundo SILVA-MORAES et al., 2019 as infecções de baixa carga parasitária e baixa intensidade são persistentes e as reinfecções são frequentes, impedindo a interrupção do ciclo do parasito.

Desta forma, podemos observar um certo distanciamento do cumprimento das metas traçadas e estabelecidas na declaração de Londres, a partir das discussões entre as instituições públicas e privadas onde ficou acordado a possível eliminação de dez das dezoito doenças negligenciadas em todo mundo até o ano de 2020 (WHO, 2012) e vale ressaltar que a esquistossomose está nestas metas e na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas (DNTs) segundo a OMS. No ano de 2013, a partir da resolução WHA6521 OMS, foi feito o CHAMADO A AÇÃO MUNDIAL para a eliminação das esquistossomoses, destacando-se as seguintes estratégias: realização e divulgação de campanhas pelos sistemas de saúde, fortalecimento de toda a infraestrutura desses sistemas; educação e higiene, saneamento básico, fornecimento de água potável, quimioterapia preventiva, combate aos moluscos e aos seus criadouros (WHO, 2012, 2013, 2017, 2018; AULT et al., 2014).

No entanto, ainda não alcançamos a interrupção da transmissão do parasito. E, observamos que os indivíduos de áreas endêmicas tendem a apresentar uma infecção ativa com uma carga parasitária muito reduzida e de difícil detecção por métodos coprológicos

tradicionais baseados na presença de ovos nas fezes (LINDHOLZ et al., 2018; TOOR, et al., 2019). De tal maneira que, muitos indivíduos positivos para esquistossomose podem escapar do diagnóstico correto e serem classificados como falsos negativos, e conseqüentemente não recebem o tratamento convencional. Esses indivíduos continuam eliminando ovos nas fezes e cooperam continuamente para a manutenção da transmissão ativa da doença.

Para que um programa de controle seja eficaz é importante determinar da maneira mais precisa a prevalência real da infecção em uma área estudada. O atual método de diagnóstico para *S. mansoni* é a detecção de ovos nas fezes utilizando o método de Kato-Katz (KATZ et al., 1972), como recomendado pela WHO (WHO, 1994). Em áreas de cargas parasitárias médias e altas o diagnóstico parasitológico pelo Exame Parasitológico de Fezes (EPF) destacando-se o método de Kato-Katz (KATZ et al., 1972), ainda pode ser viável. Porém, esse método tem-se mostrado limitante e particularmente falho em áreas de baixa endemicidade, como acontece após muitos ciclos de tratamento, ou em regiões onde a transmissão é baixa (DE VLAS & GRYSSELS, 1992; LINDHOLZ et al., 2018; SILVA-MORAES et al., 2019).

Em algumas áreas no Brasil, ENK, et al., 2008 e SIQUEIRA et al., 2011 demonstraram que a prevalência obtida por uma lâmina de Kato-Katz pode ser 4,5 vezes menor que após o exame com várias lâminas feitas com 3 amostras fecais, ou até mesmo após incluir outro método de diagnóstico. OLIVEIRA et al., 2018 encontraram uma prevalência de 45,8% após incluir mais amostras fecais, outros métodos parasitológicos e extensiva utilização do Kato-Katz numa população do município de Januária, MG. De tal maneira que, uma determinação mais precisa dos índices de infecção por *S. mansoni* na população endêmica faz-se urgente e necessária (VIANA et al., 2019, MAGALHÃES, et al., 2019; 2020).

Quanto ao tratamento, o Brasil segue as recomendações do Guia da Organização Mundial da Saúde (WHO) para tratamento da esquistossomose (WHO, 2012) que, recomenda o Praziquantel (PZT). Sendo este o único medicamento disponível gratuitamente e utilizado pelo Sistema único de Saúde (SUS). O PZT é encontrado em comprimidos de 600 mg e administrado por via oral, em dose única de 50 mg/kg de peso para adultos, e de 60 mg/kg de peso para crianças até os 15 anos, após uma refeição. O índice de cura aproxima-se de 80% nos adultos e de 70% nas crianças. Os efeitos colaterais são considerados leves e transitórios, não existindo evidências de que provoque lesões tóxicas graves no fígado ou em outros órgãos (BRASIL, 2014 a).

3.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Dentre as dificuldades de aplicação dos testes diagnósticos sejam parasitológicos, imunodiagnósticos, moleculares, nas áreas endêmicas, podemos destacar o alto custo logístico com transportes, diárias, coletas, armazenamento, microscopia, leitores de placas de ELISA, kits e reagentes de alto custo e mão-de-obra técnica qualificada e bem treinada. Além disso, na maioria das vezes, pode existir uma baixa taxa de adesão à coleta de material biológico: sangue, urina e fezes. E principalmente as fezes, quando solicitadas por múltiplos dias, sejam seguidos ou alternados, para o exame de Kato-Katz, ideal para uma detecção mais precisa em áreas de baixa prevalência. Procedimento necessário para aumentar a sensibilidade do teste ou mesmo para uma associação com outros métodos, sendo que em alguns casos o volume fecal solicitado pode ser alto, aumentando a rejeição dos participantes (OLIVEIRA et al., 2018). Uma das formas de superar estas dificuldades inclui o desenvolvimento de novos e mais sensíveis testes de diagnóstico (GRYSSELS et al., 2006; WEERAKOON, 2015; LINDHOLZ et al., 2018).

Estes novos e mais sensíveis testes de diagnóstico, em geral, empregam métodos parasitológicos mais extensos, métodos moleculares, ou métodos imunológicos que se baseiam na detecção de anticorpos ou antígenos no sangue ou na urina (GRYSSELS et al., 2006). Estudos que avaliam a reatividade do soro, usando várias preparações de antígenos com propostas para diagnóstico, demonstraram resultados variáveis sugerindo que testes de imunodiagnóstico tem uma aplicação limitada na detecção da esquistossomose (CORREA-OLIVEIRA et al., 1988; WEBSTER et al., 1997). No entanto, ALARCÓN DE NOYA et al., 2007, na Venezuela, sugeriram uma integração entre a utilização de métodos coprológicos e sorológicos em áreas de baixa transmissão. GONÇALVES et al., 2006, também demonstraram um aumento da sensibilidade dos testes sorológicos em comparação ao método de Kato-Katz e uma melhora nos índices de diagnósticos após uma combinação de métodos nas áreas de baixa transmissão no Brasil. Sugeriram imunodiagnósticos como valiosos instrumentos auxiliares para um diagnóstico mais preciso e confiável. No entanto, também ressaltaram, uma possível reatividade cruzada com helmintos ou que a longa duração de anticorpos específicos, para antígenos de *S. mansoni* pode interferir e diminuir a especificidade destes testes sorológicos (CORREA-OLIVEIRA et al., 1988; 2002; GONÇALVES et al., 2006).

A detecção de antígenos na urina pelo teste “point-of-care circulating cathodic antigen” (POC-CCA ou CCA) ou teste rápido de urina ou simplesmente testes rápidos

(TRs), tem demonstrado ser uma alternativa direta ao método de Kato-Katz através de estudos comparativos que avaliaram muitas áreas de alta e moderada endemicidade para diferentes espécies de *Schistosoma* (COLLEY et al., 2013; SOUSA-FIGUEIREDO et al., 2013). No entanto, ainda se faz necessário estudos epidemiológicos comparativos em áreas de baixa prevalência ou áreas endêmicas de baixa transmissão, no Brasil e especialmente nas Minas Gerais, onde os estudos ainda permanecem escassos.

A comparação de novos métodos de diagnóstico em relação a um teste de referência pode ser problemática se o novo teste exceder a sensibilidade desse teste referencial. Pode ser difícil determinar se isso representa um alto nível de sensibilidade ou um reduzido nível de especificidade. Novas aplicações de métodos estatísticos possibilitam uma comparação de múltiplos testes de diagnósticos, mesmo na ausência de um “padrão ouro”, todavia necessitam de pelo menos 3 testes a serem comparados e um N amostral, muitas vezes, considerável (KOUKOUNARI et al., 2009).

3.6.1 Métodos parasitológicos

Os ovos do *S. mansoni* não são apenas os elementos principais indutores da resposta imune, nas inflamações crônicas reguladas ou como resultado das lesões granulomatosas (COLLEY et al., 2014), são também os elementos do ciclo nos humanos e outros vertebrados, mais indicativo da infecção ativa. Pois, a presença e a visualização dos ovos nas fezes ou em biópsias retais, ou a indicação indireta deles em exames moleculares mais modernos como a Reação em Cadeia da Polimerase (Polimerase Chain Reactor - PCR), (ENK et al., 2010; SIQUEIRA et al., 2015; CAI, et al., 2019; MAGALHÃES et al., 2020) afasta, sobremaneira, a hipótese nula da não infecção. Porém, considerando-se principalmente custos efetivos, praticidade, mão de obra adequada e bem treinada, os Exames Parasitológicos de Fezes (EPF) são ainda hoje os mais elegíveis para a constante busca dos ovos e das infecções ativas, destacando-se as agudas pós-posturais ou até mesmo as crônicas. Portanto, o diagnóstico padrão de referência é o encontro dos ovos nas fezes (GRYSSELS et al., 2006; LINDHOLZ et al., 2018).

A técnica preconizada por Lutz e denominada sedimentação espontânea ou método de HPJ (HOFFMAN, et al., 1934), além de permitir a identificação de diversos tipos de ovos, também é capaz de diferenciar ovos viáveis e não viáveis (HOFFMAN et al., 1934). O método de Centrífugo-sedimentação ou método de Ritche (RITCHE, 1948) e o método de Blagg ou MIFC (BLAGG et al., 1955) também são métodos qualitativos, rápidos e ainda utilizados, especialmente pelos laboratórios de análises clínicas. Porém,

nenhum deles permite quantificar e estimar a carga parasitária e conseqüentemente a intensidade da infecção (BRASIL, 2014).

Lembrando que, em regiões de carga parasitária baixa e baixa endemicidade essa busca torna-se mais trabalhosa e incerta. De tal maneira que, resultados falsos negativos podem não indicar ausência de infecção, mas sim, diminuição ou perda de sensibilidade dos testes. Sendo assim, os EPFs e outros métodos de diagnóstico podem ser deficientes na sensibilidade e os resultados têm sido subestimados, resultando em subnotificações das reais prevalências (GRENFELL et al., 2014; LINDHOLZ et al., 2018). A perda de sensibilidade, dificulta ainda mais o diagnóstico parasitológico direto e resultados negativos ou a ausência de ovos nas fezes podem ser considerados falso negativos e não ausência de infecção (CHIEFFI et al., 1978; DE VLAS & GRYSSELS, 1992; ENK et al., 2008)). E em muitos casos, faz-se necessário o aumento do número de amostras fecais e lâminas confeccionadas e examinadas, porém até um certo limite, conforme ENK et al., 2008; SIQUEIRA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2018; SILVA-MORAES et al., 2019). Além do mais, torna-se muito oneroso aos programas de controle o aumento de amostras e lâminas examinadas pois, serão também aumentadas as dificuldades logísticas, custos técnicos e matérias, além da diminuição da participação da população na entrega de múltiplas amostras fecais (TELES et al., 2003; ENK et al., 2008).

3.6.1.1 Método de KATO-KATZ (KATZ, et al., 1972)

É também, um método parasitológico que identifica os ovos diretamente nas fezes dos indivíduos, porém, além de ser qualitativo, permite a quantificação dos ovos e estimativa de carga parasitária. E tem sido o teste de referência recomendado pela OMS desde 1993 para o diagnóstico de esquistossomose mansoni em todo o mundo. Após longos períodos de diagnósticos coprológicos, preferencialmente usando o método de Kato-Katz, (KATO & MIURA, 1954; modificado por KATZ et al., 1972), como recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e utilizado no PCE (ENK, 2007), a partir da coleta de uma amostra fecal e confecção e leitura de duas lâminas ao microscópio óptico. As pesquisas atuais indicam que a sensibilidade do teste tem sofrido perdas substanciais, inerentes ao próprio método como também fruto das diversas intervenções terapêuticas, e melhorias na educação sanitária, saúde e saneamento básico, mesmo sabendo que ainda há muito o que melhorar. O método de Kato-Katz é qualitativo, porque identifica os ovos de *S. mansoni* e quantitativo porque determina o número de

ovos por grama de fezes (OPG) e a estimativa da carga parasitária. Graças às modificações inseridas por KATZ et al., 1972, a quantificação dos ovos e predição da carga parasitária, tornou-se mais fácil e mais precisa, pois foi eliminado a necessidade da pesagem das fezes.

KATZ e colaboradores, 1972, adaptaram um pequeno retângulo de plástico (4x3) com um furo no meio de 6mm de diâmetro, onde são colocadas cerca de 41,7 mg de fezes após a passagem por uma tela de peneira fina de malha de $200\mu^2$. Para se obter o esfregaço, todo o material fecal, peneirado e colocado no centro da lâmina será coberto e pressionado por uma lamínula de celofane semipermeável, previamente embebida e mantida por pelo menos 24h numa solução diafanizadora contendo, água destilada, glicerina, verde malaquita ou azul de metileno. Cerca de uma hora após a preparação as lâminas podem ser lidas ou até mesmo mantidas em caixas adequadas para posterior leitura. Durante a leitura o número de ovos encontrados, por exemplo: primeira lâmina 4 ovos de *S. mansoni* será multiplicado por 24 e então teremos 96 ovos por grama de fezes (OPG). Segunda lâmina 6 ovos, total 144 OPG. Como foram lidas duas lâminas, vamos obter a média do número de ovos nas duas lâminas igual a 5 ovos, multiplicando-se por 24, teremos 120 OPG, e esta é a estimativa da carga parasitária. Desta forma o método de K-K é também quantitativo.

Na tentativa e na busca constante de métodos parasitológicos mais sensíveis, GRAEFF-TEIXEIRA et al., 2007 testaram o HELMINTEX®, (HX), e COELHO et al., 2009, testaram a técnica do gradiente salino (GS) comparando o desempenho e a sensibilidade em relação ao método de Kato-Katz (K-K) e outros para o diagnóstico da esquistossomose.

3.6.1.2 Método helmintex® (GRAEFF-TEIXEIRA, et al., 2007)

GRAEFF-TEIXEIRA e colaboradores (2007) desenvolveram a técnica do HELMINTEX®, que tem, como princípio básico o isolamento, a partir de uma série de sequências de filtrações em diferentes concentrações, a interação e a atração num campo magnético, dos ovos de *S. mansoni* por esferas paramagnéticas. No HELMINTEX®, 30 gramas de fezes são utilizadas e submetidas às sequências de filtração e sedimentação em concentrações diferentes, até a obtenção dos ovos isolados pela interação e atração das esferas paramagnéticas. Esses passos anteriores permitem uma limpeza quase que completa da amostra facilitando a leitura ao microscópio óptico (MO).

Diversos estudos demonstraram que o HELMINTEX® apresenta maior sensibilidade que o método de Kato-Katz (TEIXEIRA et al., 2007; CALDEIRA et al., 2012; PINHEIRO et al., 2012; LINDHOLZ et al., 2018). OLIVEIRA e colaboradores (2018) utilizando-se de amostras fecais da população do distrito de Brejo do Amparo, Januária, MG, encontraram 84% de sensibilidade com o HELMINTEX® quando comparado com 41% no K-K, uma amostra duas lâminas e 45% com a técnica de gradiente salino. Corroborando os achados anteriores e ressaltando a alta sensibilidade do HELMINTEX®. LINDHOLZ et al., 2018, trabalhando no nordeste brasileiro em área sabidamente de baixa intensidade de infecção, utilizaram a técnica de HELMINTEX® e alcançaram 100% de sensibilidade quando comparado com K-K uma amostra, duas lâminas e com o teste rápido de urina, POC-CCA.

3.6.1.3 Método de gradiente salino (COELHO et al., 2009)

Preconizada por COELHO e colaboradores (2009) é baseada na alta densidade dos ovos do *S. mansoni*. No gradiente salino, ocorre uma “sedimentação diferencial dos ovos quando submetidos a um fluxo contínuo e lento de solução salina a 3% através de uma placa porosa”. Uma amostra fecal de cerca de 500 mg é submetida a um fluxo contínuo de solução salina a 3%, que promove a suspensão e a retirada de detritos de baixa densidade da amostra anteriormente diluída em salina 0,9%. Desta maneira, os ovos de *S. mansoni* por possuírem alta densidade permanecem na superfície da placa porosa. Logo após, o sedimento obtido será examinado ao MO. Após diversas adaptações, a técnica hoje permite a purificação simultânea de até 12 amostras, com material equivalente a 12 lâminas de K-K. Nas condições experimentais apresentadas, os autores detectaram um número médio de ovos utilizando-se do GS $6,83 \pm 1,41$, enquanto que 12 lâminas de K-K detectaram $4,70 \pm 1,25$. Portanto, a técnica de GS apresentou maior sensibilidade que 12 lâminas de K-K. Também houve redução no tempo necessário gasto para se examinar todo o sedimento.

3.6.2 Métodos imunológicos

Muitos testes imunológicos são relativamente simples, apresentam alta sensibilidade e são essenciais nos estágios iniciais da infecção. Esses ensaios procuram detectar anticorpos anti-*Schistosoma* ou antígenos de diferentes fases do ciclo do parasito. Podem ser diretos, quando detectam antígenos do parasito ou indiretos quando procuram

determinar quais os anticorpos são produzidos contra os diversos antígenos parasitários. São ótimas ferramentas de triagem em inquéritos epidemiológicos na constante busca por indivíduos positivos para o *Schistosoma mansoni* e outras espécies (GONÇALVES et al., 2006; JIN et al., 2010; WEERAKOON, 2015).

Porém, há que considerar as dificuldades em distinguir, com o uso apenas de testes imunológicos, entre infecção ativa e passada. E reações cruzadas com outros helmintos também representam entraves na utilização apenas de métodos imunológicos que buscam detectar anticorpos. CAVALCANTI e colaboradores, (2013), ressaltaram a necessidade de combinação de várias estratégias diagnósticas, principalmente, em áreas de baixa carga parasitária ou endemicidade baixa quando utilizados apenas ensaios imunológicos. Mas, GREENFELL et al., (2014) destacaram que, em áreas de baixa endemicidade os métodos diagnósticos para esquistossomose mansoni estão hoje em dia muito deficientes na sua sensibilidade e resultam em subnotificações das reais prevalências. E, se dentre os objetivos da WHO (2008b), está a eliminação das esquistossomoses então, novos métodos com maior sensibilidade devem ser constantemente buscados e testados. Desta maneira, os imunodiagnósticos podem ter um papel, se não como protagonistas, de pelo menos coadjuvantes consideráveis na tomada de decisões.

Em artigo de revisão, GOMES et al., (2014), destacaram que, para o diagnóstico da infecção por *Schistosoma* são necessárias técnicas diagnósticas mais precisas, muito bem padronizadas e mais sensíveis. Nesta revisão, os autores incluíram dados de pesquisa bibliográfica do PubMed utilizando os critérios de esquistossomose e diagnóstico no período de 1978 a 2013. E comentaram sobre a lentidão do desenvolvimento tecnológico para novos ensaios. Devido, provavelmente, à atual estratégia global de controle da esquistossomose, construída em torno da quimioterapia preventiva, que é a administração regular de medicamentos a populações de risco sem diagnóstico prévio. Por outro lado, comentam também que muitos avanços nos testes diagnósticos ocorreram a partir de investimentos públicos, na maioria acadêmicos, além dos institutos de pesquisa. Alguns até frutos da desconexão clássica entre o academicismo e a indústria.

3.6.2.1 POC-CCA (TESTE RÁPIDO DE URINA – “POINT OF CARE” – ANTÍGENOS CATÓDICOS CIRCULANTES)

A captura de antígenos circulantes, sejam eles anódicos (*Circulating Anodic Antigen - CAA*) ou catódicos (*Circulating Cathodic Antigen - CCA*), ambos com caráter

proteoglicanos derivados do epitélio intestinal do *Schistosoma* sp., são promissores e foram testados a partir do uso do soro ou da urina por DEELDER et al., (1989), utilizando-se de um ensaio de hemaglutinação indireta, da plataforma ELISA com anticorpos monoclonais. Em 2004, VAN DAM et al., detectaram antígeno catódico circulante na saliva e na urina e ressaltaram a importância de um diagnóstico menos invasivo e mais rápido. É importante destacar que tanto o CAA, quanto o CCA podem indicar infecção ativa presente e serem utilizados para avaliação de resposta terapêutica (WEERAKOON et al., 2015). E nestes casos, a alta especificidade, a possível estimativa de carga parasitária, e a queda acentuada desses antígenos circulantes após tratamento, permitindo uma avaliação de cura, justificaram o avanço das pesquisas na busca por novas técnicas diagnósticas envolvendo os antígenos circulantes, mesmo considerando resultados de sensibilidade baixa em áreas de baixa endemicidade (GOMES et al., 2014; WEERAKOON et al., 2015; SIQUEIRA, et al., 2016).

Essa detecção de antígenos na urina pelo teste “point-of-care circulating cathodic antigen” (POC-CCA ou CCA) ou teste rápido de urina tem demonstrado ser uma alternativa direta ao método de Kato-Katz pelos estudos comparativos que avaliaram muitas áreas de alta e moderada endemicidade para diferentes espécies de *Schistosoma* (COLLEY et al., 2013). SOUSA-FIGUEIREDO et al., 2013, destacaram que apesar da especificidade ter sido alta, maior que 87%, nos testes que avaliaram o CCA, a sensibilidade foi muito baixa, chegando a 16,7% quando foi utilizado o protocolo de testes com baixa transmissão. FERREIRA e colaboradores, (2017), determinaram uma sensibilidade de 68,1% e especificidade de 72,8 % com o POC-CCA quando comparadas às de Kato-Katz, três amostras, três lâminas, que apresentou sensibilidade de 25,6% e especificidade de 94,6%, nos testes realizados em 300 indivíduos com idade entre 7-76 anos, na cidade de Pains, MG, considerada área de baixa transmissão para esquistossomose mansoni.

De tal forma que, ainda se faz necessário estudos epidemiológicos comparativos em áreas de baixa prevalência ou áreas endêmicas de baixa transmissão, ou em áreas não endêmicas no Brasil e especialmente em Minas Gerais, onde os estudos ainda permanecem escassos (SIQUEIRA et al., 2016; FERREIRA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; BEZERRA, et al., 2018, GRENFELL et al., 2013; GRENFELL et al., 2018). Há que considerar, também, que resultados positivos no POC-CCA, indicados como traços, ou fracamente reagentes, elevam sobremaneira os resultados de sensibilidade, como observado por SIQUEIRA e colaboradores, (2016), que indicaram uma

positividade de 22,7% (32/141 – considerando traço como positivo) e, apenas 2,1% considerando-se os traços como negativos. BEZERRA, e colaboradores (2018) em estudo realizado entre 2013 e 2015 na comunidade de Bananeiras, zona rural do município de Capistrano, Ceará, nordeste do Brasil, também reportaram diferenças significativas na sensibilidade do POC-CCA quando consideram os traços como positivos, comparados quando consideraram os traços como negativos.

GRENFELL et al., (2019) relataram que os testes rápidos com urina, POC-CCA necessitam de sensibilidade alta para que possam ser aplicados em trabalhos de campo e principalmente em área de baixa endemicidade. Nesse mesmo artigo, os autores testaram e avaliaram o desempenho com indivíduos de áreas de baixa endemicidade, de duas marcas disponíveis de testes rápidos na urina, a POC-CCA[®] e Urina CCA (Shisto) ECO-TESTE[®]. No protocolo com indivíduos com carga parasitária de 0-76 OPG, portanto de baixa endemicidade, os dois kits testados tiveram um desempenho ruim, quando comparados com K-K, GS e POC-FLT (após concentração da urina). Os autores concluíram que os kits POC-CCA[®] e ECO-TESTE[®] foram inadequados para aplicação em áreas de baixa endemicidade. E, quando foi utilizado o POC-FLT houve melhora no desempenho. Mas, ressaltam a necessidade de buscas por testes mais precisos e avaliações em áreas de baixa endemicidade (GRENFELL et al., 2019).

PERALTA e colaboradores em (2018), ressaltaram a controvérsia dos traços, ou fraco reativos ou reatividade vestigial lidos nos kits comerciais do POC-CCA e questionaram se os resultados são verdadeiramente confiáveis quando o POC-CCA é aplicado nas áreas de baixa endemicidade. Pois, a baixa carga parasitária, comum nessas áreas de baixa endemicidade, diminui ainda mais a acurácia do POC-CCA. Resultando, dessa maneira, em sérios resultados conflitantes. Além do que, a eliminação de resultados falsos positivos (de novos kits comerciais) não resultou na detecção de verdadeiros positivos. Dessa forma, destacam, PERALTA e colaboradores, (2018), que traços, fraco positivos ou reatividade vestigial podem ser verdadeiras armadilhas diagnósticas.

Resultados discordantes entre K-K e POC-CCA e até mesmo entre kits de testes rápidos na urina diferentes, seja por fabricantes ou lotes de um mesmo fabricante, também foram relatados por VIANA et al., (2019), e a interpretação desses resultados discordantes, por exemplo quando K-K é positivo e POC-CCA negativo ainda são de interpretações conflitantes. Neste mesmo artigo, os autores ainda relataram a discrepância entre os resultados obtidos em diferentes lotes de POC-CCA quando testados com uma mesma amostra de urina. E, questionaram sobre o controle de qualidade desses kits.

3.6.2.2 ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNORBENT ASSAY)

São descritos diversos métodos imunológicos indiretos como a Intradermoreação, Hemoaglutinação Indireta – IHAT -, Imunofluorescência Indireta – IFT- teste de Precipitina Circomoval (*Circumoval Precipitina test- COPT*), e ELISA (*ENZYME-LINKED IMMUNORBENT ASSAY*).

O ensaio imunoenzimático ELISA ou Teste de Imunoabsorção Enzimática tem sido o principal e mais comumente utilizado. Apresenta alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico das esquistossomoses. Neste caso, ocorre a adsorção de antígenos ou anticorpos solúveis em placa de poliestireno. Portanto, nessa reação imune, ocorre uma ligação muito específica entre antígenos e anticorpos que pode ser detectada qualitativa ou quantitativamente (CAVALCANTI et al., 2013). Os autores também destacam que, em áreas de baixas cargas parasitárias e endemicidade também baixas, várias estratégias diagnósticas devem ser empregadas, juntamente com ensaios imunológicos e moleculares, na constante busca real das taxas de infecção.

O teste sorológico ELISA é o mais utilizado e apresenta alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico das esquistossomoses. E a reação imune antígeno-anticorpo pode ser qualitativa e quantitativa (WEIFENG et al., 2018). Com a utilização do teste ELISA podemos detectar várias classes de anticorpos a partir do reconhecimento por diferentes antígenos expressos em qualquer fase do ciclo do *S. mansoni* (ENGVALL & PERLMAN, 1971). Essa capacidade de detecção sorológica de uma grande variedade de classes de anticorpos aliada ao uso de ampla gama de antígenos torna o teste ELISA mais utilizado dentre os imunodiagnósticos (GOMES et al., 2014; WEIFENG et al., 2018).

O teste de intradermoreação foi pioneiro entre os testes imunológicos. E neste caso são utilizados antígenos solúveis e diluídos de ovos, larvas e de vermes adultos, do parasito que, são administrados via injeção intradérmica. A resposta é avaliada a partir da detecção e reação dos anticorpos. É relativamente confiável nos casos de infecções recentes. Foi utilizada em muitos inquéritos epidemiológicos no passado, mas não é mais recomendada atualmente. A reação permanece positiva por longos anos, mesmo em indivíduos curados, produzindo uma alta taxa de falso-positivos (BRASIL, 2014 a; WEERAKOON, 2015).

No teste de hemaglutinação indireta – IHAT, antígenos solúveis de ovos de *S. mansoni* são anexados a partir da adsorção na superfície de hemácias de carneiro que

sofrem a aglutinação resultante da reação antígeno-anticorpo. Portanto, quando hemácias sensibilizadas são expostas aos soros de indivíduos suspeitos da doença, os antígenos adsorvidos na superfície das hemácias reagem com os anticorpos específicos provocando aglutinação macroscópica. A sensibilidade da técnica é de média a alta, mas a especificidade é baixa. E pode ser observada também reações cruzadas com outros helmintos e persistência de reações positivas após tratamento (GOMES et al., 2014; WEERAKOON et al., 2015).

A base do teste de imunofluorescência indireta – IFT está na reatividade entre os antígenos parafinados de ovos, cercárias e verme adultos do parasito e anticorpos anti-*Schistosoma* obtidos a partir do soro ou de outros fluidos corporais. Esse teste usando-se anticorpos IgM e IgA nas fases agudas e crônicas da esquistossomose apresentam boa sensibilidade em áreas de baixa carga parasitária (KANAMURA et al., 1998). Mas, segundo GOMES et al., (2014), a exigência de microscópio adequado e complexo, técnicos bem treinados e reagentes muito específicos são entraves para o uso da IFT, como diagnóstico de rotina em áreas endêmicas da esquistossomose.

O teste de Precipitina Circumoval (*Circumoval Precipitina test* - COPT) ou simplesmente reação periovular, foi preconizada em 1954 por OLIVER-GONZALEZ e tem como base a formação de um precipitado de aspecto hialino em torno dos ovos liofilizados de *S. mansoni* após incubação com soro de indivíduos infectados. Alta sensibilidade e especificidade foram relatadas por ALARCÓN DE NOYA, (2007), e GOMES et al., (2014). São fatores desfavoráveis ao teste da reação periovular, o longo tempo de execução (48 horas), muito trabalhoso e soroconversão muito variável (WEERAKOON et al., 2015).

4 JUSTIFICATIVA

As alterações epidemiológicas da esquistossomose, em Minas Gerais e em outros estados da federação, destacando-se principalmente a queda nas cargas parasitárias, devido às sucessivas intervenções terapêuticas, além das dificuldades diagnósticas utilizando-se apenas do método coprológico de Kato-Katz (KATZ et al., 1972), podem subestimar as taxas reais da prevalência nestas áreas. Assim, tornou-se necessário a busca por novos métodos diagnósticos mais sensíveis, de fácil aplicação e capazes de identificar infecções baixas e/ou muito baixas, para um correto e rápido tratamento e para avançar no controle e na eliminação da esquistossomose no Brasil (ENK et al., 2008; WHO, 2009; GUIMARÃES et al., 2010; SCHOLTE et al., 2012; BRASIL, 2014 a, b).

Desde 1975, são criados programas de combate e controle da esquistossomose no Brasil. A partir de 1976, foi criado o Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE), tratando como prioridade o combate e controle da doença. Na década de 1990 ocorreu a descentralização das ações de controle e vigilância, ampliando a participação dos municípios e diversas adequações regionais e municipais foram desenvolvidas. A descentralização ocorrida a partir de 1993 está relacionada com as alterações epidemiológicas e os novos padrões de positividade diminuídas nas diversas áreas endêmicas (BRASIL, 2014 a e b). Porém, com a descentralização do PCE, surgimento de novas prioridades para os serviços da saúde e escassez de mão de obra e verbas federais, estaduais e municipais, houve uma tendência de abandono do PCE no estado e especialmente no Norte e Nordeste de Minas Gerais, regiões mais afetadas pela esquistossomose mansoni.

A distribuição da esquistossomose em Minas Gerais apresenta um padrão irregular, desde áreas de transmissão muito baixas, ausentes, ou não endêmicas como as regiões sul, oeste, noroeste e triângulo, até áreas de maior endemicidade como as regiões nordeste e norte. A região Norte é endêmica (Médio São Francisco e Itacambira), Oriental e Centro (Alto Jequitinhonha, Metalúrgica, Oeste e Alto São Francisco) destacando-se na transmissão ativa da esquistossomose (GAZZINELLI et al., 2001; SISPCE/SVS/MS, 2017; KATZ, 2018). Situado na região Norte do estado de Minas Gerais (Médio São Francisco), encontra-se o município de Januária, a uma distância de 600 Km de Belo Horizonte (**Figura 4**), determinado geograficamente pelos paralelos 15° 29'16" de latitude sul, com interseção pelo meridiano 44° 21'43" de longitude oeste.

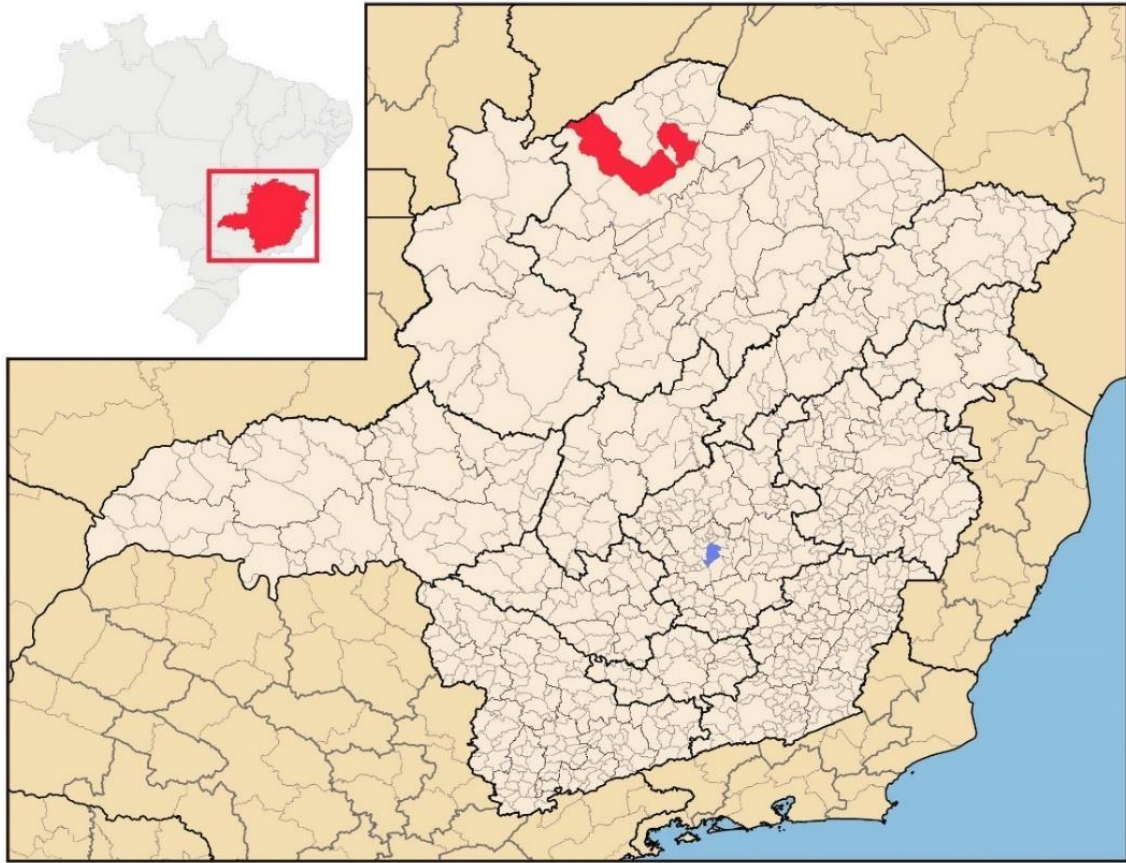


Figura 4. Localização do município de Januária no estado de Minas Gerais em relação a capital, Belo Horizonte. Em vermelho município de Januária, em azul município de Belo Horizonte. FONTE: ADAPTADO DE IBGE, 2008.

O Município de Januária, MG, através do Departamento de Endemias e Vigilância Ambiental da Secretaria Municipal de Saúde, mantém boas relações e diversos convênios com pesquisadores da UFMG desde os anos 2000. No município, o Departamento de Parasitologia, ICB, UFMG, mantém um laboratório de campo, para disciplinas dentro do Programa de Pós-graduação em Parasitologia e tem colaborações para conduzir pesquisas sobre as principais doenças parasitárias presentes na região, especialmente Leishmaniose Tegumentar Americana e Esquistossomose.

Com o parcial abandono do PCE, as pesquisas conduzidas pela UFMG tornaram-se cada vez mais importantes para o município de Januária (OLIVEIRA et al., 2018; VIANA et al., 2019; MAGALHÃES, et al., 2020). Devido à grande extensão do município, há anos muitas comunidades e localidades não tem sido trabalhadas pelo PCE, segundo o coordenador Adailton Viana Bitencourt, resultando em incertezas e cobranças pela população.

Levantamentos epidemiológicos e precisos são essenciais para definir a situação endêmica da esquistossomose e para dirigir intervenções diferenciadas na população atingida (WHO, 2012). O diagnóstico, até então baseado em exames coprológicos por método de Kato-Katz (1 amostra fecal com uma ou duas lâminas), necessita cada vez mais de métodos alternativos, como por exemplo o teste rápido da urina (POC – CCA) (COLLEY et al., 2013 e GRYSSELS et al., 2006). Além disso, a aplicação de métodos sorológicos e/ou moleculares são indicados para triagem e para aumentar a acurácia do diagnóstico em certas situações (CAVALCANTI et al., 2013; GRENFELL et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; MAGALHÃES et al., 2020; SANTOS, 2019) e o uso do teste ELISA utilizando-se IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA, pode auxiliar na triagem dos casos supostamente positivos, ainda que, não seja capaz de definir se a infecção esquistossomótica é passada ou ativamente presente.

Portanto, a nossa proposta foi de fazer levantamentos epidemiológicos em um estudo transversal, para a esquistossomose em três comunidades rurais do Município de Januária, que não tem sido trabalhadas pelo PCE há anos (Bom Jantar e Gameleira) ou que foram trabalhadas de forma incompleta pelo PCE (Barra do Pindaibal). Para um diagnóstico mais preciso da esquistossomose, métodos alternativos ao Kato-Katz foram incluídos e o desempenho foi comparado com o método recomendado pela OMS. Os dados obtidos neste estudo poderão auxiliar na discussão e redefinição de limites para endemicidade (baixa, média e alta) da esquistossomose e propor novas faixas de prevalência para estratégias de tratamento preventivo estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2012).

Como intervenções adicionais, foram realizadas várias palestras de sensibilização nas localidades de Gameleira, Bom Jantar e Pindaibal, (Januária, MG). Todos os moradores foram convidados a participarem das palestras, seminários, aulas teóricas e práticas, procurando enriquecer e sedimentar os novos conhecimentos das principais verminoses, destacando-se a esquistossomose mansoni (ciclo, transmissão, patologia, diagnóstico, tratamento, controle de cura e prevenção) aumentando a participação de toda a comunidade e ressaltando a importância dessa endemia. Ressalto também que, a participação ativa de todos, foi crucial para alcançarmos o sucesso desejado e norteou as intervenções necessárias para uma possível interrupção da transmissão ativa da esquistossomose nas regiões trabalhadas (**Figura 5**).

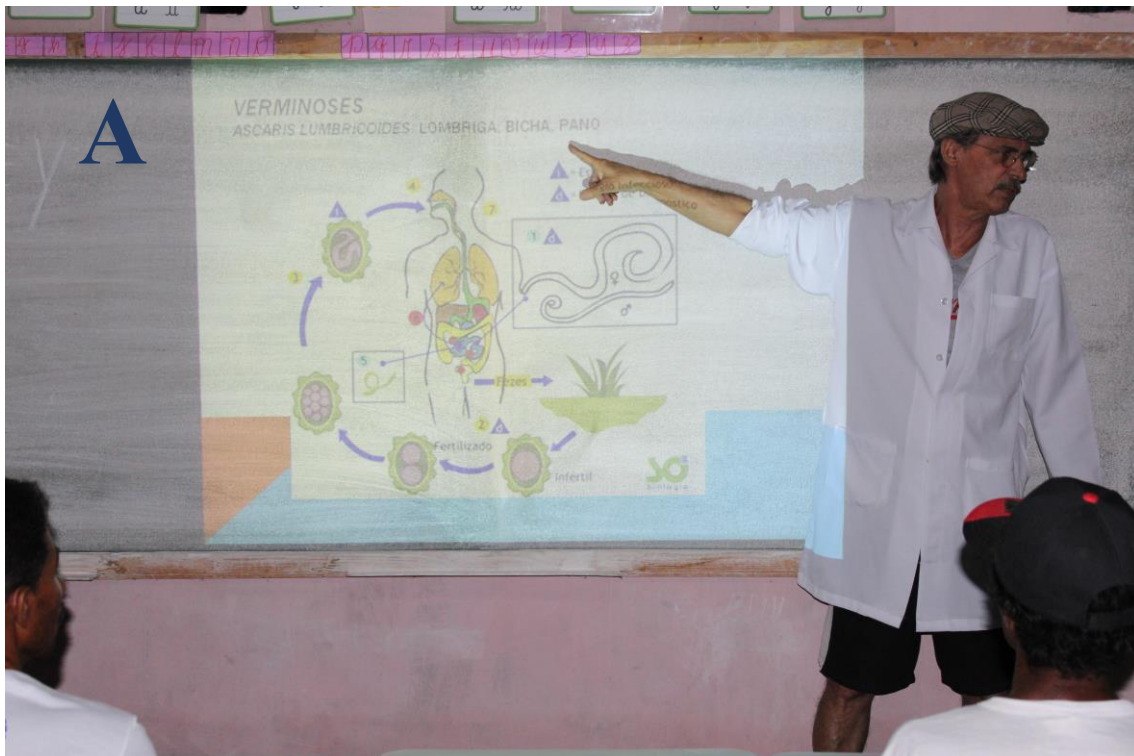


Figura 5. A) Trabalho de Educação em Saúde, na localidade rural de Barra do Pindaibal, Januária, Minas Gerais. B) Veredas em Barra do Pindaibal. Fonte: Próprio autor

As amostras biológicas (fezes, urina e sangue) coletadas, foram processadas, estocadas e analisadas no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses, Januária, MG, no Departamento de Endemias e Vigilância Ambiental da secretária Municipal de Saúde de Januária, MG, e no Laboratório de Helmintos Intestinais do ICB/UFMG. Também foram utilizados os recursos adicionais aprovados pela Organização Mundial de Saúde para a aquisição de material de consumo e para a compra do teste rápido de urina (TDR, Small Grants Scheme, US\$ 15.000,00) pelo Laboratório de Helmintos Intestinais ICB/UFMG.

Os trabalhos de campo foram conduzidos em colaboração com a Equipe de Controle da Esquistossomose do Departamento de Endemias e Vigilância Ambiental da secretária Municipal de Saúde de Januária, MG. Várias etapas desse projeto de doutorado (especialmente as atividades de campo) foram acompanhadas e realizadas com a colaboração e participação dos alunos de doutorado Diogo Tavares Cardoso, Dayane Costa de Souza, Vanessa Normândio de Castro e dos doutores Dr. Agostinho Gonçalves Viana, Dra. Fernanda do Carmo Magalhães, Dr. João Paulo dos Santos, todos do PPGPAR/ICB/UFMG. Resultados preliminares desse projeto já foram apresentados em congressos nacionais, simpósios internacionais e encontros de pesquisa SILVA, R. E. et al., 2017, 2018). E brevemente serão publicados em revistas nacionais e/ou internacionais indexadas.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o desempenho e a sensibilidade dos testes imunológicos POC-CCA e ELISA (IgM-anti-SWAP e IgG anti-SEA) em comparação ao método parasitológico de Kato-Katz no diagnóstico da infecção por *S. mansoni* para determinação de prevalência em comunidades de baixa e alta endemicidade no município de Januária, Minas Gerais.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

✓ Determinar a prevalência da infecção por *S. mansoni* pelo método de Kato-Katz em relação ao sexo e faixa etária, na população das localidades rurais: Bom Jantar e Gameleira, Distrito de Tejuco, e Barra do Pindaibal do Distrito de São Joaquim, Município de Januária, Minas Gerais;

✓ Determinar a prevalência da infecção por *S. mansoni* a partir do teste rápido de urina (POC-CCA[®]) em relação ao sexo e faixa etária, na população das localidades rurais: Bom Jantar, Gameleira e Barra do Pindaibal;

✓ Determinar a soroprevalência da infecção por *S. mansoni* a partir da reatividade dos imunoenaios comerciais ELISA IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA (*Euroimmun*, Alemanha) em relação ao sexo e faixa etária, na população das localidades rurais: Bom Jantar, Gameleira e Barra do Pindaibal;

✓ Avaliar a concordância do teste rápido de urina (POC-CCA) e dos imunoenaios ELISA IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA em relação ao exame parasitológico de fezes (EPF) pela técnica Kato-Katz;

✓ Avaliar possíveis correlações entre carga parasitária e níveis de imunoglobulinas IgM e IgG, e ao antígeno catódico circulante (CCA) na urina;

✓ Determinar as correlações entre a idade e as respostas imunológicas às IgM anti- SWAP e IgG anti-SEA.

6 METODOLOGIA

6.1 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os princípios éticos foram respeitados conforme as orientações da Resolução 466/12 (Brasil, 2013). A decisão do COEP-UFMG foi deferida em 21/09/2015, com o parecer de aprovação pelo CEP (CAAE: 47200115.8.0000.5149) (**ANEXOS A e B**).

Previamente o estudo foi explicado para a população, líderes da comunidade e Agentes Comunitários de Saúde (ACS), (**Figura 6**), em busca de uma ampla aceitação. Toda a comunidade foi convidada para participar voluntariamente no estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -TCLE (**ANEXO C**) foi entregue e assinado por todos os participantes. Os menores de 18 anos receberam e assinaram um Termo de Assentimento Livre e Esclarecido -TALE após a assinatura do TCLE pelos pais ou responsáveis (**ANEXOS D e E**).

O Município de Januária, foi incluído no projeto de pesquisa financiado (CNPq, DECIT N° 44/2012) e os principais equipamentos para coleta e estocagem de material biológico já estavam estruturados no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses. A colaboração entre o Departamento de Parasitologia e a Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Januária, está estabelecida há vários anos.

Os resultados dos exames foram apresentados aos gestores de saúde do município após a avaliação, o laudo (**ANEXO F**) individual do exame parasitológico entregue devidamente identificado e assinado pelo coordenador do estudo ao gestor e posteriormente a todos indivíduos.

Os positivos para esquistossomose (K-K) e/ou geohelmintoses foram referenciados às Unidades Básicas de Saúde (UBS), onde foram avaliados clinicamente, por médicos de referência. Os positivos para esquistossomose receberam gratuitamente o tratamento com o Praziquantel por via oral, além de orientações relacionadas a avaliação da cura e reinfeção. Aos positivos para geohelmintos foi indicado o tratamento com o Albendazol em dose única (400mg).



Figura 6. Sensibilização da população sobre esquistossomose e parasitoses intestinais. Explicação do projeto e convite à participação. Na Escola Pública Municipal Fazenda Pindaibal II. Fonte: Próprio autor

6.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico transversal a partir da aplicação de métodos diagnósticos quantitativos, com pesquisa descritiva e comparativa. Neste estudo verificou-se a associação entre os desfechos parasitismo e as variáveis como sexo e faixa etária.

6.3 ÁREA DE ESTUDO

6.3.1 JANUÁRIA

Com uma população estimada em 67.628 habitantes (IBGE, 2018), o município de Januária (**Figura 7**) possui uma área de 6.691,174 km² com uma densidade demográfica de cerca de 10,1 hab./km².

Em relação a renda, no ano de 2016, o salário médio mensal era de 1.7 salários mínimos. A proporção de pessoas ocupadas em relação à população total era de 8.4%. Considerando domicílios com rendimentos mensais de até meio salário mínimo por pessoa, tinha 47% da população nessas condições. Enquanto que, em relação a educação, a taxa de escolarização (para pessoas de 6 a 14 anos) foi de 96,4% em 2010. Em 2017, os alunos dos anos iniciais da rede pública da cidade tiveram nota média de 5,5 no IDEB.

Para os alunos dos anos finais, essa nota foi de 5,6. FONTE: Qedu.org.br ideb/inep (2017).

Considerando-se alguns aspectos de saúde e saneamento, a taxa de mortalidade infantil média na cidade é de 11,59 para 1.000 nascidos vivos. As internações devido a diarreias são de 0 para cada 1.000 habitantes. O município de Januária, apresenta 37,2% de domicílios com esgotamento sanitário, 83,9% de domicílios urbanos em vias públicas com arborização e 3,7% de domicílios urbanos em vias públicas com urbanização adequada (presença de bueiro, calçada, pavimentação e meio-fio).

Desde 2005, o Departamento de Parasitologia do ICB/UFMG mantém um convênio com a Secretaria Municipal de Saúde de Januária, e em 2011 foi inaugurado o Centro de Esquistossomose no Distrito de São Joaquim, facilitando e aumentando as pesquisas e vigilância em relação não só a Esquistossomose, mas também às demais parasitoses como Leishmanioses e Doença de Chagas.

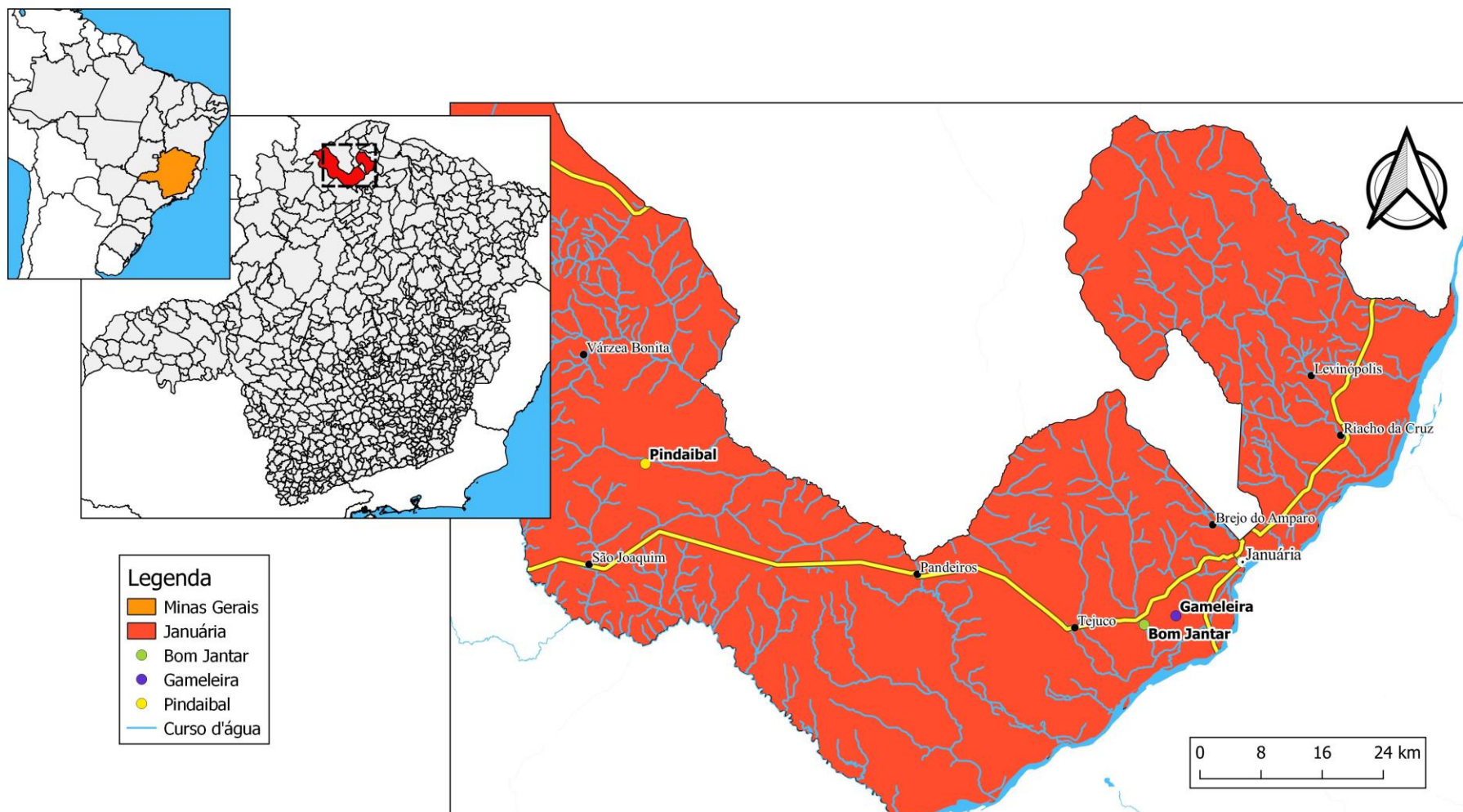


Figura 7. Município de Januária, MG, destacando-se as comunidades de Gameleira, Bom Jantar e Barra do Pindaibal (TAVARES, 2020).

O Programa de pós-graduação em Parasitologia ICB/UFMG mantém a disciplina: Atividade de Campo I, coordenada pelo Prof. Stefan Michael Geiger com a participação efetiva de diversos outros professores e doutores do Departamento de Parasitologia ICB/UFMG. Em relatório final da disciplina, os alunos de mestrado e doutorado do ano de 2016, determinaram o índice de positividade para esquistossomose mansônica no distrito de São Joaquim, em 29,8 % (14/33) obtido a partir de 1 amostra de fezes por 2 lâminas de Kato-Katz (SILVA et al., 2016).

Analisando-se os dados do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) no município de Januária, entre os anos de 1996 a 2010, observa-se uma média de 8,6% (**Figura 8**) de localidades trabalhadas entre as 463 reconhecidas geograficamente. Somente no ano de 1999, foi trabalhado o percentual de 20% de localidades como recomendado pelo MS, apontando uma positividade de aproximadamente 66%. Mesmo não cobrindo os 20% de busca ativa nas localidades anualmente, entre aquelas 596 trabalhadas no período de 1996 a 2010, cerca de 76% apresentaram positivas para esquistossomose (RUAS et al., 2013).

Anos	Total de localidades trabalhadas	População Trabalhada	Total de Localidade Positiva	Nº de Pessoas s/ Ovos	% de localidade positiva	Total de localidade existentes
1996	43	4884	36	3558	83,72%	463
1997	74	8701	66	6369	89,19%	463
1998	22	3046	21	2263	95,45%	463
1999	93	6075	61	4998	65,59%	463
2000	30	3466	14	2671	46,67%	463
2001	32	9987	30	6837	93,75%	463
2002	44	11014	44	8498	77,27%	463
2003	54	7 150	54	5294	90,5 %	463
2004	59	7270	54	54	91,53%	463
2005	51	12941	39	8255	76,47%	463
2006	11	2831	7	2633	63,64%	463
2007	25	3641	19	2663	76,00%	463
2008	24	3030	20	2137	83,33%	463
2009	4	1957	1	1129	25,00%	463
2010	30	3550	26	2258	86,67%	463

Figura 8. Localidades positivas para esquistossomose mansoni, no município de Januária, Minas Gerais, no período de 1996 a 2010. Fonte: (RUAS et al., 2013).

Dados do SISPCE (MS, 2019) em Januária, referentes ao período de 2003 a 2015 (**Figura 9**), demonstram que em todo o período, foi trabalhada (recipiente entregue) uma população de 50.202 indivíduos, sendo que 80% (n= 40.175) foram examinados e 13,1% (n= 5.268) apresentaram a infecção para Esquistossomose mansoni, portanto,

classificando o município como de média/moderada endemicidade, percentual de positividade entre 5 e 15%.

Considerando-se os positivos para esquistossomose mansoni no período, a maior proporção de ovos encontrados foi de 76,6% (4.036/5.268) com carga baixa (< 100 OPG), e 19,6% (n= 682) com carga moderada (100 a 399 OPG), apenas quatro indivíduos apresentaram carga alta (> 399 opg), caracterizando a carga parasitária predominante como baixa (WHO, 1994). Entre aqueles 5.319 parasitados registrados no SISPCE, no período (incluindo atendimento de demanda espontânea) e indicados ao tratamento, somente 83,7% (n= 4.453) foram tratados, 14,7% (n= 784) não foram tratados por contraindicação, e 0,6% (n= 31) por ausência.

Foi observado ainda que, no mesmo período 12,6% (n= 5.049/40.175) foram positivos para outras verminoses, incluindo *A. lumbricoides* com 55,0% (n= 2.777); Ancilostomídeos com 24,0% (n= 1.211); *E. vermiculares* com 8,4% (n= 426); *T. trichiura* com 4,4% (n= 224); *Hymenolepis nana* com 4,1% (n= 205); *Taenia* sp. com 2,7% (n= 137), *Strongyloides stercoralis* com 0,1%, e 1,3% (n= 64) não especificados.

Entre 2008 e 2019, foram notificados no SINAN (MS, 2019) 1.304 casos da esquistossomose. Porém, entre os anos de 2008 e 2011, 1.285 casos permaneceram com a forma clínica indeterminada, com apenas 3 casos no ano de 2010 identificados com a forma clínica intestinal. Não existem registros de casos no período de 2012 a 2014, e entre 2015 e 2019, somente 10 casos foram identificados com formas clínicas graves.

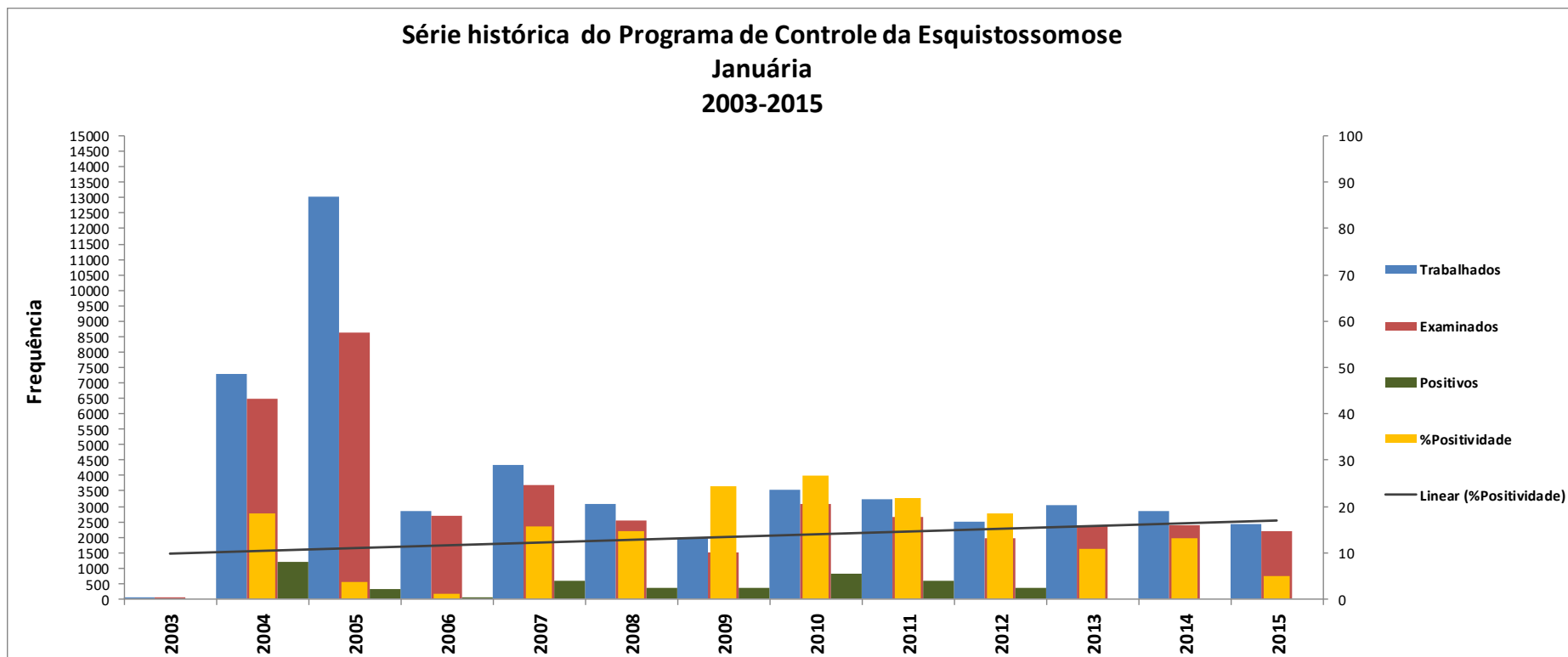


Figura 9. Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) em Januária, 2003 a 2015. Acesso em julho (Ministério da Saúde, 2019) (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/pce/cnv/pcemg.def>)

6.3.2 DISTRITO DE TEJUCO – LOCALIDADES DE GAMELEIRA E BOM JANTAR

O trabalho foi realizado nas localidades rurais de Gameleira determinada pelas coordenadas 15°33'3.94" de latitude sul e 44°26'32.99" de longitude oeste e Bom Jantar (15°33'37.47"S e 44°28'54.35"O) situadas aproximadamente a 18 Km do centro do município de Januária, Minas Gerais. Na comunidade de Gameleira vivem cerca de 350 pessoas, oriundas de antigos quilombos. Há mais de 30 anos que a população local recebe água de poço artesiano. As casas são de alvenaria e têm banheiros e caixa d'água. O esgoto sanitário é lançado em fossa negra. Na comunidade existe a Associação Remanescentes Quilombola de Gameleira, certificada em 02/12/2004 (BRASIL, 2016). A comunidade tem naturalmente aptidão agrícola com o cultivo de mandioca, feijão e cana-de-açúcar. O Bolsa Família do governo Federal é a renda mais comum, além das aposentadorias (BASTOS, 2016; BRASIL, 2014).

A localidade de Bom Jantar, situada muito próxima a Gameleira, também tem enorme aptidão agrícola e usa as águas da Barragem de Bom Jantar (**Figura 10 A**) para irrigação de suas lavouras (milho, mamão, feijão, mandioca, cana-de-açúcar). Em Bom Jantar encontra-se também a Escola Estadual Faustino Pacheco de ensino fundamental II, do 6º ao 9º ano. A escola tem boa infraestrutura predial, a água é fornecida a partir de poço artesiano. Tem banheiros, bebedouros e cantina que fornece alimentação aos alunos. Em inquérito coproscópico realizado nas duas localidades no ano de 2011 foi detectado uma prevalência de cerca de 7% para esquistossomose (comunicado do chefe do Departamento de Endemias e Vigilância Ambiental da Secretaria Municipal de Saúde de Januária, MG). A barragem de Bom Jantar (**Figura 10 A**) também é utilizada para lazer (pesca e natação). Na **figura 10 B**, observa-se as características da localidade de Gameleira.



Figura 10. A) atividades recreativas de risco para infecção para *S. mansoni* na barragem de Bom Jantar B) Entrada da localidade de Gameleira. Fonte: Próprio autor.

6.3.3 DISTRITO DE SÃO JOAQUIM – BARRA DO PINDAIBAL

O Distrito de São Joaquim pertence ao município de Januária, localizado a uma distância de 98 Km da sede. A maior parte das moradias recebia água diretamente do rio sem nenhum tratamento. Em agosto de 2016 iniciou o fornecimento de água tratada para as residências. A população não conta com uma infraestrutura viária pavimentada, tanto nas ruas que interligam os bairros, quanto no percurso para Januária, o que torna o local de difícil acesso. Serviços relacionados ao atendimento a saúde da população também são bastante precários, no entanto, a escola presente na região conta com uma boa infraestrutura para o ensino dos alunos. Mas, alguns destes necessitam de transportes diários até a escola, que por muitas vezes fica quebrado e impossibilitado de transitar. Devido a algumas dessas características o distrito é conhecido por apresentar altas prevalências de diversas parasitoses. Entre elas, destacam-se a Esquistossomose, a Leishmaniose e a Doença de Chagas, que infelizmente, ainda possuem o caráter endêmico nessa população (**Figura 11**).

Na localidade de Barra do Pindaibal residem cerca de 48 famílias e cerca de 200 pessoas que vivem na sua maioria do programa de Bolsa Família, aposentadoria, trabalhadores informais na capina, pequenos serviços agrícolas esporádicos. A comunidade usa a água do córrego do Pindaibal, para banho, afazeres domésticos e lazer, dentre outros. Não há poço artesiano ou água tratada. Os banheiros ou privadas são externas e sem esgoto, os resíduos são lançados em pequenas fossas secas, ou mesmo a céu aberto. A Escola Municipal Fazenda Pindaibal II, fornece o ensino fundamental I (1ª a 5ª série), e alimentação aos alunos.



Figura 11. A) Distrito de São Joaquim; B e C) Escola Municipal Fazenda Pindaibal II, São Joaquim; D) Córrego Pindaibal e Veredas em Barra do Pindaibal II. Fonte: Próprio autor/Novembro 2017

6.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

6.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos nesta pesquisa residentes nas três localidades, todas as faixas etárias e de ambos os gêneros (feminino e masculino). Toda a população foi convidada a participar do estudo e entregar material fecal e urina. O sangue foi extraído apenas de crianças maiores que seis anos, adolescentes e adultos até 70 anos.

6.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas desta pesquisa todas as gestantes ou em fase de lactação, que se apresentaram nestas condições na avaliação inicial. Também foram excluídos da população de estudo, indivíduos com dificuldades de entender e cooperar com os termos do estudo, os que não assinaram os termos e os que não concordaram em participar.

✓ Gameleira e Bom Jantar

Nas localidades de Gameleira e Bom Jantar, residiam cerca de 450 indivíduos segundo o Reconhecimento Geográfico (RG) do município de Januária, no ano de 2017 (ano da coleta de amostras). Consentiram/Assentiram participar do estudo nestas localidades 290 indivíduos.

✓ Barra do Pindaíbal

Já na localidade de Barra do Pindaíbal, residiam no momento da coleta, cerca de 48 famílias, perfazendo aproximadamente 200 indivíduos conforme o RG do município no momento da coleta das amostras no ano de 2017. Consentiram/Assentiram participar do estudo nesta localidade 91 indivíduos.

6.5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

A coleta de amostras biológicas (fezes, urina, sangue) foi realizada em um só momento nas três localidades. O **fluxograma 1**, apresentado no final deste título

representa o número total de indivíduos amostrados por método diagnóstico, nas três localidades.

✓ Coleta de Fezes

Para o diagnóstico parasitológico, no mínimo, uma amostra de fezes foi coletada em frasco de 50 mL devidamente identificado com código único para cada indivíduo. Todos foram orientados quanto a forma correta de realizar a coleta em relação a quantidade, ao armazenamento e a entrega das amostras. Foram orientados ainda a manter a identificação do frasco e a não coletar fezes diarreicas, pela dificuldade de confeccionar as lâminas.

Em todas as localidades Bom Jantar, Gameleira (baixa endemicidade), e em Barra do Pindaibal (alta endemicidade) foi coletada uma amostra fecal e confeccionadas duas lâminas por cada amostra. (1 amostra/2 lâminas).

✓ Coleta de Urina

Para realização do teste POC-CCA uma amostra de urina (5-10 ml) foi coletada em frascos de 50 mL previamente identificados com o código único para cada indivíduo. Todos foram orientados sobre a coleta, sendo utilizada a primeira urina da manhã, dispensando-se o primeiro jato. O teste POC-CCA foi realizado no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses, Januária, MG. De cada amostra de urina foram aliqüotados e estocados, três microtubos tipo eppendorf de 1,5 mL, devidamente identificados e armazenados em freezer a -20°C no LHI.

✓ Coleta de Sangue

A coleta de sangue venoso foi conduzida no antebraço dos indivíduos utilizando tubos siliconizados e sem anti-coagulantes de 10mL.

As amostras foram devidamente identificadas com o código único de cada indivíduo. O sistema de coleta foi a vácuo, utilizando-se materiais apropriados para essa finalidade. Para coleta de sangue em crianças (menores de 9 anos) ou com dificuldade de acesso venoso, foram utilizados escalpes e/ou seringas com agulhas de menor calibre. As coletas foram realizadas por técnicos em

enfermagem devidamente treinados, disponibilizados pelo município. Todas as etapas de coleta foram realizadas seguindo-se os procedimentos de biossegurança.

Após a coleta o material foi centrifugado (1500 r.p.m por 10 minutos) no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmanioses, Januária. O soro foi separado e armazenado em tubos eppendorf de 1,5 mL devidamente identificados, em freezer -80°C. Para a realização da sorologia, foram descongelados e aliquotados.

6.5.1 MÉTODO PARASITOLÓGICO DE KATO-KATZ

Foram confeccionadas, para cada indivíduo, duas lâminas de microscopia óptica por amostra de fezes nas duas áreas (**Figura 12**). Todas as lâminas foram produzidas, por meio da utilização do HELM TEST – Biomanguinhos que é um teste qualitativo-quantitativo para detecção parasitológica de verminoses. O número de ovos encontrados foi multiplicado pelo fator de conversão 24 (41,7 mg em cada orifício x 24= 1000,8mg), o que correspondeu ao número de ovos por grama de fezes (OPG). A carga parasitária individual foi determinada pela média aritmética do número de ovos de *S. mansoni* por lâmina confeccionada, e a intensidade da infecção foi calculada de acordo com o OPG, conforme preconiza o método. A intensidade de infecção pode ser classificada em: não infectados (0 OPG); infectados com baixa carga parasitária: de 1-99 OPG; média: 100-399 OPG e alta: 400 ou mais (OPG) (WHO, 1994).

As lâminas foram confeccionadas, identificadas com o código de cada indivíduo, e examinadas pelo responsável do estudo e demais colaboradores devidamente treinados (técnicos do PCE de Januária, alunos da graduação e pós-graduação). As lâminas foram armazenadas em caixa de madeira exclusiva para essa finalidade. Todas as lâminas positivas, tanto para infecção pelo *S. mansoni*, quanto para geohelminthos foram conferidas por três colaboradores, e 10% das lâminas negativas foram conferidas pelo responsável pela pesquisa (controle de qualidade). Os resultados foram registrados

transferidos para um banco de dados, utilizando o software EXCEL (Microsoft-Office – 2013).

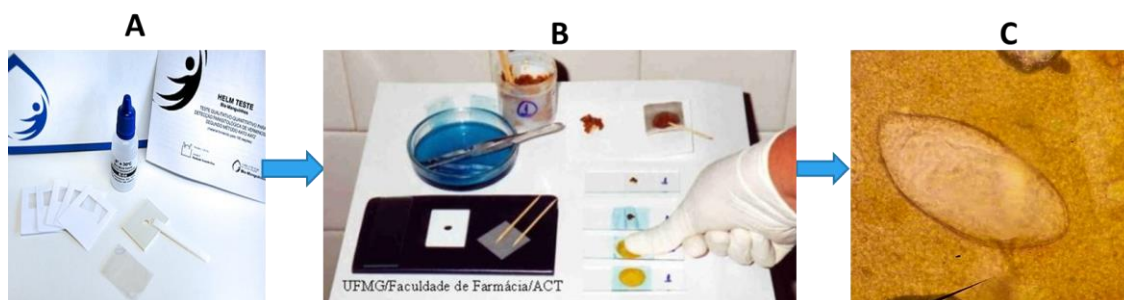


Figura 12. Método parasitológico quantitativo de Kato-Katz A) componentes do Kit disponibilizado por Biomanguinhos – Fiocruz; B) Foto esquemática da confecção de lâminas do teste de Kato-Katz (Escola de Farmácia, UFMG); C) visualização microscópica 400X de ovos de *S. mansoni*. Fonte: (Geiger S.M.).

A classificação da endemicidade pelo método parasitológico de K-K foi determinada conforme ilustrado no **Quadro 1**, e em acordo com as seguintes referências (BRASIL, 2014 a e b; ROCHA et al., 2016; Katz, 2018).

Quadro 1. Classificação da endemicidade para esquistossomose mansoni, de acordo com o percentual de positividade (BRASIL, 2014 a e b; ROCHA et al., 2016; Katz, 2018).

PERCENTUAL DE POSITIVIDADE	CLASSIFICAÇÃO ENDEMICIDADE
< 5%	BAIXA
ENTRE 5 e 15%	MÉDIA/MODERADA
> 15%	ALTA

6.5.2 MÉTODOS IMUNOLÓGICOS

✓ Detecção de anticorpos de *S. mansoni* em amostras de soro e teste humoral da reatividade pelos ensaios imuno-enzimáticos indiretos (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA), IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA *EUROIMMUN*[®] (Alemanha).

O teste ELISA indireto foi utilizado para realizar a detecção de anticorpos IgM e IgG, no soro. O teste comercial fornece microplacas de poliestireno, contendo 12 tiras de microtitulação, cada uma com 8 cavidades de reagente de interrupção revestidas com antígeno solúvel de vermes adultos (IgM anti-SWAP) ou de antígeno de ovo (IgG anti-SEA) do *S. mansoni* altamente purificados. Além disso, cada kit vem com controle

positivo, controle negativo e um tubo calibrador. Exceto o soro dos indivíduos, todos os componentes utilizados nos ensaios, foram fornecidos pelo fabricante.

Na primeira etapa dos ensaios, 10µL das amostras de soro foram diluídas (1:100) em solução tampão. Após a homogeneização e estabilização da placa à temperatura ambiente, 100µL da solução foi transferida para mesma, assim como o calibrador, e os controles positivo e negativo, e logo após foram incubadas à 37°C por 60 minutos. Após a incubação, a placa foi lavada três vezes, cada poço recebendo 300µL de solução de lavagem. Logo em seguida foi adicionado a placa 100µL da enzima conjugada, e novamente a placa foi incubada a 37°C por 30 minutos. Após a incubação, foi lavada três vezes, e adicionado 100µL de substrato, permanecendo no escuro por 30 minutos. A reação colorimétrica foi interrompida com adição de ácido sulfúrico e imediatamente levada ao leitor de ELISA para medida de fotometria, com comprimento de onda de 450 versus 620 nm. Os resultados foram salvos, e calculados conforme orientação do fabricante, onde o valor de cada poço foi dividido pelo valor do calibrador da placa, obtendo-se o coeficiente de reação, classificada conforme descrito no **Quadro 2**.

Quadro 2. Classificação de reatividade dos testes sorológicos ELISA (IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA), conforme orientações do fabricante (EUROIMMUN®). A razão de reatividade foi calculada pela divisão da densidade óptica dos controles de cada amostra, pela densidade óptica do calibrador de cada kit.

COEFICIENTES	PONTO DE CORTE	RESULTADO
RAZÃO	<0.8	NEGATIVO
RAZÃO	≥0.8 e <1.1	INCONCLUSIVO
RAZÃO	≥ 1.1	POSITIVO

✓ POC-CCA (*Point of Care* - Antígeno Catódico Circulante) *Bilharzia Schistosoma* (Rapid Medical Diagnostic Pretoria, África do Sul), lote número: 50182

O teste foi realizado, após aclimação (~25°C). Conforme o fabricante, uma gota de urina foi dispensada no local indicado, e observada a marcação do controle. Logo em seguida uma gota de tampão foi adicionada, e a reação foi observada após 20 minutos por dois leitores, sendo considerado reagente a observação positiva de pelo menos um dos

leitores. Todas as tiras foram fotografadas e os resultados registrados e transferidos para o banco de dados. A **Figura 13**, apresenta a classificação de intensidade (negativo, e reagente, traço, +1, +2, +3) da infecção adotada neste estudo para determinação dos reagentes e não reagentes (OLIVEIRA et al., 2018).

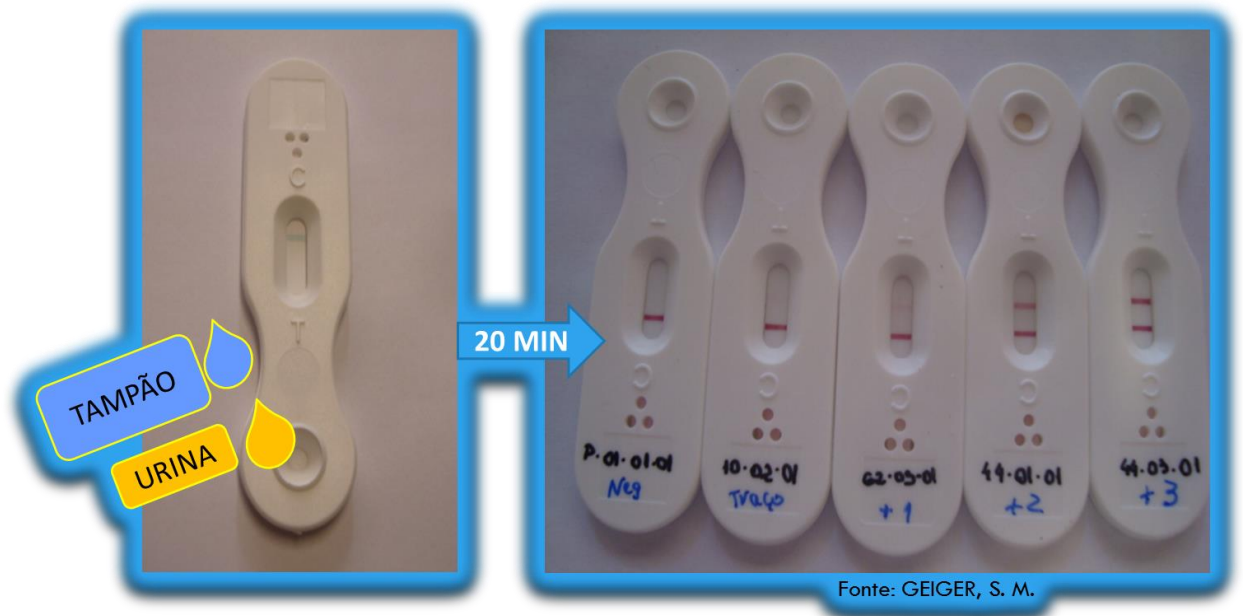
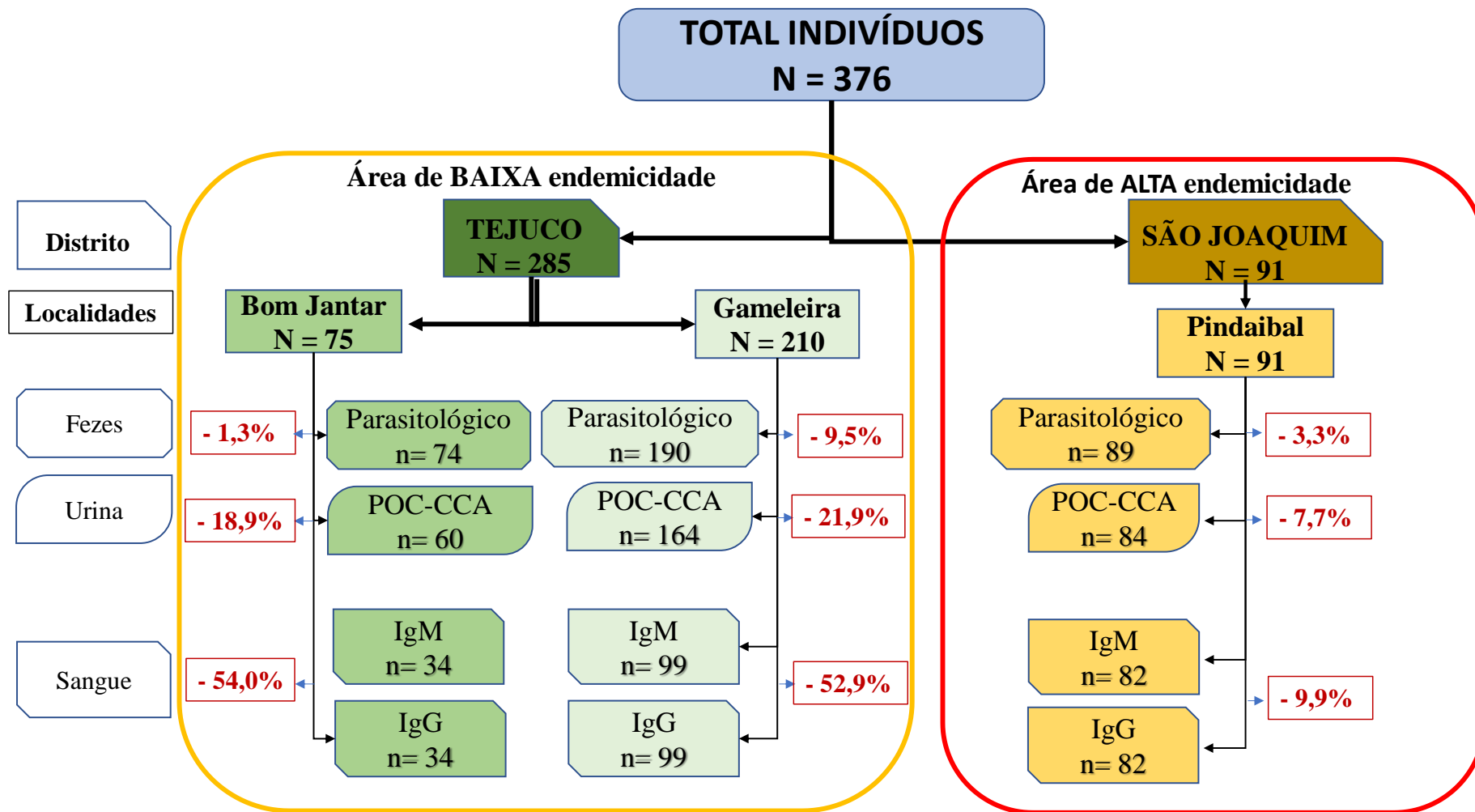


Figura 13. Classificações do Teste Rápido de Urina (POC-CCA). Os números superiores (cor negra) referem-se à identificação do paciente e os inferiores (cor azul) ao resultado diagnóstico. Pontuações visuais variaram de negativo (NEG) a traço ou reatividade vestigial, fraco (+1), moderado (+2) e fortemente positivo (+3) (Oliveira et al., 2018, modificado).

Fluxograma 1. Amostra de indivíduos examinados por área de Baixa e Alta endemicidade no Município de Januária, Minas Gerais.



6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

No Laboratório de Helmintoses Intestinais (LHI) do Departamento de Parasitologia do ICB/UFMG, o software Excel (Microsoft-office 2013) foi utilizado para digitar a partir de dupla entrada as informações coletadas, codificadas e os resultados obtidos. Os arquivos foram comparados e divergências encontradas foram corrigidas. Os programas on-line OpenEpi versão 3.01a/2013 (www.openepi.com) e STATA (versão 12.0 Stata Corporation, College Station, TX, EUA) foram utilizados para analisar os dados. Enquanto que para elaboração dos gráficos e também alguns testes estatísticos foi usado o programa GraphPad Prism versão 8.02 (www.graphpad.com).

Inicialmente, a distribuição e o conjunto dos dados foram testados quanto a normalidade ou não, utilizando-se do teste Shapiro-Wilk. Os dados não-paramétricos foram verificados pelo teste de Mann-Whitney (2 grupos) ou de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn's (mais que 2 grupos). Foi utilizado o GraphPad Prism, versão 8.02 para examinar diferenças entre os grupos. Como nível de significância um valor $p \leq 0,05$ foi adotado. Os testes do Qui-quadrado, com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$, e McNemar foram utilizados para avaliar a relação de dependência ou não, entre as variáveis consideradas no presente estudo.

A partir do cálculo do número de ovos por grama de fezes (OPG) foi determinado a intensidade da infecção. A carga parasitária individual foi calculada pela média aritmética do número de ovos de *S. mansoni* encontrados por lâminas confeccionadas, conforme descrito por KATZ et al., (1972). A carga parasitária da população foi determinada pela média geométrica das cargas individuais (OPG), encontradas em cada comunidade. A intensidade de infecção foi classificada em: baixa carga parasitária: de 1-99 OPG; média: 100-399 OPG, e alta: 400 ou mais OPG (WHO, 1994).

Para a determinação do grau de concordância entre os métodos diagnósticos foi utilizado o índice Kappa (não ponderado), o qual varia de 0 – 1. Para uma melhor classificação do grau de concordância, foi adotada a seguinte subdivisão do índice Kappa: a) *nenhum acordo*: quando índice for menor que 0,01; b) *ruim*: quando índice for entre 0,01 e 0,20; c) *fraca*: quando entre 0,21 – 0,40; d) *moderada*: quando entre 0,41 e 0,60; e) *boa*: quando entre 0,61 e 0,80 e; f) *excelente*: quando maior que 0,81 (LANDIS & KOCK, 1977). Foram realizadas estimativas de associação e concordância (Kappa) Índice Kappa: A estatística kappa nos permite medir a concordância além do esperado por acaso. E testes de hipóteses para proporções dependentes na intenção de comparar os desempenhos dos métodos diagnósticos também foram aplicados. Determinamos

também, o grau pelo qual duas variáveis tendem a mudar juntas, a partir da obtenção do coeficiente de correlação de *Spearman*, para dados não paramétricos. O nível de significância para correlações também foi colocado em $p < 0,05$.

O percentual de positividade da esquistossomose, em cada área, foi calculado pelo número de positivos obtidos pelo teste Kato-Katz, recomendado pela WHO (1993) dividido pelo número total de participantes do estudo, também em cada área. A comparação entre os desempenhos dos métodos foi realizada por medidas de acurácia (sensibilidade, especificidade, VPP e VPN e razão de verossimilhança) e de concordância (estatística Kappa e medidas de correlação). Foram realizadas análises descritivas por meio de proporções e medidas resumo (médias, desvios- padrão, medianas e quartis).

7 RESULTADOS

7.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

7.1.1 ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE

Nesta área foram avaliados 285 indivíduos, que consentiram participar do estudo e forneceram pelo menos uma das amostras biológicas (fezes, urina, sangue). A idade mínima observada foi de 6 e a máxima de 92 anos, com média de 34,5 anos (DP±21,0) e mediana de 31 anos (intervalo interquartilico de 16 a 51 anos). Na estratificação por grupo etário, os adultos (20 a 60 anos) foram os que mais participaram do estudo com uma maior proporção de 50,5% (n= 144). Já em relação ao gênero, um perfil semelhante foi observado com 50,5% do sexo feminino.

7.1.2 ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE

Nesta área foram avaliados 91 indivíduos que, consentiram participar do estudo e, forneceram pelo menos uma das amostras biológicas (fezes, urina, sangue). A idade mínima observada foi de 6 e a máxima de 71 anos, com média de 25,1 anos (DP±17,7) e mediana de 16 anos (intervalo interquartilico de 11 a 38 anos). Na estratificação por grupo etário, foi observada uma maior proporção entre adolescentes de 10 a 19 anos (38,5%; 35/91). Em relação ao sexo, 53,9% (49/91) eram do sexo feminino.

Na **tabela 1** observa-se as características dos indivíduos avaliados, por sexo e faixa etária nas duas áreas de baixa e alta endemicidade no município de Januária, MG.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$) na distribuição por sexo e também por idade (faixas etárias) nas duas áreas (baixa e alta endemicidade), (**ANEXO G**).

Tabela 1. Caracterização dos indivíduos avaliados, por sexo e faixa etária, em áreas de baixa e alta endemicidade no município de Januária, MG.

VARIÁVEIS	ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE		ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE	
	BOM JANTAR/GAMELEIRA		PINDAIBAL	
	%	n	%	n
	(n= 285)		(n= 91)	
Sexo				
Feminino	50,5	144	53,9	49
Masculino	49,5	141	46,1	42
Grupo etário				
Crianças (6 a 9 anos)	8,1	23	18,7	17
Adolescentes (10 a 19 anos)	26,0	74	38,5	35
Adulto (20 a 59 anos)	50,5	144	36,3	33
Idosos (> 60 anos)	15,4	44	6,5	6
Média idade (± DP)	34,5 (± 21,0)		25,1 (± 17,7)	
Mediana idade (IQ)	31 (16 a 51)		16 (11 a 38)	

7.2 PERFIL PARASITOLÓGICO

7.2.1 ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE

Nesta área 264 indivíduos foram avaliados pelo método de K-K, e 1,5% (n= 4) foram encontrados infectados por *S. mansoni*, a mediana da carga parasitária nestes quatro indivíduos infectados foi de 12 OPG. Todos os infectados estavam na faixa etária dos adultos, entre 20 a 59 anos, e de ambos os sexos. Foram identificados 1,9% (5/264) de indivíduos infectados por *Hymenolepis* spp.; três na faixa etária entre 10 a 19 anos, e dois adultos, três eram do sexo feminino. O nematódeo *A. lumbricoides* foi encontrado em 1,5% (n= 4/264) dos indivíduos examinados; um na faixa etária entre 10 a 19 anos, dois na faixa etária entre 20 a 59 anos, e um maior que 60 anos, três eram do sexo feminino. Foi identificado um indivíduo do sexo feminino (0,4%), na faixa etária entre 10 a 19 anos, infectado por ancilostomídeos. Identificamos também, o mesmo percentual 0,4% (n= 1/264) para *T. trichiura* e *E. vermicularis* na faixa etária de 10 a 19 anos do sexo masculino.

A **Tabela 2** apresenta o percentual de positividade por sexo e faixa etária na áreas de baixa endemicidade.

Tabela 2. Caracterização do perfil parasitológico da infecção por *S. mansoni* e geohelminthos utilizando o método de Kato-Katz, por sexo e faixa etária, dos indivíduos avaliados nas localidades de Bom Jantar/Gameleira, área de baixa endemicidade no município de Januária, MG.

ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE								
BOM JANTAR/GAMELEIRA								
PARASITOS	N	POSITIVIDADE	FAIXA ETÁRIA				SEXO	
			6 a 9	10 a 19	20 a 59	>60	MASC	FEM
Helmintos	16	% (IC95%)*						
<i>Schistosoma mansoni</i>	4	1,5 (0,4 – 3,8)	0	0	4	0	2	2
Ancilostomídeos	1	0,4 (0,01 – 2,1)	0	1	0	0	0	1
<i>Hymenolepis spp</i>	5	1,9 (0,6 – 4,4)	0	3	2	0	2	3
<i>Ascaris lumbricoides</i>	4	1,5 (0,4 – 3,8)	0	1	2	1	1	3
<i>Trichuris trichiura</i>	1	0,4 (0,01 – 2,1)	0	1	0	0	1	0

*IC95% Exato de Fisher

7.2.2 ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE

A análise das amostras fecais por meio do método de K-K, identificou 24,7% (n= 22) de indivíduos infectados por *S. mansoni* entre os 89 que entregaram amostras de fezes. Foram observados ovos do parasito *S. mansoni* na primeira lâmina de K-K, em 77,3% (n= 17). A mediana da carga parasitária dos indivíduos infectados era de 30 OPG (intervalo interquartilico 12 a 165 OPG). Dos indivíduos positivos, 72,7% (n= 16) eram de carga parasitária baixa (1 a 99 OPG), 18,2% (n= 4) moderada (100 a 399 OPG) e 9,1% (n= 2) de carga alta (> 399 OPG). Em relação ao gênero a maioria 63,6% (n= 14) dos infectados eram do sexo masculino e adolescentes 72,7% (n= 16). Em relação a outros helmintos, foram identificados 3,4% (n= 3) parasitados por *E. vermicularis*.

A **Tabela 3** apresenta o percentual de positividade por faixa etária e sexo com os respectivos intervalos de confiança IC = 95%.

Tabela 3. Caracterização do perfil parasitológico da infecção por *S. mansoni* e geohelmintos utilizando o método de Kato-Katz, por sexo e faixa etária dos indivíduos avaliados na localidade de Pindaibal, área de alta endemicidade no município de Januária, MG.

ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE								
PARASITOS	PINDAIBAL							
	N	POSITIVIDADE	FAIXA ETÁRIA				SEXO	
			6 a 9	10 a 19	20 a 59	>60	MASC	FEM
Helmintos	25	% (IC95%)*						
<i>Schistosoma mansoni</i>	22	24,7 (16,2 – 35,0)	2	16	4	0	14	8
<i>Enterobius vermicularis</i>	3	3,4 (0,7 – 9,6)	1	1	1	0	1	2

*IC95% Exato de Fisher

7.3 PERFIL DO TESTE RÁPIDO DE DETECÇÃO DE ANTÍGENOS CIRCULANTES NA URINA, POC-CCA

7.3.1 ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE

O POC-CCA identificou, entre os 224 indivíduos examinados 50,9% (n= 114) como reagentes para a infecção por *S. mansoni*. Considerando os positivos por categorias de intensidade, foram identificados 89,5% (n= 102) como traço (T) ou reatividade vestigial, 8,8% (n= 10) como fraco reativo (+1). Como reatividade moderada (+2), foram identificados 1,7% (n= 2). Os adultos (20 a 59 anos), foram mais reativos, com 45,6% (n= 52) dos indivíduos, assim como aqueles do sexo feminino com 57% (n= 65).

A **Tabela 4**, caracteriza o perfil dos indivíduos reagentes no teste rápido de urina, por sexo e faixa etária na área de baixa endemicidade.

Tabela 4. Perfil dos indivíduos reagentes no teste rápido de urina (POC-CCA) na detecção de antígenos catódicos circulantes do *S. mansoni*, por sexo e faixa etária, nas localidades de Bom Jantar/Gameleira, área de baixa endemicidade da infecção no município de Januária, MG.

		ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE									
		BOM JANTAR/GAMELEIRA									
POC-CCA	% (N)	CATEGORIA % (N)				SEXO % (N)		FAIXA ETÁRIA % (N)			
		T	1+	2+	3+	M	F	6 a 9	10 a 19	20 a 59	>60
POSITIVOS	50,9 (114)	89,5 (102)	8,8 (10)	1,7 (2)	*	43,0 (49)	57,0 (65)	12,3 (14)	31,6 (36)	45,6 (52)	10,5 (12)

T= POC-CCA traço ou reatividade vestigial; +1 = POC-CCA fraco reativo; +2 = POC-CCA reatividade moderada; +3 = POC-CCA fortemente positivo; M= masculino e F= feminino.

7.3.2 ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE

Nesta área, foram examinados 84 indivíduos pelo POC-CCA e 55,9% (n= 47) foram reagentes para a infecção por *S. mansoni*. Considerando os positivos por categorias de intensidade, foram identificados 40,4% (n= 19) como traço ou reatividade vestigial (T), 25,5% (n= 12) como fraco reativo (+1), 12,8% (n= 6) como reatividade moderada (+2), e 21,3% (n= 10) como fortemente positivo (+3). O maior percentual de positividade 55,3% (n= 26) foi observado entre os adolescentes na faixa etária entre 10 a 19 anos. Esse mesmo percentual foi observado entre indivíduos do sexo feminino.

Entre os 22 ovo positivos pelo método K-K, 13,6% (n= 3) não reagiram no POC-CCA, 4,5% (n= 1) teve reatividade vestigial ou traço; 22,7% (n= 5) fraco reativo ou +1; 13,6% (n= 3) reatividade moderada ou +2 e 45,4% (n= 10) fortemente reativo ou +3.

A **Tabela 5**, caracteriza o perfil dos indivíduos reagentes no teste rápido de urina, por sexo e faixa etária na área alta endemicidade.

Tabela 5. Perfil do teste rápido de urina (POC-CCA) na detecção de antígenos catódicos circulantes do *S. mansoni*, por sexo e faixa etária, em indivíduos residentes na localidade de Pindaibal, área de alta endemicidade da infecção no município de Januária, MG.

		ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE									
		PINDAIBAL									
POC-CCA	% (N)	CATEGORIA %(N)				SEXO %(N)		FAIXA ETÁRIA % (N)			
		T	1+	2+	3+	M	F	6 a 9	10 a 19	20 a 59	>60
POSITIVOS	55,9 (47)	40,4 (19)	25,5 (12)	12,8 (6)	21,3 (10)	44,7 (21)	55,3 (26)	21,3 (10)	55,3 (26)	23,4 (11)	*

T= POC-CCA reatividade vestigial; + 1 = POC-CCA fraco reativo; +2 = POC-CCA reatividade moderada; +3= POC-CCA fortemente positivo; M= masculino e F= feminino. * Na faixa etária maior que 60 anos, não houve indivíduos reagentes pelo POC-CCA.

7.4 SOROPREVALÊNCIA PELO MÉTODO DE ELISA

7.4.1 ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE

- **IgM anti-SWAP**

Nesta área em relação ao método de ELISA IgM anti-SWAP, os coeficientes obtidos das 133 amostras de soro analisadas foram classificados como não reagentes em 57,1% (n= 76), em 10,5% (n= 14) como inconclusivos e em 32,3% (n= 43) como reativos. Entre os reagentes, 53,5% (n= 23) eram do sexo feminino e a maioria 22,6% (n= 30) foram adultos na faixa etária de 20 a 59 anos.

- **IgG anti-SEA**

Já o método de ELISA IgG anti-SEA, identificou 77,4% (n= 103) como não reagentes, 4,5% (n= 6) como inconclusivos, e 18,1% (n= 24) como reagentes. Entre os reagentes, a distribuição por sexo foi igual, e 11,3% (n= 15) eram adultos na faixa etária entre 20 a 59 anos.

A **tabela 6** caracteriza o perfil da reatividade dos 133 indivíduos avaliados, por sexo e faixa etária nas áreas de baixa endemicidade.

Tabela 6. Perfil de reatividade por sexo e faixa etária, das imunoglobulinas IgM (ELISA anti-SWAP) e IgG (ELISA anti-SEA) a antígenos do *S. mansoni* no soro de 133 indivíduos residentes nas localidades de Bom Jantar/Gameleira, área de baixa endemicidade no município de Januária, Minas Gerais.

		ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE								
		REATIVIDADE POR SEXO								
ELISA	N	POSITIVO			INCONCLUSIVO			NEGATIVO		
		% (n)	MASC	FEM	% (n)	MASC	FEM	% (n)	MASC	FEM
IgM anti-SWAP	133	32,3 (43)	46,5 (20)	53,5 (23)	10,5 (14)	28,6 (4)	71,4 (10)	57,1 (76)	53,9 (41)	46,1 (35)
IgG anti-SEA		18,0 (24)	50,0 (12)	50,0 (12)	4,5 (6)	66,7 (4)	33,3 (2)	77,4 (103)	47,6 (49)	52,4 (54)

		ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE											
		REATIVIDADE POR FAIXA ETÁRIA											
ELISA	N	6 a 9 anos % (n)			10 a 19 anos % (n)			20 a 59 anos % (n)			> 60 anos % (n)		
		POS	INC	NEG	POS	INC	NEG	POS	INC	NEG	POS	INC	NEG
IgM anti-SWAP	133	1,5 (2)	0,7 (1)	2,2 (3)	3,0 (4)	*	20,3 (27)	22,6 (30)	9,0 (12)	27,1 (36)	5,3 (7)	0,7 (1)	7,5 (10)
IgG anti-SEA		*	*	4,5 (6)	*	*	23,3 (31)	11,3 (15)	3,8 (5)	43,6 (58)	6,8 (9)	0,7 (1)	6,0 (8)

7.4.2 ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE

- **IgM anti-SWAP**

Na área de alta endemicidade, foram avaliados 82 indivíduos pelo método de ELISA IgM anti-SWAP. Os coeficientes obtidos foram classificados como não reagentes em 26,8% (n= 22), inconclusivos em 7,3% (n= 6) e reativos em 65,8% (n= 54). Dos 54 indivíduos positivos, 51,8% (n= 28) eram do sexo feminino e 30,5% (n= 25) adolescentes na faixa etária entre 10 a 19 anos.

- **IgG anti-SEA**

O método de ELISA IgG anti-SEA classificou como não reagentes 28,0% (n= 23), em 3,7% (n= 3) os resultados foram considerados inconclusivos e em 68,3% (n= 56) o teste acusou a reatividade. Dos 56 positivos, 55,3% (n= 31) eram do sexo feminino e 34,1% (n= 28) adolescentes na faixa etária entre 10 a 19 anos.

A **Tabela 7** caracteriza o perfil da reatividade por sexo e faixa etária, dos 82 indivíduos avaliados na área de alta endemicidade.

Tabela 7. Perfil de reatividade por sexo e faixa etária das imunoglobulinas IgM (ELISA anti-SWAP) e IgG (ELISA anti-SEA), a antígenos do *S. mansoni* em soro de 82 indivíduos residentes na localidade de Pindaíbal, área de alta endemicidade da transmissão no município de Januária, Minas Gerais.

		ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE								
		REATIVIDADE POR SEXO								
ELISA	N	POSITIVO			INCONCLUSIVO			NEGATIVO		
		% (n)	MASC	FEM	% (n)	MASC	FEM	% (n)	MASC	FEM
IgM anti-SWAP	82	65,8 (54)	48,2 (26)	51,8 (28)	7,3 (6)	16,7 (1)	83,3 (5)	26,8 (22)	45,5 (10)	54,5 (12)
IgG anti-SEA		68,3 (56)	44,7 (25)	55,3 (31)	3,7 (3)	33,3 (1)	66,7 (2)	28,0 (23)	47,8 (11)	52,2 (12)

		ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE											
		REATIVIDADE POR FAIXA ETÁRIA											
ELISA	N	6 a 9 anos % (n)			10 a 19 anos % (n)			20 a 59 anos % (n)			> 60 anos % (n)		
		POS	INC	NEG	POS	INC	NEG	POS	INC	NEG	POS	INC	NEG
IgM anti-SWAP	82	4,9 (4)	1,2 (1)	10,9 (9)	30,5 (25)	7,3 (6)	8,5 (7)	26,8 (22)	2,4 (2)	4,9 (4)	3,6 (3)	1,2 (1)	2,4 (2)
IgG anti-SEA		6,1 (5)	*	10,9 (9)	34,1 (28)	*	7,3 (6)	25,6 (21)	3,7 (3)	4,9 (4)	2,4 (2)	*	4,9 (4)

As **Figuras 14 e 15** ilustram a análise estatística descritiva da reatividade das imunoglobulinas IgM e IgG, na área de baixa versus alta endemicidade. Observamos que na área de baixa endemicidade, a maioria dos indivíduos mostrou-se não reativos para IgM anti-SWAP. Alguns indivíduos foram inconclusivos e cerca de 33% reativos. Foi observada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na reatividade sorológica na área de baixa em comparação com área de alta endemicidade, onde cerca de 66% dos indivíduos foram reativos para IgM anti-SWAP (**Figura 14**).

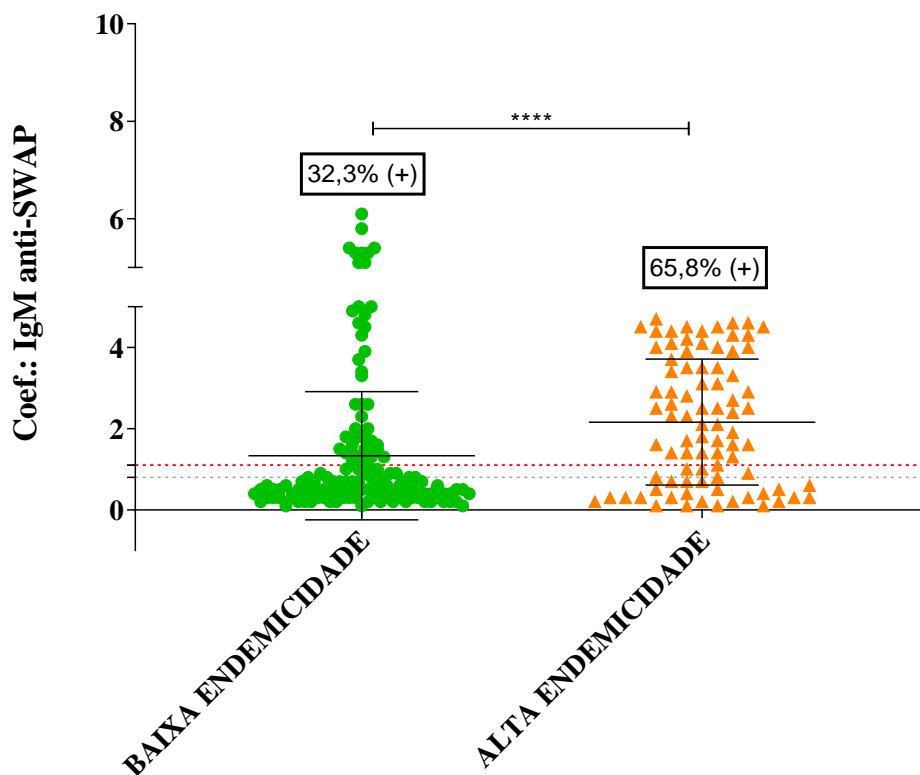


Figura 14. Comparação dos coeficientes individuais de reatividade da imunoglobulina IgM (ELISA IgM anti-SWAP) em soros de indivíduos residentes nas áreas de baixa ($n = 133$) e alta endemicidade ($n = 82$) no município de Januária, Minas Gerais. As linhas pontilhadas vermelha e cinza indicam a zona cinza (resultados inconclusivos, conforme o fabricante). A significância foi calculada pelo teste t de Student. ($*P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis.

Para os testes IgG anti-SEA, a maioria dos indivíduos foi não reativos (77,4%) e 4,5% inconclusivos na área de baixa endemicidade. Em geral, a reatividade sorológica para IgG anti-SEA também foi estatisticamente menor ($p < 0,05$), quando comparado com os achados na área de alta endemicidade. Nessa área, de alta endemicidade, cerca de 70% dos indivíduos foram reativos a IgG anti-SEA e poucos indivíduos foram não reativos (28%) e inconclusivos 3,7 %.

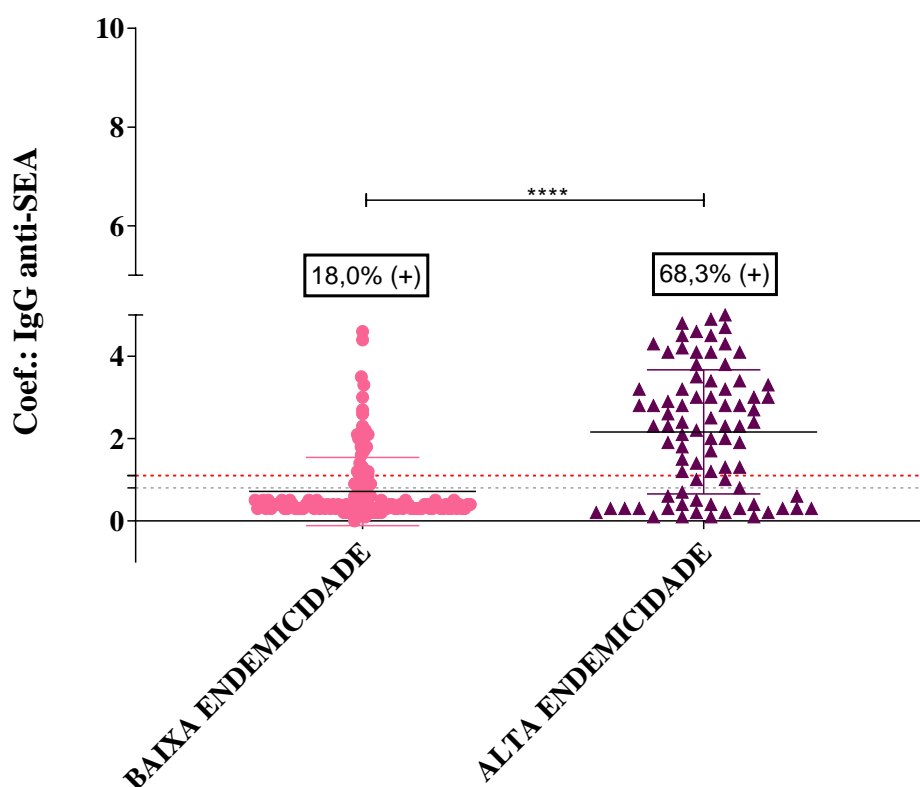


Figura 15. Comparação dos coeficientes individuais de reatividade da imunoglobulina IgG (ELISA IgG anti-SEA) em soros de indivíduos residentes nas áreas de baixa ($n = 133$) e alta ($n = 82$) endemicidade no município de Januária, Minas Gerais. As linhas pontilhadas vermelha e cinza indicam a zona cinza (resultados inconclusivos, conforme o fabricante). A significância foi calculada pelo teste t de Student ($*P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis.

As **Figuras 16 e 17**, ilustram os percentuais de positividade pelos diferentes métodos de diagnóstico entre as áreas de baixa e alta endemicidade. Cabe destacar que, a classificação de “BAIXA” e “ALTA” foi definida a partir do método parasitológico K-K (**Quadro 1**).

Na área de baixa endemicidade (**Figura 16**) o teste de urina (POC-CCA) demonstrou alto percentual de reagentes, principalmente na faixa etária mais nova de 6 a 9 anos (82,4%), mas também com elevado percentual entre os adolescentes de 10 a 19

anos (58,1%), e adultos com 20 e mais anos (46,8%). O ELISA IgM anti-SWAP demonstrou reatividade intermediária (12,9% a 38,0 %), em todos os grupos etários. O ensaio IgG anti-SEA segue os resultados parasitológicos nas faixas etárias mais novas e de idosos (sem indivíduos positivos) mas indicando uma positividade de aproximadamente 20% entre os adultos com 20 a 59 anos, pelo ao menos seis vezes maior que o percentual dos positivos nesta mesma faixa etária no K-K.

A **Figura 17** ilustra a positividade pelos diferentes testes de diagnóstico numa área de alta endemicidade (Pindaibal). Aqui, o teste de urina (POC-CCA) demonstrou alta positividade naqueles com idade entre 6 e 59 anos (37,9 a 76,5%), porém, nenhum dos idosos avaliados nesta área apresentaram testes reagentes. Já os dois testes sorológicos (IgM e IgG) demonstraram uma elevada reatividade em todas as faixas etárias, sendo que 78,6% para IgM anti-SWAP observado entre adultos e 82,4% para IgG anti-SEA nos adolescentes.

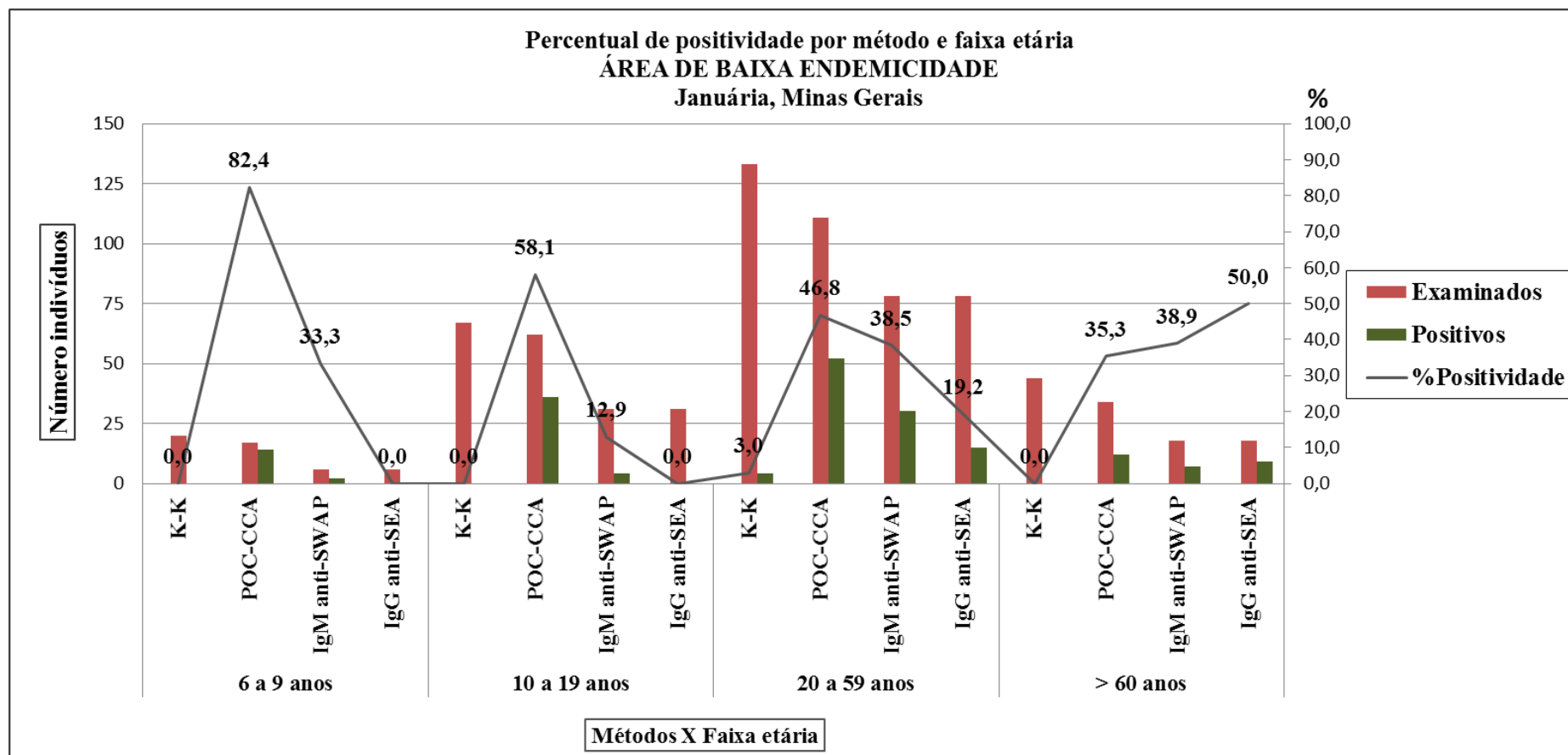


Figura 16. Positividade da infecção por *S. mansoni* utilizando diferentes métodos de diagnóstico (K-K; POC-CCA; ELISA IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA) nas faixas etárias (6 a 9 anos, 10 a 19 anos e 20 a 59 anos e + 60 anos), área de baixa endemicidade no município de Januária, MG.

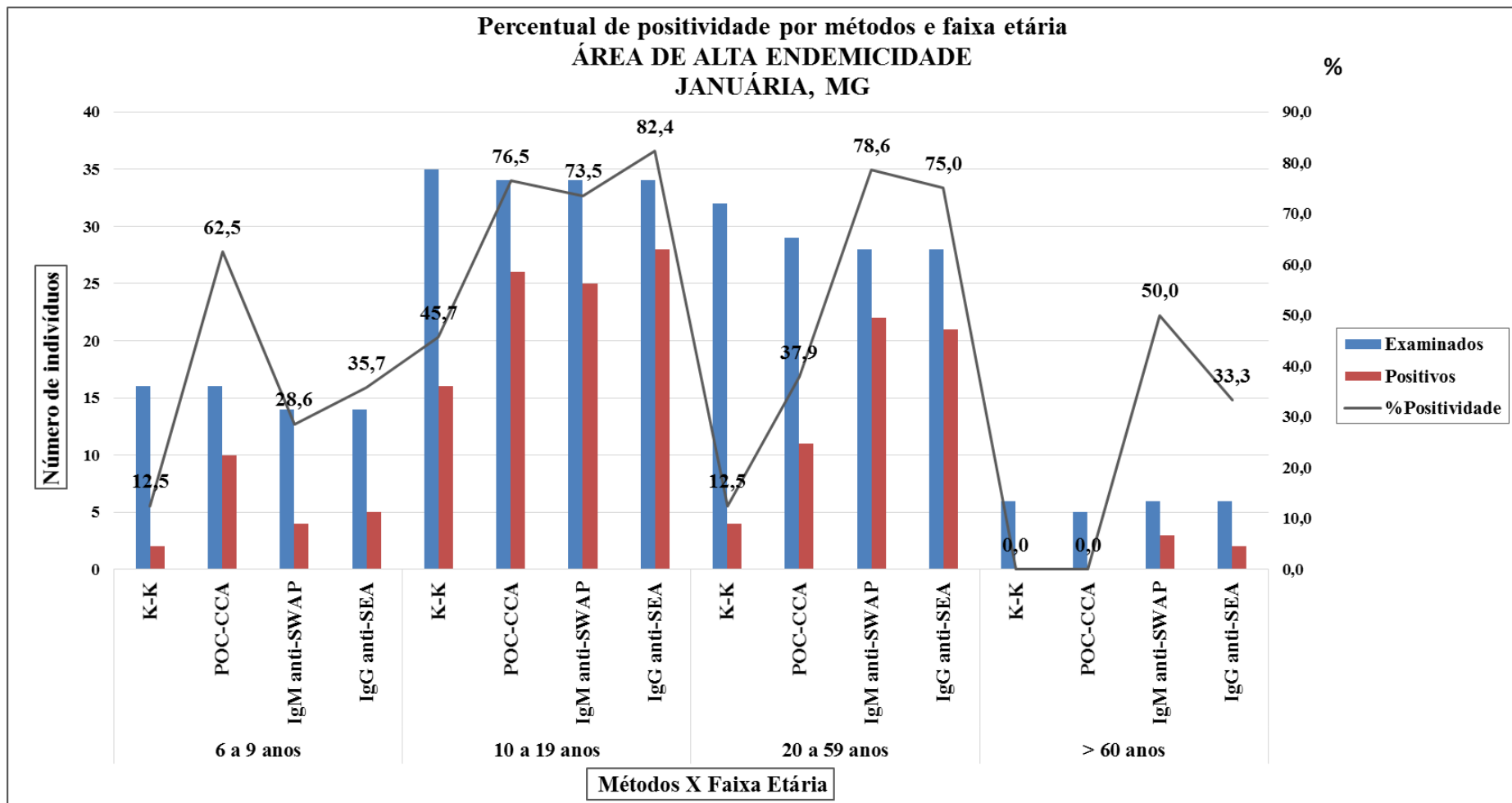


Figura 17. Positividade da infecção por *S. mansoni* utilizando diferentes métodos de diagnóstico (K-K; POC-CCA; ELISA IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA) nas faixas etárias (6 a 9 anos, 10 a 19 anos e 20 a 59 anos e +60 anos) na área de alta endemicidade no município de Januária, MG.

7.5 CONCORDÂNCIA ENTRE OS MÉTODOS

7.5.1 ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE

✓ **Kato-Katz X POC-CCA**

A comparação entre os métodos de diagnóstico de detecção de antígenos circulantes na urina POC-CCA, e o K-K incluíram 204 indivíduos. O percentual de positividade identificado pelo teste rápido de urina POC-CCA, foi de 48,5% considerando o “Traço” (T) como reagente e de 3,9% considerando o “Traço” (T) como não reagente. Nenhum acordo diagnóstico foi observado entre os métodos ($\kappa < 0,01$), nas duas situações.

✓ **Kato-Katz X IgM anti-SWAP**

A comparação entre estes métodos diagnósticos, incluíram 113 indivíduos nesta área. O percentual de positividade foi de 38,0% para o imunoensaio. Uma concordância diagnóstica ruim entre os métodos foi observada com índice kappa= 0,06 (IC: 0 – 0,10).

✓ **Kato-Katz X IgG anti-SEA**

A comparação entre estes métodos diagnósticos, incluíram 121 indivíduos nesta área. O percentual de positividade foi de 19,8% para o imunoensaio. Índice kappa $\kappa= 0,06$ (IC: 0 – 0,1). Portanto, concordância diagnóstica também ruim. Os valores estatísticos podem ser verificados na (**tabela 8**).

Tabela 8. Desempenho do teste rápido de urina para detecção de antígenos catódicos circulantes do verme adulto *Schistosoma mansoni* (POC-CCA), e do imunoenensaio ELISA para verificação de reatividade de anticorpos IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA, em comparação com o teste parasitológico Kato-Katz, em indivíduos residentes nas localidades rurais de Bom Jantar e Gameleira, áreas de baixa endemicidade no município e Januária, Minas Gerais.

Método	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	kappa
						% (IC 95%)	% (IC 95%)	(%)	(%)	(IC 95%)
POC-CCA*	1	98	104	1	48,5	50,0 (9,4 – 90,5)	51,5 (44,5 – 58,3)	1,1 (0,2 – 5,5)	99,1 (94,8 – 99,8)	0 (0 - 0,02)
POC-CCA**	0	8	194	2	3,9	0 (0 – 65,6)	96,0 (92,4 – 97,9)	0 (0 – 32,3)	99,0 (96,5 – 99,7)	0 (0 - 0,1)
IgM anti-SWAP	2	0	70	41	38,0	100 (34,2 – 100)	63,1 (53,8 – 71,5)	4,7 (1,3 – 15,5)	100 (94,8 – 100)	0,06 (0 - 0,1)
IgG anti-SEA	2	41	70	0	19,8	100 (20,7 – 100)	80,7 (72,9 – 86,9)	4,2 (0,7 – 20,2)	100 (96,2 – 100)	0,07 (0 - 0,1)

A combinação dos testes parasitológicos foi usada como Teste de Referência. Critérios: POC-CCA* traço considerado positivo, POC-CCA** traço considerado negativo. TP=Verdadeiros positivos, FP= Falsos positivos, TN= Verdadeiros negativos, FN= Falsos negativos, VPP= Valor preditivo positivo, VPN= Valor preditivonegativo.

Na **Figura 18** a reatividade da IgM anti-SWAP, na área de baixa endemicidade (Bom Jantar/Gameleira), mostrou-se maior no grupo K-K positivo em relação à aqueles negativos mas sem diferença estatisticamente significativa. Em relação ao teste rápido de urina (POC-CCA), observa-se um padrão semelhante entre os reativos e não reativos considerando o “traço reagente”. Ao considerar o “traço não reagente” este padrão é alterado, porém em ambos os grupos não foi observada diferença significativa.

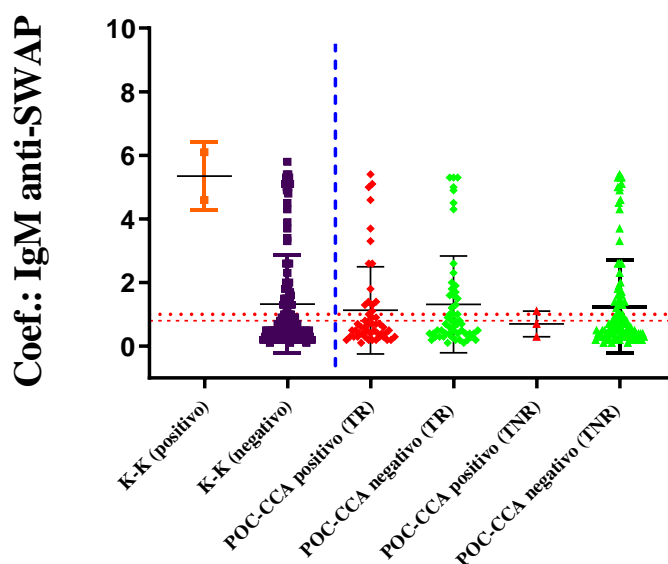


Figura 18. Coeficientes de reatividade IgM anti-SWAP em relação ao teste de referência Kato-Katz e ao teste rápido de urina (POC-CCA), na área de baixa endemicidade (Bom Jantar/Gameleira, Januária, Minas Gerais). O intervalo entre as linhas pontilhadas indicam resultados inconclusivos. A significância foi calculada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunns’s. (* $P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. Da esquerda para direita: K-K (Kato-Katz positivo; $n = 2$); K-K (Kato-Katz negativo; $n = 125$); POC-CCA positivo (TR-traço reagente; $n = 52$); POC-CCA (negativo; $n = 55$); POC-CCA positivo (TNR-traço não reagente; $n = 3$); POC-CCA (negativo; $n = 104$).

Em relação a imunoglobulina IgG anti-SEA, a reatividade entre os diferentes grupos foi semelhante, em que há indivíduos que são reativos e outros não, mas sem diferença estatisticamente significativa (**Figura 19**).

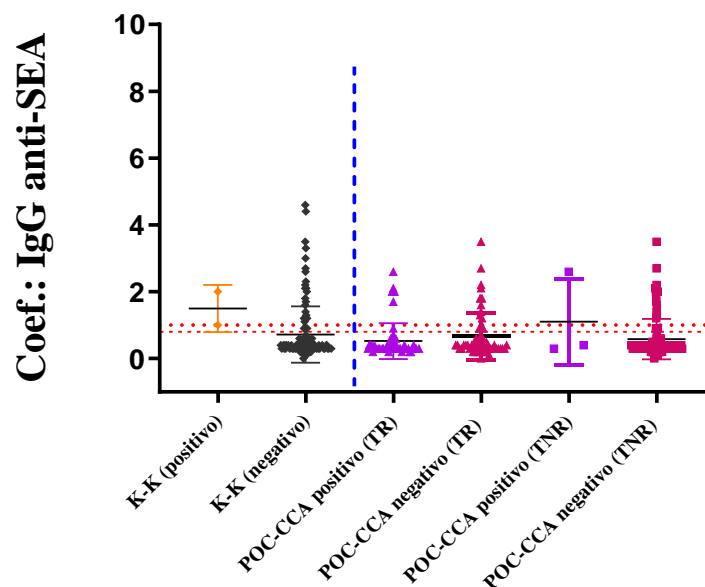


Figura 19. Coeficientes de reatividade da IgG anti-SEA em relação ao teste de referência Kato-Katz e ao teste rápido de urina POC-CCA, nas localidades de Bom Jantar e Gameleira, Januária, Minas Gerais. O intervalo entre as linhas pontilhadas indicam resultados inconclusivos. A significância foi calculada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós teste de Duns's. ($*P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. Da esquerda para direita: K-K (Kato-Katz positivo; n= 2); K-K (Kato-Katz negativo; n= 125); POC-CCA positivo (TR-traço reagente; n= 52); POC-CCA (negativo; n= 55); POC-CCA positivo (TNR-traço não reagente; n= 3); POC-CCA(negativo; n= 104).

7.5.2 ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE

✓ Kato-Katz X POC-CCA

A comparação entre os métodos de diagnóstico de detecção de antígenos circulantes na urina POC-CCA, e o K-K incluíram 83 indivíduos. A prevalência determinada a partir do teste rápido de urina POC-CCA, foi de 55,9% considerando o “Traço” (T) como reagente e concordância diagnóstica fraca, índice Kappa $\kappa = 0,3$ (IC: 0,1 – 0,5). Enquanto que a prevalência de 33,3% foi determinada quando o “Traço” (T) foi considerado como não reagente. E a concordância diagnóstica foi moderada com índice Kappa de $\kappa = 0,6$ (IC: 0,4 – 0,8), (Tabela 9).

✓ **Kato-Katz X IgM anti-SWAP**

A comparação entre os métodos diagnósticos, incluíram 75 indivíduos nesta área, com um percentual de positividade de 70,7% para o imunoensaio, ELISA IgM anti-SWAP. A verificação da concordância diagnóstica entre os métodos apresentou-se “ruim” com o índice Kappa $\kappa= 0,2$ (IC: 0,04 – 0,4), (**Tabela 9**).

✓ **Kato-Katz X IgG anti-SEA**

A comparação entre os métodos diagnósticos, incluíram 78 indivíduos nesta área, com um percentual de positividade de 70,5% para o imunoensaio, ELISA IgG anti-SEA. A verificação da concordância diagnóstica entre os métodos apresentou-se “ruim” com o índice Kappa $\kappa= 0,2$ (IC: 0,1 – 0,4), (**Tabela 9**).

Os valores estatísticos podem ser verificados na (**Tabela 9**).

Tabela 9. Desempenho do teste rápido de urina para detecção de antígenos catódicos circulantes do verme adulto *Schistosoma mansoni* (POC- CCA), e do imunoenensaio ELISA para verificação de reatividade de anticorpos IgM Anti-SWAP e IgG Anti-SEA, em comparação com o teste parasitológico Kato- Katz, em indivíduos residentes na localidade rural de Pindaibal, área de alta endemicidade no município de Januária, Minas Gerais.

Método	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilidade	Especificidade	VPP (%)	VPN (%)	kappa (IC 95%)
						% (IC 95%)	% (IC 95%)			
POC-CCA*	19	28	33	4	55,9	86,4 (66,7 – 95,3)	54,1 (41,6 – 65,9)	40,3 (27,5 – 54,7)	91,7 (78,2 – 97,1)	0,3 (0,1 - 0,5)
POC-CCA**	18	10	51	5	33,3	81,7 (61,5 – 92,7)	83,6 (72,4 – 90,8)	64,3 (45,8 – 79,3)	92,6 (82,6 – 97,1)	0,6 (0,4 - 0,8)
IgM anti-SWAP	20	33	20	2	70,7	90,9 (72,2 – 97,5)	37,6 (25,8 – 51,2)	37,6 (25,9 – 51,2)	90,9 (72,2 – 97,5)	0,2 (0,04 - 0,4)
IgG anti-SEA	21	34	22	1	70,5	95,5 (78,2 – 99,2)	39,3 (27,6 – 52,4)	38,2 (26,4 – 51,4)	95,7 (79,0 – 99,3)	0,24 (0,1 - 0,4)

A combinação dos testes parasitológicos foi usada como Teste de Referência. Critérios: POC-CCA* traço considerado positivo, POC-CCA** traço considerado negativo. TP=Verdadeiros positivos, FP= Falsos positivos, TN= Verdadeiros negativos, FN= Falsos negativos, VPP= Valor preditivo positivo, VPN= Valor preditivo negativo.

A **Figura 20**, ilustra a reatividade da imunoglobulina IgM anti SWAP, na área de alta endemicidade. Verifica-se que, no grupo K-K positivo somente dois indivíduos foram não reativos, enquanto que entre os K-K negativos observamos um percentual alto de reatividade, sem diferença significativa entre os dois grupos. Já na divisão dos grupos por resultado do POC-CCA (TR e TNR), observa-se um padrão semelhante de reatividade entre os reagentes e não reagentes em ambos os testes. Também sem nenhuma diferença significativa.

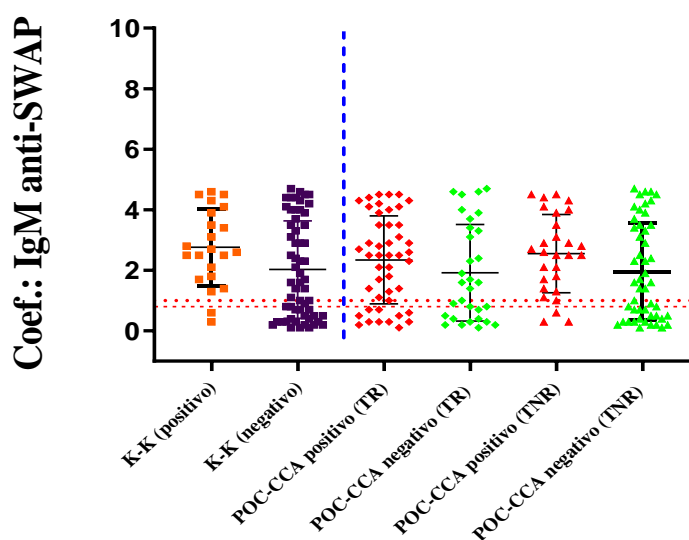


Figura 20. Ilustração dos coeficientes de reatividade da IgM anti-SWAP em relação ao teste de referência Kato-Katz e o teste rápido de urina (POC-CCA), na localidade de Pindaibal, Januária, Minas Gerais. O intervalo entre as linhas pontilhadas indicam resultados inconclusivos. A significância foi calculada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós teste de Duns's. ($*P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. Da esquerda para direita: K-K (Kato-Katz positivo; n= 22); K-K (Kato-Katz negativo; n= 59); POC-CCA positivo (TR-traço reagente; n= 46); POC-CCA (negativo; n= 31); POC-CCA positivo (TNR- traço não reagente; n= 28); POC-CCA (negativo; n= 49).

Ao analisar a reatividade da imunoglobulina IgG anti SEA, na área de alta endemicidade (**Figura 21**), verifica-se uma diferença significativa na produção de anticorpos anti-SEA entre os positivos e negativos, classificados por K-K ($p < 0,0001$). Na classificação por POC-CCA (TR), observa-se um padrão semelhante de reatividade entre os reagentes e não reagentes (sem diferença significativa). Entretanto, quando classificado por POC-CCA (TNR), somente dois indivíduos foram não reativos entre os

reagentes no teste rápido de urina. E a reatividade anti-SEA foi significativamente maior, quando comparado com os POC-CCA negativos ($p < 0,0001$)

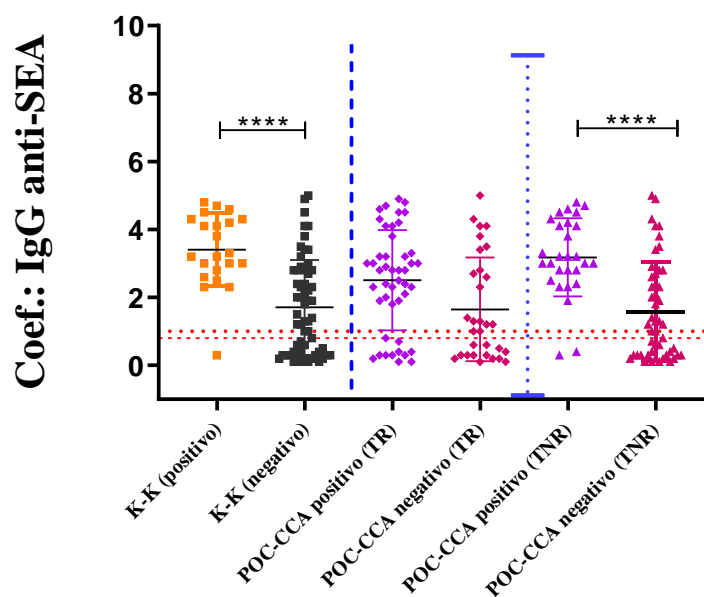


Figura 21. Ilustração dos coeficientes de reatividade da IgG anti-SEA em relação ao teste de referência Kato-Katz e ao teste rápido de urina (POC-CCA), na localidade de Pindaibal, Januária, Minas Gerais. O intervalo entre as linhas pontilhadas indicam resultados inconclusivos. A significância foi calculada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós teste de Dunns's. ($*P < 0,05$). As linhas pontilhadas (em vermelho) indicam o ponto de corte (Razão = 1,1) e as linhas contínuas a mediana e os intervalos interquartis. Da esquerda para direita: K-K (Kato-Katz positivo; n= 22); K-K (Kato-Katz negativo; n= 59); POC-CCA positivo (TR-traço reagente; n= 46); POC-CCA (negativo; n= 31); POC-CCA positivo (TNR- traço não reagente; n= 28); POC-CCA (negativo; n= 49).

7.6 CORRELAÇÃO ENTRE CARGA PARASITÁRIA E REATIVIDADE SOROLÓGICA

Podemos observar que não houve correlação estatisticamente significativa entre a carga parasitária e o coeficiente de reatividade para IgM anti-SWAP ($r= 0,26$ e $p > 0,05$). Entretanto, quando avaliamos a correlação entre a carga parasitária e o coeficiente de reatividade para IgG anti-SEA, verificamos uma correlação positiva ($r= 0,75$ e $p < 0,05$) e significativa (**Figuras 22 A e B**).

Também testamos as possíveis correlações entre Idade e coeficiente de reatividade para IgM anti-SWAP; idade e coeficiente de reatividade para IgG anti-SEA; idade e OPG, OPG e POC-CCA, em todos os casos os resultados indicaram não haver correlações significativas.

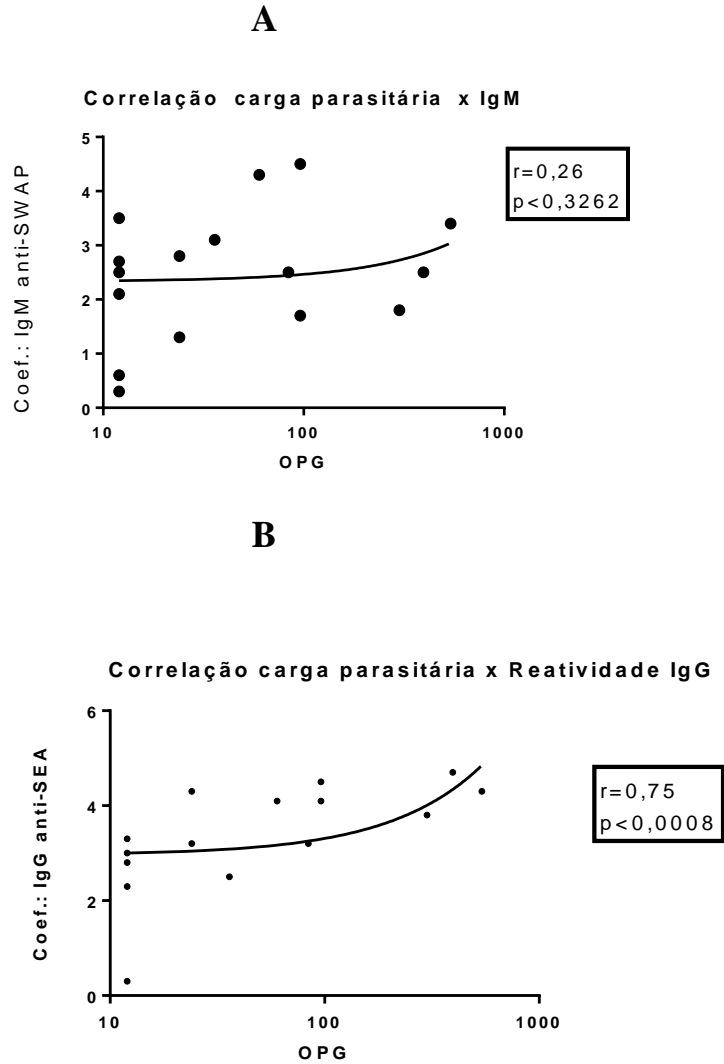


Figura 22. A) Correlação da carga parasitária X reatividade da IgM; B) Correlação da carga parasitária X reatividade da IgG na comunidade de Barra do Pindaibal do distrito de São Joaquim, Januária, MG.

8 DISCUSSÃO

Diagnosticar a esquistossomose mansoni o mais precoce possível é uma ação preventiva das mais relevantes. Além do que, o diagnóstico precoce permite um tratamento mais oportuno e conseqüentemente a redução ou interrupção do ciclo de transmissão do parasito. SCHWARTZ & FALLON (2018) ressaltaram a importância de detectar precocemente e tratar imediatamente após o diagnóstico todos os casos positivos para o *S. mansoni*. Evitando-se assim, o agravamento das lesões, principalmente as granulomatosas, provocadas pela postura diária das fêmeas e o carreamento desses ovos para diversos órgãos. Também reduz, sobremaneira, a morbidade e conseqüentemente a manutenção do ciclo parasitário e expansão da doença. Determinar as reais prevalências, aumentar a compreensão dos fatores epidemiológicos também são frutos de um diagnóstico precoce e confiável (ENK et al., 2008; WHO, 1994, 2002, 2012; BRASIL, 2014a; SIQUEIRA, et al., 2011, 2015; KATZ, 2018; LINDHOLZ, et al., 2018, SANTOS, 2019).

Mas, o diagnóstico precoce esbarra em inúmeros obstáculos, alguns inerentes aos próprios testes disponíveis, sejam eles parasitológicos, imunológicos ou moleculares (WHO, 2002; GONÇALVES et al., 2006; GRYSSSELS, et al., 2006; ENK, et al, 2008, 2010; OLIVEIRA et al., 2010; GOMES, et al, 2014; GRENFELL, et al., 2014; SIQUEIRA et al., 2015; MAGALHAES, et al., 2019). Outras dificuldades estão relacionadas à íntima relação parasito-hospedeiro, destacando-se os diversos mecanismos de escape do parasito em relação ao sistema imunológico (HAGGAG et al., 2019), a evolução silenciosa da doença, a maioria dos indivíduos infectados como casos assintomáticos, cerca de 90% (SCHWARTZ & FALLON, 2018), e nos sintomáticos os pobres sinais específicos da doença até a instalação de formas mais graves (BRASIL, 2014 a e b; KATZ, 2018; HAGGAG et al., 2019).

Entretanto, mesmo naqueles municípios nos quais os programas de controle são mais efetivos (diagnóstico precoce e tratamento oportuno) ainda persiste o surgimento de novos casos e até expansão da doença para novas áreas endêmicas (AMARAL, et al., 2006; FENWICK et al., 2009; BRASIL, 2014 a, KATZ, 2018). Nas áreas de cargas parasitárias médias e altas, o teste Kato-Katz (KATZ, et al., 1972) é viável e com boa sensibilidade. Porém, em áreas de baixas cargas parasitárias e conseqüentemente baixa endemicidade que, representam o panorama epidemiológico atual no Brasil, muito provavelmente devido aos inúmeros ciclos de tratamento, o teste Kato-Katz é limitado e apresenta baixa sensibilidade, com um número significativo de indivíduos falsos-

negativos (DE VLAS et al., 1992; LINDHOLZ et al., 2018; SILVA-MORAES et al., 2019). Enk e colaboradores (2008) sugeriram que as prevalências baixas para esquistossomose no Brasil, podem estar sendo subestimadas, devido às dificuldades de diagnosticar indivíduos com baixas cargas parasitárias. GRENFELL e colaboradores (2014), também destacaram que, em áreas endêmicas de baixa endemicidade os métodos comuns de diagnóstico para a esquistossomose mansoni são deficientes na sensibilidade diagnóstica, resultando em subnotificações das reais prevalências.

Portanto, ainda se faz necessário e urgente a busca constante por métodos diagnósticos mais sensíveis, específicos, facilmente aplicáveis e de baixo custo (CAVALCANTI, et al., 2013; GRENFELL, et al., 2013). SILVA-MORAES e colaboradores (2019), ressaltaram que nas regiões de baixa endemicidade e baixa carga parasitária (< 100 opg), as infecções são persistentes, com tendência a manutenção da transmissão do parasita. Os autores também destacaram que, a carência de um método diagnóstico compatível com o cenário epidemiológico atual é preocupante e corroboram com GRENFELL, et. al., 2014, que a necessidade da busca por métodos diagnósticos mais compatíveis com o novo cenário epidemiológico é imprescindível e urgente.

Desta maneira, aplicamos e comparamos três diferentes princípios de diagnóstico em duas localidades com perfis epidemiológicos diferentes no município de Januária, MG. Dos testes aplicados, um foi o teste parasitológico recomendado pela OMS (Kato-Katz), o segundo foi o teste rápido para captura de antígeno circulante (POC-CCA) e ainda aplicamos dois testes comerciais de ELISA. Um para a detecção de anticorpos IgM anti-SWAP e o outro para a detecção de IgG anti-SEA; os dois testes contra antígenos do verme adulto e antígenos do ovo, respectivamente. Diante dos nossos resultados parasitológicos e considerando-se a classificação da endemicidade para esquistossomose mansoni, de acordo com o percentual de positividade (BRASIL, 2014a; ROCHA et al., 2016; Katz, 2018), foram definidas duas áreas: uma de baixa e outra de alta endemicidade, pertencentes aos distritos de Tejuco (Gameleira e Bom Jantar) e São Joaquim (Barra do Pindaíbal), respectivamente.

Na área de baixa endemicidade (Gameleira e Bom Jantar) a prevalência da infecção por *S. mansoni* pelo método de K-K foi de 1,5%, todos os infectados adultos na faixa etária entre 20 a 59 anos e com carga parasitária extremamente baixa (12 opg). Enquanto que, na área de alta endemicidade (Barra do Pindaíbal), a prevalência da infecção chegou a quase 25%. Nesta área, a mediana da carga parasitária foi maior que

em Gameleira e Bom Jantar. Mas, o que chamou mais atenção foi o fato de que, quase 73% dos infectados pertenciam à faixa etária entre 10 a 19 anos.

Nossos achados na área de baixa endemicidade e em condições epidemiológicas pouco favoráveis a manutenção do ciclo parasitário do *S. mansoni*, utilizando-se de uma amostra fecal e 2 lâminas de K-K, podem, até certo ponto, terem sido subestimados, dificultando as nossas inferências. Considerando-se que, aqueles diagnosticados como negativos e que, não foram detectados pelo K-K, influíram, até um certo ponto, nos dados estatísticos de prevalência (De VLAS, et al, 1992). Mesmo porque, em áreas de baixa endemicidade e baixa carga parasitária, ocorre a diminuição da sensibilidade do teste Kato-Katz e possível aumento dos casos falsos negativos (CHIEFFI et al.,1978; FERRARI et al., 2003; ENK et al., 2008; SIQUEIRA et al., 2015; SILVA-MORAES et al., 2019). Nesse trabalho foi determinado 1,5% de positivos para *S. mansoni* pelo teste de K-K, após examinar todos os indivíduos que quiseram e concordaram em participar do estudo. Esse índice de positividade indicou que no distrito de Tejuco, as localidades de Gameleira e Bom Jantar são de baixa endemicidade e baixa carga parasitária. De tal maneira que, na tentativa de identificar casos positivos tomamos mão de outras metodologias diagnósticas complementares ao K-K.

Além do mais, ENK et al, 2008 e SIQUEIRA et al., 2011, demonstraram em áreas de média a alta endemicidade que, a prevalência obtida por uma lâmina de Kato-Katz pode ser 4,5 vezes menor que após o exame com várias lâminas feitas em três amostras fecais, ou até mesmo após incluir outro método de diagnóstico. Porém, OLIVEIRA et al, 2018 demonstraram que o aumento do número de amostras fecais coletadas e também o número de lâminas confeccionadas tem um limite, de tal maneira que, ultrapassar esse limite, não favorece a precisão diagnóstica e aumenta sobremaneira os custos e o tempo de resposta. Esse limite, está em torno da leitura de um número superior a seis lâminas de uma mesma amostra fecal. A identificação de positividade nas leituras de Kato-Katz nesses casos não é justificada por todo o esforço laboral dos técnicos. Esse aumento do número de amostras e de lâminas a serem examinadas causam dificuldades logísticas e oneram muito os custos com mão de obra técnica e bem treinada, materiais de consumo, e pode não significar, aumento no sucesso diagnóstico (TELES, et al., 2003; ENK et al., 2008; OLIVEIRA, et al., 2018).

Porém, devemos ressaltar que o encontro de apenas quatro indivíduos adultos na faixa etária entre 20 a 59 anos e com carga parasitária extremamente baixa, poderia representar infecções crônicas e antigas e, ainda mais, indicar uma ausência de

transmissão ativa para *S. mansoni* nesta área. Apenas a subestimação de casos, baixa oviposição, variação diária na eliminação de ovos, ausência de acurácia, imprecisão diagnóstica ou até mesmo baixa sensibilidade do método K-K não seriam suficientes para explicar, justificar ou até mesmo contestar tais achados parasitológicos (ENGELS et al., 1996, UTZINGER et al., 2000, 2001). Destaca-se ainda que, o índice de positividade para outros helmintos também foi relativamente baixo e muito próximo ao encontrado para *S. mansoni*.

Enquanto que, no Norte de Minas Gerais os dados dos municípios amostrados foram muito heterogênicos e a positividade variou entre 0,14% em Japonvar e 16,5% em Ubaí (KATZ, 2018). Num nível menor e em uma distância de aproximadamente 70-80 km, nesse estudo, também, encontramos uma heterogeneidade grande na distribuição e endemicidade da esquistossomose, dentro do mesmo município. Nesse sentido, BROOKER e colaboradores (2006) acharam em uma localidade do Vale de Jequitinhonha, que casos da esquistossomose se aglomeraram especialmente em áreas rurais e, às vezes, a aglomeração espacial de casos pode diminuir pela metade em uma distância de apenas 700 m.

Com a intenção de completar os achados parasitológicos e na tentativa de esclarecer esses dados, determinar a real prevalência da infecção esquistossomótica nessa localidade e integrar métodos coprológicos e imunológicos ou seja, realizando uma varredura, com diferentes métodos e princípios metodológicos, incluímos o teste rápido na urina (POC-CCA) e dois testes de ELISA, para analisar, comparar, avaliar os resultados e o desempenho dos três diferentes testes diagnósticos (LIMA, et al., 1996; COULIBALY et al, 2013; HINZ et al., 2017).

Ainda na área de baixa endemicidade, o índice de positividade determinado com o POC-CCA foi de 50,9%, cerca de 34 vezes maior que pelo K-K. E mais uma vez, os adultos na faixa etária entre 20 a 59 anos foram os mais reativos (45,6% dos positivos). Além disso, dentre os POC-CCA positivos, 89,5% foram identificados como traços ou reatividade vestigial (PERALTA et al, 2018) e apenas 10,5% apresentaram banda de reatividade facilmente visível. E ainda assim, observamos uma superestimação da positividade para *S. mansoni* nessa localidade, definida como baixa endemicidade, comparando-se com o teste de K-K como padrão de referência (WHO, 1994). CLEMENTS e colaboradores (2018), avaliaram o desempenho do teste POC-CCA em Burundi, África, utilizando-se da ACL (ANÁLISE DE CLASSE LATENTE), ressaltando que os resultados do POC-CCA traços negativos subestimam a prevalência e

os traços positivos superestimam a prevalência. No entanto, nossos resultados nas localidades de baixa endemicidade, até mesmo os POC-CCA traços negativos foram superestimados. Existem inúmeros artigos sobre o desempenho e a aplicação do POC-CCA em diversas áreas endêmicas no mundo, entre eles; no Brasil (SOUZA FIGUEIREDO et al., 2013; GRENFELL, et al., 2013, 2018, 2019; SIQUEIRA, 2016; SILVEIRA, et al., 2016; SILVA-FILHO, 2017; BEZERRA, et al., 2018; LINDHOLZ, et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; PERALTA et al, 2018), na África (BERHE et al., 2004; COLLEY, et al, 2006; STOTHARD, et al., 2009; DEELDER, 2012; LAMBERTON, et al., 2014; ASSARÉ, et al., 2018; CLEMENTS, 2018) e na Ásia, (LIN et al., 2008; CAI, et al., 2014; KITTUR, 2016). Na África, por exemplo, foi demonstrado que a taxa de positividade determinada por POC-CCA está entre 5, 7 e até 8 vezes maior que em comparação com o K-K (CLEMENTS, 2018). Na Costa do Marfim, ASSARÉ e colaboradores (2018) encontraram uma prevalência de 6,6 % com o uso de K-K, e 33,3 % com POC-CCA, traço positivo, portanto, 5 vezes maior do que K-K e 12,5% com POC-CCA traço negativo, ou seja 2,5 vezes maior do que K-K. LINDHOLZ, et al., 2018, encontraram uma prevalência de 71% pelo POC-CCA, cerca de 6,5 vezes maior do que determinada pelo K-K que foi de 11% e 1,8 vezes maior do que Helmintex, no município de Candeal, Sergipe, Brasil.

CLEMENTS e colaboradores (2018), trabalharam na cidade de Burundi na África Oriental com cerca de 400 escolares com idade entre 12 a 16 anos usando o teste K-K e comparando com o teste POC-CCA, realizado no próprio local de coleta da amostra e mais tardiamente na cidade de Leiden na Holanda. Como citado anteriormente, os autores aplicaram ACL, usada para estimar a proporção de verdadeiros positivos em cada teste, ou seja, avalia a sensibilidade. Usando essa ferramenta os autores, confirmaram a baixa sensibilidade do método de K-K em regiões de baixa endemicidade. Por outro lado, destacaram que os traços ou banda fraco reativa observada no teste de POC-CCA, quando consideradas resultados positivos, resultaram numa superestimação da prevalência. Ao contrário, se os traços são considerados negativos, ocorre uma subestimação da prevalência (CLEMENTS, et al., 2018). Nossos resultados na área de baixa endemicidade, obtidos a partir de amostras de toda a população e não apenas dos escolares, (determinada a partir do K-K) também foram superestimados quando consideramos os traços como resultados positivos. Enquanto que, quando consideramos os traços como negativos ocorreu não uma subestimação propriamente dita; mas, uma aproximação com os dados do K-K.

Em áreas de moderada e alta endemicidade o teste POC-CCA tem sido usado como alternativa direta ao método de Kato-Katz (COLLEY, et al., 2013; SOUZA-FIGUEIREDO, et al., 2013). Além disso, WEERAKOON e colaboradores (2015), recomendam o POC-CCA como instrumento de avaliação de resposta terapêutica. GOMES, et al., 2014; WEERAKOON, et al., 2015; SIQUEIRA, et al., 2016; sugeriram que, apesar da diminuição da sensibilidade do POC-CCA, em áreas de baixa endemicidade, ainda assim, o avanço das pesquisas com os antígenos circulantes regurgitados pelo parasito, deveriam ser constantemente buscadas. Pois, a detecção dos antígenos catódicos circulantes foram satisfatórias mesmo em áreas de baixa endemicidade. Silva-filho e colaboradores, (2017), em pesquisa no nordeste brasileiro sugeriram que a interpretação dos resultados POC-CCA traços positivos e traços negativos necessitam de estudos adicionais. Já GRENFELL e colaboradores (2019) concluíram que, os kits de POC-CCA e ECO-TESTE foram inadequados para aplicação em áreas de baixa endemicidade. Os autores ainda ressaltam a necessidade de buscas por testes mais precisos e novas avaliações em áreas de baixa endemicidade. VIANA, et al., 2019, relataram resultados discordantes entre K-K e POC-CCA e até mesmo entre kits de diferentes lotes do teste POC-CCA. Destacaram que, os resultados e a interpretação foram discordantes e conflituosos. PERALTA, et al., 2018 afirmaram que traços, fraco positivos ou reatividade vestigial, são verdadeiras armadilhas diagnósticas. Neste sentido, os nossos resultados bem discordantes entre K-K e alta positividade pelo POC-CCA, também mereceriam uma avaliação cuidadosa dos traço-positivos para verificar o verdadeiro estado parasitológico dos indivíduos. Já foi demonstrado na literatura, que o POC-CCA pode apresentar resultados falsos-positivos, dependendo de co-infecções e do estado clínico do paciente e da composição da urina (VAN DAM et al.; 1994, 1996, e 2004, 2015; COELHO et al., 2016).

Em comparação com teste parasitológico de K-K, o teste ELISA IgM acusou cerca de 22 vezes mais indivíduos como positivos. Já o ELISA para IgG foi reativa em torno de 12 vezes mais que o K-K. Observamos também que, os adultos na faixa etária entre 20 a 59 anos foram os indivíduos mais reativos, tanto para IgM quanto para IgG. Especialmente imunoglobulinas do tipo IgG são capazes de circular pelo corpo humano durante anos após quimioterapia e confirmada cura da infecção (GRENFELL et al., 2013; 2014; HINZ et al., 2017). Neste caso, e considerando as faixas etárias mais velhas como soropositivo, não indicam necessariamente infecção ativa; muito pelo contrário, provavelmente são reflexo apenas da memória imunológica (LIMA, et al., 1996;

DOENHOFF, et al., 2004; CAVALCANTI, et al., 2013; GRENFELL et al., 2013; 2014; BRASIL, 2014; HINZ et al., 2017). A variação dos títulos de anticorpos, permanência ou aumento dos títulos mesmo após ciclos de tratamento, incapacidade na distinção entre infecções passadas, agudas ou ciclos constantes de reinfecções, são características e dificuldades comuns aos testes sorológicos (COULIBALY et al., 2013; GRENFELL et al., 2014; HINZ et al., 2017). Se considerarmos apenas os resultados obtidos pelo POC-CCA e pelos ELISAs IgM e IgG, a provável classificação de endemicidade teria que ser alterada, pois, enquanto que, com o teste de Kato-Katz identificamos a localidade como de baixa endemicidade, os resultados do POC-CCA, classificaria a mesma área como de média ou alta endemicidade, seja considerando os traços como negativos e/ou como positivos.

Porém, como já discutido no parágrafo anterior, em trabalhos mais antigos (VAN DAM et al, 2004; COLLEY et al., 2013) e até mais recentes (OLIVEIRA et al., 2018), foram discutidas prováveis falhas de resultados falsos positivos em indivíduos com certas condições clínicas, além da baixa sensibilidade do POC-CCA em indivíduos com baixa carga parasitária. SOUZA-FIGUEIREDO et al., 2013 testando o POC-CCA, também encontraram especificidade alta, porém, a sensibilidade foi baixa, chegando a 16,7% em áreas de baixa transmissão. Os resultados com o teste de ELISA IgM e IgG, também colocariam a localidade como de alta endemicidade. Esses novos valores de endemicidade que alteram a classificação epidemiológica da localidade, são reais, ou estão superestimados ou são apenas meros indicadores de exposições passadas? Portanto, indicam memória imunológica persistente?

Ressalto ainda que, valores obtidos pelos testes sorológicos relativamente superiores, cerca de duas ou mais vezes àqueles encontrados com o teste de Kato-Katz são descritos desde a década de 1990 (ELTIRO, et al., 1992; DOENHOFF et al., 1993). Como foi demonstrado recentemente em infecções humanas com um clone de cercarias machos, a produção de anticorpos do tipo IgM contra antígenos do verme adulto estimulam a produção de IgG parasito-específico por até oito a doze semanas (LANGENBERGER et al. 2020). Assim, a produção da presença de anticorpos parasito-específicos do tipo IgM poderia ser um marcador para uma infecção aguda e recente, enquanto que, anticorpos do tipo IgG são produzidos em quantidades maiores na fase crônica da infecção e após oviposição (LANGENBERGER et al., 2020).

Nossos resultados, observados na área de baixa endemicidade, prevalência de 1,5% pelo K-K, 10,5% pelo POC-CCA, considerando os traços como negativos, IgM,

32,3%; IgG 18,1% e nos três testes apenas os adultos, na faixa etária entre 20 a 29 anos, são corroborados pelas condições epidemiológicas desfavoráveis à manutenção do ciclo do *S. mansoni* e também pelo uso, há mais de 25 anos de água oriunda de poços artesianos e destinação do esgoto sanitário para fossas secas. KATZ, 2018 destaca que, muito especialmente a melhoria no abastecimento de água e do esgotamento sanitário nas áreas endêmicas justificam sobremaneira a redução da prevalência da esquistossomose e das geohelmintoses. E, nas localidades de Gameleira e Bom Jantar, do distrito de Tejuco, Januária, MG essas condições sanitárias foram implementadas há mais de 25 anos atrás, e provavelmente tiveram papel de destaque no encontro de prevalência tão baixa quando usamos o método de Kato-Katz.

Enquanto que, na localidade de Barra do Pindaibal, a prevalência para esquistossomose determinada pelo método de Kato-Katz foi de 24,7%, caracterizando essa localidade como de alta endemicidade. Além disso, a maioria dos indivíduos ovoides positivos pertenciam à faixa etária entre 10 a 19 anos, indicando uma provável infecção mais recente e ciclo parasitário ativo que, favorece reinfecções constantes.

Essa variação do índice de positividade dentro de um mesmo município, e até mesmo em todo o território Brasileiro, é típica do aspecto focal da esquistossomose e também das geohelmintoses (BROOKER et al., 2006; BRASIL, 2014a; SCHOLTE et al., 2014; KATZ, 2018; SANTOS et al., 2019). Esses índices de positividade também sofrem influências dos tipos de estudos (transversais, longitudinais), levantamento aplicado, da amostra populacional, diferenças metodológicas, métodos diagnósticos aplicados, tratados ou não com Praziquantel (MUTAPI, 2015, 2017; OSAKUNOR, et al., 2018; KATZ, 2018; SANTOS, 2019).

É importante destacar que, nesta localidade, de Barra do Pindaibal, as condições epidemiológicas são favoráveis à manutenção ativa do ciclo do *S. mansoni* e os fatores domiciliares e ambientais (falta de água tratada e de saneamento) são também favoráveis à transmissão ativa da esquistossomose (SCHALL et al., 2007; GRAY et al., 2011; BRASIL, 2014b; MCMANUS, 2018; OLIVEIRA, et al., 2018; KATZ, 2018). A água utilizada para afazeres domésticos, banhos, recreação e irrigação de pequenas culturas de lavouras é oriunda do córrego de Pindaibal que percorre inúmeras veredas ao fundo da maioria das casas e o esgotamento sanitário é diretamente lançado nesse curso d'água (BASTOS, 2014), além do mais detectamos a presença do molusco planorbídeo, *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818).

O índice de positividade determinado com o uso do POC-CCA nessa localidade de Barra do Pindaibal (alta endemicidade) foi de 55,9% (2,3 vezes superior ao K-K) e os adolescentes na faixa etária entre 10 a 19 anos representaram cerca de 55,3% identificados como reativos. Dentre os reativos ao POC-CCA, 40,4% apresentaram reatividade vestigial ou traço. Desconsiderando-se esses como positivos ou reativos, o índice de positividade cai para 33,3 %. Quando foi comparado com duas lâminas de K-K, três indivíduos ovo-positivos não reagiram no teste rápido POC-CCA.

Em uma área de alta endemicidade no estado de Sergipe, BEZERRA, (2020) destacou que o POC-CCA foi bem efetivo para o diagnóstico em pacientes com carga parasitária (opg) média e alta. Também foi observado que houve uma concordância razoável na correlação entre a escala POC-CCA semiquantitativa e o OPG. Porém, em cargas parasitárias baixas ou leves prevaleceram os casos de falso negativos.

Com relação ao teste ELISA aplicado na localidade de alta endemicidade (definida a partir dos resultados do K-K, 24,7%), a IgM anti-SWAP foi reativa em 65,8% dos indivíduos, prevalecendo a reatividade entre os adolescentes na faixa etária de 10 a 19 anos. E a IgG anti-SEA foi reativa em 68,3% e também, cerca de 50% eram adolescentes na mesma faixa etária. COLLEY e colaboradores (2014), também descreveram prevalências diferentes em faixas etárias também diferentes. Mas, nesse estudo, não houve correlação significativamente estatística entre idade e coeficiente de reatividade às imunoglobulinas. O índice Kappa de concordância foi ruim, tanto para IgM quanto para IgG. No entanto, foi verificado uma correlação positiva ($r=0,75$ e $p<0,05$) entre a carga parasitária e a reatividade sorológica a IgG anti-SEA.

O teste ELISA IgM anti-SWAP demonstrou alta reatividade, quando usado em áreas de alta endemicidade e transmissão frequente, como na zona rural do distrito de Brejo do Amparo, do mesmo município. Neste caso, anticorpos do tipo IgG ou subclasses de IgG teriam uma concordância melhor com extensos testes parasitológicos (MAGAHÃES et al., 2019).

Nossos estudos mostraram e corroboraram a necessidade de dar continuidade as pesquisas que possam indicar métodos diagnósticos mais sensíveis do que o tradicional método de Kato-Katz. Mesmo tendo, também algumas limitações, os métodos de POC-CCA e Elisa IgM anti-SWAP e IgG anti-SEA aplicados, apresentaram sensibilidades superiores ao K-K. Na área de baixa endemicidade, 1,5% de prevalência com o K-K, (Gameleira e Bom Jantar) o POC-CCA alcançou sensibilidade de 50% (9,4 – 90,5) considerando traço reativo e 0% (0 - 65,6) considerando traço como não reativo. Na área

de alta endemicidade, 24,7% de prevalência com K-K, (Barra do Pindaibal), o teste rápido POC-CCA alcançou uma sensibilidade de 86,4 % (66,7 – 95,3) quando traços foram considerados reativos e 81,7% (61,5 – 92,7), quando os traços foram considerados não reativos.

Por outro lado, mesmo considerando um N baixo que, dificulta as inferências; o teste ELISA IgM anti-SWAP teve sensibilidade de 100% (34,2 – 100) e IgG anti-SEA também sensibilidade de 100% (20,7 – 100) na área de baixa endemicidade. E, na área de alta endemicidade as sensibilidades foram 90,9 % (72,2 – 97,5) para IgM anti-SWAP e 95,5% (78,2 – 99,2) para IgG anti-SEA. Mas, qual o significado dessas sensibilidades tão altas? Podemos indicar o tratamento? Basta termos métodos apenas muito sensíveis?

A necessidade de um diagnóstico precoce dos casos de esquistossomose e o desenvolvimento de métodos e técnicas cada vez com maiores acuidades, menos invasivos, com baixos custos, aplicáveis facilmente e com resultados em curto prazo, continua sendo de importância relevante no combate e na eliminação e ou redução dos casos da doença.

Portanto, para cumprir, pelo menos, parcialmente, com a resolução WHA 65.21 da Assembleia Mundial de Saúde para eliminação das esquistossomoses até o ano de 2020 (WHO, 2012), os testes mais sensíveis podem nortear de forma mais substancial as indicações para o tratamento da população. TOOR, et al., (2019) questionam que, se a meta final, ou seja, interrupção da transmissão, tivesse sido atingida, qual o limiar de prevalência (0,5% ou 1% ou outro) seria suficientemente baixo para determinar a real interrupção da transmissão das esquistossomoses ou o seu ressurgimento naquelas localidades já consideradas isentas de transmissão ativa.

E, em prevalências tão baixas para a vigilância de isenção de transmissão o método Kato-Katz seria suficientemente sensível para medir a interrupção do ciclo ativo da doença? Ou novos, mais sensíveis e mais modernos métodos serão requisitados para essa nova forma de vigilância epidemiológica? (TOOR, J. et al., 2019). Os novos métodos diagnósticos, mais sensíveis, com maiores acuidades vão permitir ampliar o espectro de prevalência ideal para a vigilância? Examinar escolares e em alguns casos até pré-escolares, como grupo sentinela e/ou como amostragem da população, conforme sugerido desde 1953 pela OMS poderia auxiliar no combate a parasitose e na vigilância de isenção de transmissão? (MONTRESOR, et al., 2002; MASSARA, et al. 2006; BARBOSA, et al. 2008, MUTAPI, et al. 2015, 2017; KATZ, 2018; SANTOS, 2019; TOOR, 2019).

9 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

9.1 CONCLUSÕES

Como conclusões, trabalhamos em duas áreas com cenário epidemiológico completamente diferentes. Nas localidades de Gameleira e Bom Jantar com baixo percentual de positividade, os poucos indivíduos ovo-positivos pelo K-K eram adultos e não tinham indivíduos ovo-positivos entre os escolares. Por outro lado, a localidade de Barra do Pindaibal, apresentou alta positividade pelo método de K-K e um alto percentual de positividade em escolares e adolescentes.

Nosso estudo na área de baixa endemicidade (Gameleira e Bom Jantar) diagnosticou casos positivos para *S. mansoni* pelo método de K-K apenas entre os adultos na faixa etária entre 20 a 59 anos. E cerca de 34% dos indivíduos examinados eram escolares na faixa etária de 6 a 19 anos e não foram ovo-positivos no exame de K-K. A ausência da infecção esquistossomótica entre os escolares, além de condições de saneamento básico (água potável e destino adequado do esgoto sanitário) pode ser um indicador de vigilância e redução do ciclo parasitário nessa localidade (KATZ, 2018). Apesar do alto percentual de positividade da infecção por *S. mansoni* pelo teste rápido na urina, POC-CCA, em todas as faixas etárias, não comprovamos concordância entre o POC-CCA considerando o traço como reagente ou como não reagente em relação ao teste de referência Kato-Katz. Enquanto que, a provável memória imunológica e/ou infecções passadas podem ter sido identificadas pelo alto percentual de positividade da infecção por *S. mansoni* pelo ELISA (IgM anti-SWAP) e moderado pelo ELISA (IgG anti-SEA) entre os adultos (20 a 59 anos) nas localidades de Gameleira e Bom Jantar. Porém, o índice de concordância foi ruim.

Na localidade aqui definida como de alta endemicidade (24,7% de positivos para *S. mansoni*, no K-K), cerca de 82% dos ovo-positivos estavam na faixa etária entre 6 a 19 anos, ou seja, escolares e adolescentes. De tal maneira que, nessa localidade a transmissão e reinfecções podem ser frequentes. Também, constatamos aqui um percentual elevado de positividade da infecção por *S. mansoni* pelo teste rápido de urina POC-CCA, considerando o “traço” reagente em todas as faixas etárias, e fraca concordância em relação ao teste de K-K. Porém, a concordância foi moderada quando consideramos o “traço como não reagente”. E nesta condição e cenário epidemiológico o teste POC-CCA poderia ser indicado como rastreio. O teste ELISA, também detectou, elevados

percentuais de positividade da infecção por *S. mansoni* seja com IgM anti-SWAP ou IgG anti-SEA na localidade de Pindaibal em todas as faixas etárias. Porém, tanto IgM anti-SWAP quanto IgG anti-SEA foram reativos em cerca de 30 a 34% dos indivíduos na faixa etária entre 10 a 19 anos. Portanto, poderiam ser utilizados como método de rastreio, principalmente a IgG, nessa faixa etária. Apesar da concordância ruim entre os testes sorológicos em relação ao teste parasitológico (KATO-KATZ) recomendado pela OMS na área de alta endemicidade; houve uma correlação positiva entre a carga parasitária e o coeficiente de reatividade para IgG anti-SEA ($r= 0.75$ e $p<0,0008$) em Barra do Pindaibal, localidade de alta endemicidade. Portanto, a sorologia não pode ser desprezada, principalmente nos novos cenários epidemiológicos do Brasil. Devemos evitar a visão reducionista: o teste K-K é pouco sensível; o futuro da triagem epidemiológica está nos testes rápidos; a captura de anticorpos só identifica memória imunológica (Professor Carlos GRAEFF Teixeira, UFES, Webnário, da Sociedade Brasileira de Parasitologia. Diagnóstico da esquistossomose: como estamos? 2020). Sabendo das limitações em relação à sensibilidade e especificidade do K-K e do POC-CCA, o imunoensaio IgG anti-SEA demonstrou sensibilidade e especificidade aceitável para ser utilizado como ferramenta de rastreio para esquistossomose mansoni em ambas as áreas de baixa e alta endemicidade, com melhor desempenho nas faixas etárias mais novas. Concluo, ressaltando que, nos diversos padrões epidemiológicos atuais, todas as ferramentas diagnósticas terão o seu papel identificador das infecções, sejam elas passadas ou presentemente ativas. Norteadando, assim, o combate a esquistossomose mansoni e amentando a vigilância da isenção de transmissão.

9.2 PERSPECTIVAS

- Resultados poderiam ser usados para elaborar diretrizes sobre métodos de diagnóstico e alternativas em áreas de baixa, média e alta endemicidade da esquistossomose mansoni;
- o valor do método POC-CCA deve ser avaliado mais detalhadamente em áreas de baixa endemicidade e em indivíduos com baixa carga parasitária, com teste de referência mais rígido e com testes alternativos de alta sensibilidade (HELMINTEX ou PCR), para uma avaliação mais precisa do desempenho e para indicar as perdas do teste (falsos-negativos e falsos-positivos);
- avaliar mais detalhadamente o valor diagnóstico dos testes sorológicos em placa de ELISA (IgG e sub-classes) como alternativa de diagnóstico para esquistossomose, especialmente em áreas de baixa endemicidade (complementação do K-K).

REFERÊNCIAS

ALARCÓN DE NOYA, B. et al. Detection of schistosomiasis cases in low-transmission areas based on coprologic and serologic criteria The Venezuelan experience. **Acta Trop.** 103(1): 41-9, 2007.

ASSARÉ, R. K. et al., Sensitivity of the point-of-care circulating cathodic antigen urine cassette test for diagnosis of *Schistosoma mansoni* in low endemicity settings in Côte d'Ivoire. **Am J Trop Med Hyg** 99(6):1567-1572, 2018. DOI:10.4269/ajtmh.18.0550

AULT, S. K, et al. El camino a la eliminación: un panorama de las enfermedades infecciosas desatendidas en América Latina y el Caribe. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**; 31(2): 319-25, 2014.

AMARAL, R.S, et al. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.101, n.1, p.79-85, 2006.

ANDRADE, Z. A, et al. Schistosomal hepatopathy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 99, n.1, p.51-57, 2004.

BEZERRA, D. F. Antígenos circulantes no diagnóstico da Esquistossomose Mansoní em residentes de área de alta endemicidade no nordeste do Brasil: Pesquisa de antígenos circulantes no diagnóstico da Esquistossomose Mansoní em uma área de alta endemicidade no Brasil. 108 f.2020 **Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2020.**

BEZERRA, F. S. M. et al. Evaluating a point-of-care circulating antigen test (POC-CCA) to detect *Schistosoma mansoni* infections in a low endemic area in north-eastern Brazil. **Acta Tropica** 182(2018) 264-270, 2018

BARBOSA, C. S & CAMPOZANA-GOUVEIA, G. **Intestinal schistosomiasis and its control in NorthEast Brazil.** *Sante*, v.10, p.137–139, 2000.

BARBOSA, C. S., et al. Epidemiologia e controle da Esquistossomose mansoní. In: CARVALHO, OS., COELHO, PMZ., LENZI, HL. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 964-1008. ISBN 978-85-7541- 370-8.

BASTOS, B. A firma, o território - uso comum e mobilização no sertão de Minas Gerais: os povoados das veredas e dos gerais de Januária. 2014. 152f. **Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Programa de Pós-Graduação em Planejamento Urbano e Regional, Rio de Janeiro, 2014.**

BLAGG W, et al. A new concentration technique for the demonstration of protozoa and helminth eggs in feces. **Am J Trop Med Hyg** 4: 23-28, 1955.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância Epidemiológica. Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 6. ed. **Brasília: Ministério da Saúde; 2005.**

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: volume 3 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – **Brasília: Ministério da Saúde**. 604 p.: il. ISBN 978-85-334-2207-0. 2014a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância da Esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das doenças Transmissíveis. – 4. ed. – **Brasília: Ministério da Saúde**. 144 p.: il., 2014b.

BRASIL, 2016. Certidões expedidas às comunidades Remanescentes de Quilombos (CRQs), portaria número 104/2016 **publicada no DOU 20/05/2016**.

BROOKER, S. et. al., Contrasting patterns in the small-scale heterogeneity of human helminth infections in urban and rural environments in Brazil. **International Journal for Parasitology**, 36(10-11):1143-1151. 2006

CAI, P. et al., Comparison of Kato Katz, antibody-based ELISA and droplet digital PCR diagnosis of schistosomiasis japonica: Lessons learnt from a setting of low infection intensity. **PLoS Negl Trop Dis.**, v.13, n.3. 2019. e0007228

CALDEIRA, K. et al. Comparison of the Kato-Katz and Helmintex methods for the diagnosis of schistosomiasis in a low-intensity transmission focus in Bandeirantes, Paraná, southern Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**. v. 107, n. 5, p. 690-692, Aug. 2012.

CARVALHO O. S. et al., *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**, 2008.

CAVALCANTI, M.G. et al. Schistosomiasis in areas of low endemicity: a new era in diagnosis. **Trends Parasitol.** v.29, p.75–82, 2013.

CHIEFFI, P.P. & KANAMURA, H.; Diagnóstico laboratorial da esquistossomose mansônica. **Rev Bras Malariol Doenças Trop.**v.30, p.77-97, 1978.

CLEMENTS, M. N. et al., Latent class analysis to evaluate performance of point-of-care CCA for low-intensity *Schistosoma mansoni* infections in Burundi. *Parasites & Vectors* 11:111, 2018 <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2700-4>

COELHO, P.M. et al. Use of a saline gradient for the diagnosis of schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v.104, n.5, p.720-723, 2009.

COELHO, P.M.Z. Improvement of POC-CCA Interpretation by Using Lyophilization of Urine from Patients with *Schistosoma mansoni* Low Worm Burden: Towards an Elimination of Doubts about the Concept of Trace. **PLoS Negl Trop Dis.**, v.10, n.6. 2016. e0004778.

COLLEY D. G. et al. A five-country evaluation of a point-of-care circulating cathodic antigen urine assay for the prevalence of *Schistosoma mansoni*. **Am J Trop Med Hyg** (3):426-32, 2013.

COLLEY, D. G. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**. v. 383, n. 9936, p. 2253-2264, 2014.

COULIBALY, J.T.; N-GORAN, E.K.; UTZINGER, J.; DOENHOFF, M.J.; DAWSON, E.M. Accuracy of urine circulating cathodic antigen test for the diagnosis of *Schistosoma mansoni* in preschool-aged children before and after treatment. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.7. e2109. 2013.

CORREA-OLIVEIRA R. et al. Human antibody responses against schistosomal antigens. **Am J Trop Med Hyg** 38: 348–355, 1988

CORREA-OLIVEIRA, R. et al. Infection with *Schistosoma mansoni* correlates with altered immune responses to *Ascaris lumbricoides* and hookworm. **Acta Trop** 83: 123–132, 2002

COURA, J.R.; & AMARAL, R.S. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 99(5 Suppl 1):13-9, 2004

CURWEN, R.S. & WILSON, R.A. Invasion of skin by schistosome cercariae: some neglected facts. **Trends Parasitol**. v. 19, p. 63-6, 2003.

DE VLAS, S.J. & GRYSEELS, B. Underestimation of *Schistosoma mansoni* prevalences. **Parasitol Today** 8: 274–77, 1992

DEELDER, A. M. et al. Sensitive Determination of Circulating Anodic Antigen in *Schistosoma mansoni* Infected Individuals by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay using Monoclonal Antibodies □ **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** v. 40, 3, 1989

DEELDER, A. M. Response to: Accuracy of circulating cathodic antigen tests for rapid mapping of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infections in Southern Sudan by RA Ashton et al. (2011) **Trop Med Int Health** 16, pp. 1099-1103. **Tropical Medicine and International Health**. (March), 2012.

DUNNE, D. W. & COOKE, A. A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease. **Nature Reviews Immunology**, v.5, n.5, p.420-426, 2005.

DOENHOFF, M. J. Seroepidemiology and serodiagnosis of schistosomiasis in Kenya using crude and purified egg antigens of *Schistosoma mansoni* in ELISA. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.87, p.42–48, 1993.

DOENHOFF, M. J. et al. 2004. Specific and sensitive diagnosis of schistosome infection: can it be done with antibodies? **Trends Parasitol** 20:35–39. 2004 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2003.10.019>

- ELTIRO, F et al., Evaluation of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) using *Schistosoma mansoni* soluble egg antigen as a diagnostic tool for *Schistosoma mansoni* Ethiopian schoolchildren. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 95:52-56, 1992.
- ENGELS, D. et al., Day-To-Day Egg Count Fluctuation in *Schistosoma mansoni* Infection And Its Operational Implications. **Am J Trop Med Hyg**. 54(4): 319-324. 1996
- ENGVALL, E. & PERLMAN, P. Enzyme-like immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. **Immunochemistry Sep**, 8(9):871-874 Volver A, Bidwell DE, Bartlett A 1976. Enzyme immunoassays in diagnostic medicine. Theory and practice. **Bull World Health Org** 53 (1):55-65, 1971
- ENK, M. J. “Análise crítica da metodologia estabelecida para determinar prevalência e controle de esquistossomose em área de baixa endemicidade (Chonim de Cima, Governador Valadares, [Tese de Doutorado] Minas Gerais, Brasil); recomendações de novas abordagens integradas”, 2007.
- ENK, M. J. et al.; The effect of the number of stool samples on the observed prevalence and the infection intensity with *Schistosoma mansoni* among a population in an area of low transmission. **Acta Tropica** 108: 222–228, 2008.
- ENK, M. et al. Factors related to transmission of and infection with *Schistosoma mansoni* in a village in the South-eastern Region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 4, p. 570-577, 2010.
- FARID, Z. Schistosomes with terminal-spined eggs: pathological and clinical aspects. In: JORDAN, P. et al. Human schistosomiasis. Wallingford, England: **CAB International**, 1993.
- FENWICK, A. et al.; The Schistosomiasis Control Initiative (SCI): rationale, development and implementation from 2002-2008. **Parasitology**.136(13):1719-30, 2009.
- FERREIRA, F.T. et al. Sensitivity and specificity of the circulating cathodic antigen rapid urine test in the diagnosis of Schistosomiasis mansoni infection and evaluation of morbidity in a low- endemic area in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**.v.50, n.3, p.358-364, 2017.
- FERRARI, M.L.A.; et al. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. **Bull World Health Organ**. v.81, n.3, p.190-6, 2003.
- FULFORD, A. J. C. et al. A statistical approach to schistosome population dynamics and estimation of the life span of *Schistosoma mansoni* in man. **Parasitology**, v., 110, n 3, p. 307-316, 1995.
- GAZZINELLI, A. et al. Exposure to *Schistosoma mansoni* infection in a rural area of Brazil I: water contact. **Tropical Medicine and International Health**, v. 6, n. 2, p. 126-135, 2001.

GBD, 2017a. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Global Health Metrics** v. 390, issue 10100, p1211-1259, 2017. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)

GBD, (2017b) Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390(10100): 1151-210.

GEIGER, S. M. Immuno-epidemiology of *Schistosoma mansoni* infections in endemic populations co-infected with soil-transmitted helminths: present knowledge, challenges, and the need for further studies. **Acta Trop.** 108 (2-3): 118-123; doi: 10.1016/j.actatropica. 05.012, 2008.

GOMES, L. I. et al. A. Diagnosing schistosomiasis: where are we? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 1, p. 3–11, 2014.

GONÇALVES, M. M.; et al.; Immunoassays as an auxiliary tool for the serodiagnosis of *Schistosoma mansoni* infection in individuals with low intensity of egg elimination. **Acta Trop.** 100(1-2):24-30, 2006.

GRAEFF-TEIXEIRA, C.F. et al.; Detection of *Schistosoma mansoni* Eggs in Feces through their Interaction with Paramagnetic Beads in a Magnetic Field. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v.1, e73, 2007.

GRAY, D. J. et al. Diagnóstico e manejo da esquistossomose. **BMJ**. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2651> 21 de maio, 2011.

GRENFELL, R. F. Q. et al. *Schistosoma mansoni* in a low-prevalence area in Brazil: the importance of additional methods for the diagnosis of hard-to-detect individual carriers by low-cost immunological assays. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 3, p. 328–334, maio, 2013.

GRENFELL, R. F. Q. et al. Newly established monoclonal antibody diagnostic assays for *Schistosoma mansoni* direct detection in areas of low endemicity. **PLoS One**, v.9, n.1, 2014. e87777.

GRENFELL, R. F. Q. et al. Innovative methodology for point-of-care circulating cathodic antigen with rapid urine concentration for use in the field for detecting low *Schistosoma mansoni* infection and for control of cure with high accuracy **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Volume 112, Issue 1, January 2018, Pages 1–7, 2018.

GRENFEELL, R. F. Q. et. al. Suitability of commercially available POC-CCA tests for schistosomiasis: considerations for efficiency, reproducibility and decision making criteria for field application in areas of low endemicity **Journal of Immunological Methods** V. 472 P. 1-6, 2019 <https://doi.org/10.1016/j.jim.2019.06.006>

GRYSEELS, B. et al.; Human schistosomiasis. **Lancet**, 368: 1106–18, 2006

- GRYSEELS, B. Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am.* v.26, n.2, p.383-397, 2012.
- GUIMARÃES, R. J. et al. Schistosomiasis risk estimation in Minas Gerais State, Brazil, using environmental data and GIS techniques. *Acta Trop.* 108(2-3):234-41, 2008.
- GUIMARÃES, R. J. et al. A geoprocessing approach for studying and controlling schistosomiasis in the state of Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 105, p. 524-531, 2010a.
- GUIMARÃES, R. J. et al. Evaluation of a linear spectral mixture model and vegetation indices (NDVI and EVI) in a study of schistosomiasis *mansoni* and *Biomphalaria glabrata* distribution in the state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 105(4):512-8, 2010b.
- HAGGAG, A. A. et al. Thirty-day daily comparisons of Kato–Katz and CCA assays of 45 Egyptian children in areas with very low prevalence of *Schistosoma mansoni* *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* V 100(3) p. 578-583, 2019
- HINZ R. Serological approaches for the diagnosis of schistosomiasis - A review. *Mol Cell Probes*, v.31, p.2-21, 2017.
- HOFFMANN, W. et al. The sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. *J Public Health*, Puerto Rico, v. 9, p. 283-91, 1934.
- JIN, Y. M. et al. Comparison of recombinant proteins from *Schistosoma japonicum* for schistosomiasis diagnosis. *Clin Vaccine Immunol.* v.7, p.476- 480, 2010.
- KANAMURA H. Y. et al. A comparative epidemiologic study of specific antibodies (IgM and IgA) and parasitological findings in an endemic area of low transmission of *Schistosoma mansoni*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 40:85–91, 1998. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651998000200004>.
- KATO, T. & MIURA, M. On the comparison of some stool examination methods. *Jpn J Parasitol*, Tokyo, v.3, p.35, 1954.
- KATZ, N. et al. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo* 14, 817-820, 1972.
- KATZ, N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintoses, 2018.
- KOUKOUNARI, A. et al. Sensitivities and specificities of diagnostic tests and infection prevalence of *Schistosoma haematobium* estimated from data on adults in villages northwest of Accra, Ghana. *Am J Trop Med Hyg.* 80(3):435-41, 2009
- LAMBERTON, P. H. L. et al., Sensitivity and specificity of multiple Kato-Katz thick smears and a circulating cathodic antigen test for *Schistosoma mansoni* diagnosis pre-and post- repeated-praziquantel treatment. *Plos Negl Trop Dis*, San Francisco, v. 8, p. e3139, 2014

LAMBERTUCCI, J. R. et al. *Schistosoma mansoni*: pathological and clinical aspects. In: JORDAN, P. et al. Human schistosomiasis. **Wallingford, England**: CAB International, 1993.

LAMBERTUCCI J R. et al. Esquistossomose mansônica. In: Coura JR, (editor). Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 1a ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; p. 931-44, 2005.

LANDIS, J. R. & KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, **Washington**, v. 33, p. 159-174, 1977.

LANGENBERGER, M. C. C. et al., A controlled human *Schistosoma mansoni* infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. **Nature Medicine**, vol 26: 326-332, 2020.

LIMA, D. M.C. et al., Imunodiagnóstico da esquistossomose mansônica com baixa carga parasitária. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 29(2):145-52, 1996.

LINDHOLZ, C. et al. Study of diagnostic accuracy of Helmintex, Kato-Katz, and POC-CCA methods for diagnosing intestinal schistosomiasis in Candeal, a low intensity transmission area in northeastern Brazil. **PLoS Negl Trop Dis** 12(3): e0006274. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006274>, 2018

LIN, D.D. et al., Routine Kato-Katz technique underestimates the prevalence of *Schistosoma japonicum*: a case study in an endemic area of the People's Republic of China. **Parasitology**, v.47, p.281-286, 2008.

MAGALHÃES, F. C. Avaliação de métodos parasitológicos, imunológicos e moleculares no diagnóstico da esquistossomose mansoni em indivíduos com baixa carga parasitária, antes e após intervenção terapêutica. **Tese de doutorado apresentada ao programa de pós-graduação em parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais**, 2019.

MAGALHÃES, F. C. et al., Accuracy of real-time polymerase chain reaction to detect *Schistosoma mansoni* – infected individuals from an endemic area with low parasite loads. **Parasitology** 1-9, 2020 <https://doi/10.1017/s003118202000089X>

MCMANUS, D. et al. Schistosomiasis. **Nature Reviews Disease Primers**. 4. 10.1038/s41572-018-0013-8, 2018.

MASSARA, C. L. et al. Evaluation of an improved approach using residences of schistosomiasis – positive school children to identify carriers in an area of low endemicity. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. V74 (7) n. 3, p 495 -499, 2006

MASSARA, C. L. et al. Esquistossomose em área de ecoturismo do Estado de Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 7, p. 1709–1712, 2008.

MOHAMMED, E. S. et al., Dynamics of serological responses to defined recombinant proteins during *Schistosoma mansoni* infection in mice before and after the treatment with

praziquantel. **Plos Neglected Tropical Diseases** 14 (9): e0008518, 2020. doi: [10.1371/journal.pntd.0008518](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008518)

MUTAPI, F. et al., Changing policy and practice in the control of practice in the control of pediatric Schistosomiasis. **Official Journal of the American Academy of Pediatrics**, 16, 2015.

MUTAPI, F. et al., Human schistosomiasis in the post mass drug administration era. **Lancet Infect Dis.**, 17: e 42-48, 2017.

NEGRÃO-CORREA, D. A. et al. Association of *Schistosoma mansoni*-Specific IgG and IgE Antibody Production and Clinical Schistosomiasis Status in a Rural Area of Minas Gerais, Brazil. **Plos one**, v.4, e88042, 2014.

NOYA, O. et al. Schistosomiasis in America Neglected Tropical Diseases-Latin America and the Caribbean, **SPRINGER**, 11-43, 2015.

OLIVEIRA, W. J. et al. Evaluation of diagnostic methods for the detection of intestinal schistosomiasis in endemic areas with low parasite loads: Saline gradient, Helmintex, Kato-Katz and rapid urine test. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 2, p. e0006232, 22 fev., 2018.

OLIVEIRA E. J. et al., Efficacy of an enzyme-linked immunosorbent assay as a diagnostic tool for schistosomiasis mansoni in individuals with low worm burden. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 100:421–425.2005 <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762005000400013>

OLIVER-GONZALEZ, J. Anti-egg precipitins in sera of human infected with *Schistosoma mansoni*. **J. infect. Dis.**, v.95, p.86-91, 1954.

OSAKUNOR, D.N.M. Paediatric schistosomiasis: What we know and what we need to know. **PLOS Negl trop dis** 12(2):e0006144. 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006144>

PEARCE, E. J. & MACDNALD, A. S. The immunobiology of schistosomiasis. **Nat. Rev.Immunol.** v.2, p.499-511, 2002.

PEARCE, E.J. et al. Th2 response polarization during infection with helminth parasite *Schistosoma mansoni*. **Immunological Reviews**, v. 207, p. 117-126, 2004.

PINHEIRO, M. C. C. et al. The combination of three faecal parasitological methods to improve the diagnosis of schistosomiasis mansoni in a low endemic setting in the state of Ceara, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**.v. 107. p. 873-876, 2012.

PERALTA, J.M. et al. A truly reliable test for schistosomiasis diagnosis in low endemic areas? The trace results controversy. **PLoS Negl Trop Dis.**, v.12, n.1, 2018. e0006813.

PNSB – Programa Nacional de Saneamento Básico: Abastecimento de água e esgoto sanitário, 2017.

RABELLO, A. Diagnosing Schistosomiasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.92 n.5, p. 669-676, 1997.

RABELLO, A. et. al., Diagnóstico parasitológico, imunológico e molecular da esquistossomose mansoni. In: CARVALHO, O. DOS S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. *Schistosoma mansoni* & Esquistossomose: Uma visão multidisciplinar. 20. ed. Rio de Janeiro: **Fiocruz**, p. 895-926., 2008.

ROCHA, T. J. M. et al., Aspectos epidemiológicos e distribuição dos casos de infecção pelo *Schistosoma mansoni* em municípios do Estado de Alagoas, Brasil. **RevPanAmazSaude**, Ananindeua, v.7, n.2, p.2732, jun.2016. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S217662232016000200027&lng=pt&nrm=iso> acessos em 03 fev. 2020. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232016000200003>.

ROSS, A. G. P. et al., Current concepts: Schistosomiasis. **The new England Journal Medicine**, 346(16):1212-1220, 2002.

ROSS A. G. Síndrome de Katayama . **Lancet Infect Dis** 7 : 218 - 224. doi: 10.1016 / S1473-3099 (07) 70053-1, 2007.

RITCHIE L. S. An ether sedimentation technique for routine stool examination. **Bulletin of the United States Army Medical Department**. (8):326, 1948.

RUAS M.D.B. et al., Esquistossomiasis mansônica em el município de Januária, MG: um estudo sobre prevalência **EFDeportes.com, Revista Digital**. Buenos Aires, Año 18, Nº 184, Septiembre de 2013.

SANTOS, J. P. Epidemiologia da esquistossomose mansoni nos municípios do Parque Nacional da Serra do Cipó (ParnaCipó): desempenho de métodos de diagnóstico, monitoramento da transmissão e de marcadores de morbidade em escolares. **TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**, 2019.

SCHALL, V. T. et al. (Org). Os caminhos da esquistossomose no meio ambiente. Belo Horizonte: **Fiocruz**. 26 p. (Série Esquistossomose; 8, Parte II), 2007.

SCHOLTE, R. G. C. et al. Spatial distribution of *Biomphalaria* spp., the intermediate host snails of *Schistosoma mansoni*, in Brazil. **Geospat Health**. 6(3): S95-S101, Sep. 2012.

SCHOLTE, R. G. C. Predictive risk mapping and of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. **Acta Trop**. v.132, p.57-63, 2014.

SCHWARTZ, C. et al., T Cell-derived IL-4/IL-13 protects mice against fatal *Schistosoma mansoni* infections independently of Basophils. **J. Immunol** 193:3590-3599, 2014. doi: [10.4049/jimmunol.1401155](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401155)

SCHWARTZ, C. et al., Helminth modulation of lung inflammation. **Trends in Parasitology** 34(5) 388 -403, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.12.007>

SCHWARTZ C. & FALLON P. G. *Schistosoma* “Eggs-Itting” the Host: Granuloma Formation and Egg Excretion. **Front Immunol.** 2492, 1-16, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02492. eCollection 2018. Review. PMID:30459767

SILVA, R. E. et al. Levantamento malacológico da bacia hidrográfica do Lago Soledade, Ouro Branco, (MINAS GERAIS, BRASIL). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 36:437-444, 1994

SILVA, R. E. et al., *Schistosoma mansoni* infection in humans: Comparison of prevalences obtained by the Kato-Katz method and by rapid urine test (POC-CCA). **Anais do 15o Simpósio Internacional sobre Esquistossomose – Internacional Symposium on Schistosomiasis**, RJ, Brasil, 2018a

SILVA, R. E. et al., Comparação do desempenho de métodos diagnósticos para esquistossomose mansônica, em áreas endêmicas do Município de Januária, MG, Brasil. **IX Encontro de Pesquisa em Parasitologia – Tempo de Mudar, Tempo de se adaptar. Excelência em Pesquisa e Inovação.** ICB, UFMG, BH, MG, 2018b

SILVA-MORAES, V et al. Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections: what are the choices in Brazilian low-endemic areas? **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** , v. 114. 2019. e180478.

SILVA, B. T. COMUNIDADES VEREDEIRAS DO NORTE DE MINAS GERAIS: articulações políticas, processos territoriais e agrobiodiversidade - UnB/Brasília Trabalho apresentado na **31ª Reunião Brasileira de Antropologia**, 2018, Brasília/DF.

SILVA-FILHO, et al., Detection of schistosomiasis in an area directly affected by the São Francisco River large-scale water transposition project in the Northeast of Brazil. **Rev. Soc.Bras.Med.Trop** 50(5):658-665, 2017 [doi:10.1590/0037-8682-0299](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0299)

SILVA, V. J. et al., Atividade de campo 2016: Resultados obtidos no distrito de São Joaquim, município de Januária – MG **VII Encontro de Pesquisa em Parasitologia – Da Pesquisa à Inovação: Novos Caminhos para a parasitologia**, ICB/UFMG, BH, MG, 2016.

SIQUEIRA, L. M. V. et al. Evaluation of two coproscopic techniques for the diagnosis of schistosomiasis in a low-transmission area in the state of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Vol. 106(7): 844-850, 2011.

SIQUEIRA, L. M. V. et al. Evaluation of parasitological and molecular techniques for the diagnosis and assessment of cure of schistosomiasis mansoni in a low transmission area. **Mem Inst Oswaldo Cruz.**, v.2, p.209-214, 2015.

SIQUEIRA, L.M. V. et al. Performance of POC-CCA® in diagnosis of schistosomiasis mansoni in individuals with low parasite burden. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 49, n.3, p.341–347, 2016.

SOUZA, C. P. Moluscos límnicos da microrregião de Belo Horizonte, Minas Gerais, com ênfase aos vetores de parasitoses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 31:449-456, 1998.

SOUZA-FIGUEIREDO, J. C., BETSON, M., KABATEREINE, N. B., & STOTHARD, J. R. The Urine Circulating Cathodic Antigen (CCA) Dipstick: A Valid Substitute for Microscopy for Mapping and Point-Of-Care Diagnosis of Intestinal Schistosomiasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 7(1). 2013.

SOUZA, F. P. C.; VITORINO RR, COSTA AP, et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Ver Bras Clin Med**; 9(4):300-7, 2011.

STEINMANN, P.; Keiser, J.; Bos, R. et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infect Dis** 6:411–25, 2006

STOTHARD, J.R. et al., An evaluation of urine-CCA strip test and finger prick blood SEA-ELISA for detection of urinary schistosomiasis in school children in Zanzibar. **Acta Tropica**, v.111, p.64-70, 2009.

TELES, H.M.S. et al., Eficiência do diagnóstico coproscópico de *Schistosoma mansoni* em fezes prensadas. **Rev Soc Bras Med Trop**.v. 36, n.4, p.503-507, 2003.

TEIXEIRA, C. F. Detection of *Schistosoma mansoni* Eggs in Feces through their Interaction with Paramagnetic Beads in a Magnetic Field. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v.1, e 73, 2007.

TOOR, J. et al., Determining post-treatment surveillance criteria for predicting the elimination of *Schistosoma mansoni* transmission. **Parasit Vectors**. 12 (1):437. 2019. doi: [10.1186/S13071-019-3611-8](https://doi.org/10.1186/S13071-019-3611-8)

UTZINGER, J.; N'GORAN, E. K.; N'DRI, A.; LENGELER, C.; TANNER, M. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* with particular consideration for intensity of infection. **Trop Med Int Health**. v. 5, p. 771-778, 2000.

UTZINGER, J.; BOOTH, M.; N'GORAN, E. K.; MULLER, I.; TANNER, M.; LENGELER, C. Relative contribution of day-to-day and intra-specimen variation in faecal egg counts of *Schistosoma mansoni* N before and after treatment with praziquantel. **Parasitology**. v. 122, p. 537-544, 2001.

VAN DAM, G.J. et al. The immunologically reactive O-linked polysaccharide chains derived from circulating cathodic antigen isolated from the human blood fluke *Schistosoma mansoni* have Lewis x as repeating unit. **Eur J biochem**. 225 (1):467-482. 1994. doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.00467.x PMID:7925469

VAN DAM, G.J. et al. *Schistosoma mansoni*: in vitro and in vivo excretion of CAA and CCA by developing schistosomula and adult worms. **J Parasitol**. 82(4): 557-64. 1996.

VAN DAM, G. J. et al. Diagnosis of schistosomiasis by reagent strip test for detection of circulating cathodic antigen. *J Clin Microbiol.*; 42(12): 5458-61, 2004.

VAN DAM, G. J. et al. Evaluation of banked urine samples for the detection of circulating anodic and cathodic antigens in *Schistosoma mekongi* and *S. japonicum* infections: a proof-of-concept study. *Acta Trop.*, v.141 (PtB), p.198–203, 2015.

VIANA, A. G., et al., Discrepancy between batches and impact on the sensitivity of point-of-care circulating cathodic antigen tests for *Schistosoma mansoni* infection. **ACTA TROPICA** v. 197, 2019, 105049 <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105049>

WEBSTER, M. et al., Factors affecting high and low human IgE responses to schistosome worm antigens in an area of Brazil endemic for *Schistosoma mansoni* and hookworm. *Am J Trop Med Hyg* 57: 487–494, 1997.

WEERAKOON, K. G. et al. Advances in the Diagnosis of Human Schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev.*, v.4, p.939-67, 2015.

WEIFENG, G. et al., Advances in diagnosis of schistosomiasis. *Microbiol Curr Res.* 2(2):14-19, 2018. DOI: 10.4066/2591-8036.18-404

WHO, The control of schistosomiasis. Technical Report Series, 830. World Health Organization, Geneva.1993

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Bench Aids for the Diagnosis of Intestinal Parasites. World Health Organization, Geneva, 1994.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization., 4 p. (WHO Technical Report Series, n. 912) 2002.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. `Elimination of Schistosomiasis from low-transmission areas report of a WHO informal consultation. Salvador, Bahia, Brazil'. pp. 18- 19. 2008a.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the scientific working group meeting on Schistosomiasis, WHO-TDR-SWG, Geneva, pp 123, 2008b.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pan American Health Organization. 49 th Directing council: 61st session of the regional committee - Resolution cd49.r19: Elimination of neglected diseases and other poverty-related infections. USA, 2009.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION SCHISTOSOMIASIS Progress report 2001 -2011 and strategic plan 2012 -2020. Genova, 2012.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Second WHO report on neglected tropical diseases: Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization, 2013a.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Soil-transmitted helminthiasis: number of children treated in 2011. *Wkly Epidemiol Rec.*; 88:145 e 52, 2013b.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases, 2017.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: numbers of people treated in 2017. 2018.

WYNN, T. A. et al. IL-10 regulates liver pathology in acute murine schistosomiasis mansoni but is not required for immune down-modulation of chronic disease. **J. Immunol** 160: 4473-4480, 1998.

ZONI A. C. et al., Schistosomiasis Prevalence and Intensity of Infection in Latin America and the Caribbean Countries, 1942-2014: A Systematic Review in the Context of a Regional Elimination Goal. **PLoS Negl Trop Dis** 10(3): e0004493. 2016.

ANEXOS

ANEXO A - PARECER CÂMARA TÉCNICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 47200115.8.0000.5149

Interessado(a): Prof. Stefan Michael Geiger
Departamento de Parasitologia
ICB

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de setembro de 2015 o projeto de pesquisa intitulado "**Novo diagnóstico para esquistossomose**" bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO (CAAE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Novo diagnóstico para esquistossomose.

Pesquisador: Stefan Michael Geiger

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47200115.8.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

→ Benjamin + Gamaeliana

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.237.804

Apresentação do Projeto:

A Esquistossomose humana ainda é uma doença altamente endêmica em muitos países tropicais e responsável por altas taxas de mortalidade. Esforços no controle da esquistossomose induziram a uma significativa redução da taxa de infecção na população e de casos clínicos graves. Estes esforços utilizam programas regulares de avaliação de infecção e tratamento dos indivíduos infectados, individualmente ou por programas de tratamento em massa da população da área endêmica. No Brasil, o controle da esquistossomose ocorre através de um programa que utiliza a pesquisa constante da população das áreas endêmicas com tratamento através de medicação adequada (praziquantel) dos indivíduos infectados. Este programa levou a uma redução dos casos graves da doença, mas foi incapaz de interromper a transmissão do parasito, como demonstra os dados atuais. Hoje, na maioria das áreas endêmicas, os indivíduos infectados possuem baixa carga parasitária, e este fato dificulta a detecção da infecção pelos métodos usuais de exames coprológicos. Esta conjuntura induz a uma constante contaminação do ambiente e transmissão parasitária. Para que o controle da transmissão da esquistossomose, ou até mesmo a interrupção de sua transmissão, possa ser possível, um método mais sensível, rápido e de fácil manipulação necessita urgentemente ser aplicado. O presente projeto visa utilizar a infraestrutura de um projeto existente (CNPq, DECIT N° 44/2012) para investigar a sensibilidade de um teste rápido de urina, e compará-lo com o teste coprológico usual e exames sorológicos, em uma população de área

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad St 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Página 01 de 07

ANEXO C - TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ADULTOS)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Participantes maiores de 18 anos

Convite para participar

Você, _____ está convidado(a) para participar, voluntariamente do Projeto “*Schistosoma mansoni* - Avaliação e validação de imuno-diagnósticos para detecção da esquistossomose em áreas de baixa endemicidade e/ou baixa carga parasitária no Estado de Minas Gerais.”
Leia e/ou ouça atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento.

Informações sobre o Estudo

O projeto em andamento será realizado na comunidade de Bom Jantar, Município de Januária, Minas Gerais onde será conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Centro de Pesquisas René Rachou, da Fiocruz Minas Gerais. A pesquisa será conduzida em cumprimento total das exigências contidas na Resolução CNS Nº 466/12, sobre pesquisa com seres humanos. O objetivo deste estudo é avaliar e comparar técnicas de exames de fezes, de urina e sorológicas para o diagnóstico e controle da esquistossomose. É importante lembrar que a Esquistossomose (também conhecida como xistose ou barriga d'água) é uma doença que se adquire no contato com águas que contém caramujos infectados. As pessoas que são diagnosticadas podem ser tratadas e curadas, mas o diagnóstico das pessoas com baixa carga parasitária é difícil e sem o tratamento alguns casos da xistose podem produzir alterações no fígado e sangramentos (no vômito e nas fezes). Ao concordar com a participação você autoriza a coleta de uma amostra de fezes, urina e sangue que serão utilizadas para detectar ovos ou produtos do verme ou induzidos por ele (anticorpos) que permitam confirmar a presença da esquistossomose. Nas amostras de fezes também iremos investigar a presença de outros vermes. Os exames serão repetidos 30 dias após tratamento em pessoas positivas para esquistossomose e tratadas com o remédio adequado. Depois de seis meses toda comunidade será examinada de novo (fezes, sangue e urina) para verificar se houve reinfeção na comunidade.

Riscos e Benefícios

ANEXO D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CRIANÇAS E ADOLESCENTES)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Crianças entre 6 a 17 anos

Convite para participar

Você, _____ está convidado(a) para participar, voluntariamente do Projeto “*Schistosoma mansoni* - Avaliação e validação de imuno-diagnósticos para detecção da esquistossomose em áreas de baixa endemicidade e/ou baixa carga parasitária no Estado de Minas Gerais.”
Leia e/ou ouça atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento.

Informações sobre o Estudo

O projeto em andamento será realizado na comunidade de Bom Jantar, Município de Januária, Minas Gerais onde será conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Centro de Pesquisas René Rachou, da Fiocruz Minas Gerais. A pesquisa será conduzida em cumprimento total das exigências contidas na Resolução CNS Nº 466/12, sobre pesquisa com seres humanos. O objetivo deste estudo é avaliar e comparar técnicas de exames de fezes, de urina e sorológicas para o diagnóstico e controle da esquistossomose. É importante lembrar que a Esquistossomose (também conhecida como xistose ou barriga d'água) é uma doença que você pega no contato com águas que contém caramujos infectados. As pessoas que são diagnosticadas podem ser tratadas e curadas, mas o diagnóstico das pessoas com baixa carga parasitária é difícil e sem o tratamento alguns casos xistose podem produzir alterações no fígado e sangramentos (no vômito e nas fezes). Ao concordar com a sua participação você autoriza a coleta de uma pequena quantidade de fezes, urina e sangue que serão utilizadas para detectar ovos ou produtos do verme ou induzidos por ele (anticorpos) que permitam confirmar a presença da esquistossomose. Nas amostras de fezes também iremos investigar a presença de outros vermes. Os exames serão repetidos 30 dias após tratamento em pessoas com xistose e tratadas com o remédio adequado. Depois de seis meses você será examinado de novo (fezes, sangue e urina) para ver se aconteceu uma nova infecção.

ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CRIANÇAS E ADOLESCENTES)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Crianças de 0 a 17 anos

Convite para participar

Seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade, cujo nome é _____ está convidado(a) para participar, voluntariamente do Projeto “*Schistosoma mansoni* - Avaliação e validação de imunodiagnósticos para detecção da esquistossomose em áreas de baixa endemicidade e/ou baixa carga parasitária no Estado de Minas Gerais.”

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

Informações sobre o Estudo

O projeto em andamento será realizado na comunidade de Bom Jantar, Município de Januária, Minas Gerais onde será conduzido por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Centro de Pesquisas René Rachou, da Fiocruz Minas Gerais. A pesquisa será conduzida em cumprimento total das exigências contidas na Resolução CNS Nº 466/12, sobre pesquisa com seres humanos. O objetivo deste estudo é avaliar e comparar técnicas de exames de fezes, de urina e sorológicas para o diagnóstico e controle da esquistossomose. É importante lembrar que a esquistossomose (também conhecida como xistose ou barriga d'água) é uma doença que se adquire no contato com águas que contém caramujos infectados. As pessoas que são diagnosticadas podem ser tratadas e curadas, mas o diagnóstico das pessoas com baixa carga parasitária é difícil e sem o tratamento alguns casos xistose podem produzir alterações no fígado e sangramentos (no vômito e nas fezes). Ao concordar com a participação de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade você autoriza a coleta de uma amostra de fezes, urina e sangue (maiores de 5 anos) que serão utilizadas para detectar ovos ou produtos do verme ou induzidos por ele (anticorpos) que permitam confirmar a presença da esquistossomose. Nas amostras de fezes também iremos investigar a presença de outros vermes. Os exames serão repetidos 30 dias após tratamento em pessoas positivas para esquistossomose e tratadas com o remédio adequado. Depois de seis meses toda comunidade será examinada de novo (fezes, sangue e urina) para verificar se houve reinfecção na comunidade.

ANEXO F - LAUDO RESULTADOS



Resultado Exame de Fezes

NOME:

IDADE:

ID:

Método Kato-Katz, Resultado: Positivo Negativo

Obs.: *Schistosoma mansoni*

OPG:

Obs.: _____

Januária,

Assinatura

CRB:

Tratamento: () Sim

() Não

Data:

___/___/_____

ANEXO G - ANÁLISE ESTATÍSTICA DA DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E FAIXA ETÁRIA

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) na distribuição por sexo e também por idade (faixas etárias) nas duas áreas (baixa e alta endemicidade).

frequency row percentage column percentage			
SEXO	SEXO		Total
	0	1	
0	27	22	49
	55.10	44.90	100.00
	57.45	50.00	53.85
1	20	22	42
	47.62	52.38	100.00
	42.55	50.00	46.15
Total	47	44	91
	51.65	48.35	100.00
	100.00	100.00	100.00

Fisher's exact = 0.532
1-sided Fisher's exact = 0.308

. tab idumcat idadecat, col row exact

stage 1: enumerations = 0					
idum cat	idade cat				Total
	1	2	3	4	
1	2	3	10	2	17
	11.76	17.65	58.82	11.76	100.00
	22.22	13.04	21.74	15.38	18.68
2	4	8	18	5	35
	11.43	22.86	51.43	14.29	100.00
	44.44	34.78	39.13	38.46	38.46
3	3	9	15	6	33
	9.09	27.27	45.45	18.18	100.00
	33.33	39.13	32.61	46.15	36.26
4	0	3	3	0	6
	0.00	50.00	50.00	0.00	100.00
	0.00	13.04	6.52	0.00	6.59
Total	9	23	46	13	91
	9.89	25.27	50.55	14.29	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Fisher's exact = 0.955