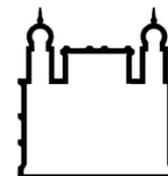




**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**



**Curso de Pós-Graduação em Patologia**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE RESPOSTA DO TESTE RÁPIDO EM URINA PARA  
O DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE, POC-CCA, EM UMA POPULAÇÃO  
DE ELEVADA ENDEMICIDADE NO ESTADO DA BAHIA**

**RONALD ALVES DOS SANTOS**

**Salvador – Bahia  
2021**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Patologia**

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE RESPOSTA DO TESTE RÁPIDO EM URINA PARA  
O DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE, POC-CCA, EM UMA POPULAÇÃO  
DE ELEVADA ENDEMICIDADE NO ESTADO DA BAHIA**

**RONALD ALVES DOS SANTOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Riccio Oliveira

**Salvador – Bahia  
2021**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

**S237a** Santos, Ronald Alves dos

Avaliação do padrão de resposta do teste rápido em urina para o diagnóstico da esquistossomose, POC-CCA, em uma população de elevada endemicidade no Estado da Bahia / Ronald Alves dos Santos. \_ Salvador, 2021.

72f.: il.: 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Riccio Oliveira

Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2021.

1. *Schistosoma mansoni*. 2. Diagnóstico. 3. POC-CCA. I. Título.

CDU 616.995.122

**"AVALIAÇÃO DO PADRÃO DA RESPOSTA DO TESTE RÁPIDO EM URINA PARA O DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE, POC-CCA, EM UMA POPULAÇÃO DE ELEVADA ENDEMICIDADE NO ESTADO DA BAHIA".**

**Ronald Alves dos Santos**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

Salvador, 17 de dezembro de 2021.

**COMISSÃO EXAMINADORA**



---

**Dr. Carlos Graeff Teixeira**  
Professor  
UFES



---

**Dra. Deborah Bitencourt Mothé Fraga**  
Pesquisadora  
IGM/FIOCRUZ



---

**Dr. Ricardo Riccio Oliveira**  
Pesquisador  
IGM/FIOCRUZ

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001  
Edital interno da Fiocruz-BA No. 001/2017 – Programa Interno de Apoio a Servidores em Atividade de Pesquisa do Instituto Gonçalo Moniz/Fundação Oswaldo Cruz  
Programa INOVA FIOCRUZ - Geração de Conhecimento 2018  
Chamada Universal MCTIC/CNPq 2018  
PROEP/IGM/2020 - EDITAL N° 01/2020  
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB

Este trabalho é dedicado aos pesquisadores e profissionais da saúde que trabalham arduamente com recursos limitados, e mesmo assim dão o seu melhor para a mudança do *status quo* na saúde pública deste país, e também a todos que contribuíram para que este trabalho pudesse ser concretizado.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus, por ter me ajudado e guiado até aqui, pelas pessoas que colocou em meu caminho, por ter me capacitado para essa vida de pós-graduação, que eu nem tinha planejado, e por tudo que Ele fez e faz em minha vida.

À minha mãe, por ter garantido e apoiado meu desenvolvimento nos estudos e pelo pulso firme em minha criação, pois eu não era fácil e aos meus irmãos pelo apoio de sempre;

Aos familiares pelo apoio, alguns disfarçados de críticas, que direta ou indiretamente me ajudaram a seguir em frente.

Aos meus/minhas professores (as) pelo pulso firme, todo o apoio durante minha escalada. Sem eles, essa caminhada seria muito mais difícil.

Aos meus amigos, os que sempre acreditaram em mim e me apoiaram.

À Ludmila Uiara, se não fosse por ela, eu teria perdido a entrevista que me proporcionaria a experiência de entrar para a FIOCRUZ, então se não fosse por ela eu não estaria aqui agora.

Ao meu povo (Família) do LAPEX que me acolheu e permitiu que eu espalhasse minhas raízes e me estabelecesse, por me apoiar na maioria das vezes.

À galera do grupo SHAMEI que me aturou muito no laboratório e me ajudou muito no meu desenvolvimento:

Em especial ao meu orientador, o Dr. Ricardo Riccio, que me aceitou desde o começo e de alguma forma me aguentou por todos esses mais de seis anos. Obrigado pelo apoio e ter me dado o espaço e o tempo necessário para me desenvolver e não ter desistido de mim;

A Kelvin e Carol Casaes que me acolheram desde o primeiro dia e foram fundamentais para minha “sobrevivência” nos primeiros dias e meio que me adotaram nesse processo todo; a Bruna pela parceria e apoio durante diversos momentos;

A Thaís pelo apoio na organização do laboratório, pela dedicação e principalmente ouvir meus lamentos, o que ajudou a segurar a barra;

Gostaria de fazer um agradecimento especial a Thainá, pelo apoio incondicional, por sempre estar disponível, e pelos diversos conselhos que me deu, e também alguns puxões de orelha;

Também a Mike e Yuri pelos diversos treinamentos e dicas, que eu com certeza utilizo até hoje. Eles com certeza foram indispensáveis pelo meu conhecimento.

Agradecer à FIOCRUZ, por ceder a estrutura necessária para o desenvolvimento deste trabalho e pelo apoio financeiro e logístico; às agências de fomento à pesquisa (FAPESB, CNPQ, CAPES e FIOTEC), sem elas não teríamos recursos suficientes para a execução do projeto que originou este trabalho.

E por fim, mas não menos importante, à Prefeitura Municipal de Conde, e sua Secretaria Municipal de Saúde, por ter nos recebido, permitido a execução da pesquisa e pelo suporte logístico ofertado durante todo o período em que estivemos lá.

*Feliz é a pessoa que acha a sabedoria e que consegue compreender as coisas, pois isso é melhor do que a prata e tem mais valor do que ouro. A sabedoria é mais preciosa do que as joias; tudo o que a gente deseja não se pode comparar a ela”.*

**(Provérbios 3:13-15)**

SANTOS, Ronald Alves. Avaliação do padrão de resposta do teste rápido em urina para o diagnóstico da esquistossomose, POC-CCA, em uma população de elevada endemicidade no Estado da Bahia. 2021. 72 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2021.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A esquistossomose é uma doença negligenciada causada por helmintos do gênero *Schistosoma*, reconhecida como um importante problema de saúde pública que afeta especialmente as comunidades mais pobres ao redor do mundo. A esquistossomose possui ampla distribuição ao redor do mundo, porém, está restrita apenas às zonas tropical e subtropical, fator que influencia diretamente a distribuição global da doença. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) as pessoas mais suscetíveis a contrair a esquistossomose são as que habitam áreas carentes, cuja fonte de renda principal seja a pesca ou a agricultura em rios e lagos com caramujos infectados. O diagnóstico atualmente é realizado por exame parasitológico de fezes, pelo método Kato-Katz, o que representa uma limitação dos estudos e inquéritos parasitológicos, considerando o cenário epidemiológico atual do Brasil. Alguns testes diagnósticos estão sendo propostos e avaliados em todos o mundo, dentre eles, destaca-se o teste rápido em urina POC-CCA. **OBJETIVO:** Determinar a frequência de positividade do teste rápido em urina para o diagnóstico da esquistossomose, POC-CCA, em uma população rural de alta prevalência no estado da Bahia, antes e após o tratamento da esquistossomose. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma coorte realizada no município de Conde-BA, na qual foram incluídos indivíduos de ambos os sexos com idade entre 4 e 70 anos que entregaram amostras de fezes e urina. As amostras de fezes foram utilizadas para a confecção de duas lâminas de Kato-Katz, e as de urina para a execução do POC-CCA e tira reagente de urina. Para as análises do pós-tratamento, todos os indivíduos que receberam tratamento para a esquistossomose e enviaram amostras de fezes e urina foram incluídos. O acompanhamento foi realizado em cinco momentos: avaliação pré-tratamento (D0), tratamento, controle de cura (D30), acompanhamento 180 (D180) e 360 (D360) dias após tratamento. **RESULTADOS:** Foi identificada a presença de ovos de *S. mansoni* em 189 indivíduos (55,59%) com mediana da carga parasitária de 36 (12–108) ovos por grama de fezes (OPG). Para a avaliação do POC-CCA das 273 amostras no D0, 58,24% (n=159) foram positivas para o Antígeno Catódico Circulante (CCA), destes, 18,32% (n=50) foram considerados falso-negativos; 19,05% (n=52) falso-positivos; 23,44% (n= 64) verdadeiro-negativos e 39,19% (n=107) verdadeiro-positivos. Dentre os indivíduos falso-negativos 71,43% (n=20) apresentaram densidade urinaria elevada enquanto que 76,60% dos verdadeiros-positivos (n=37) apresentaram densidade mais baixa. **CONCLUSÃO:** O POC-CCA, apesar de apresentar uma frequência de resultados positivos maior do que a trazida por duas lâminas de Kato-Katz de uma única amostra de fezes, apresenta uma quantidade importante de falso-negativos, especialmente entre os indivíduos com baixa carga parasitária. Em relação à análise pré-tratamento, o POC-CCA apresentou fragilidades relacionadas à sensibilidade em amostras com baixa carga parasitária. Além disso, os indivíduos falso-negativo para o POC-CCA apresentaram amostras de urina com densidade mais elevada do que os indivíduos verdadeiro-positivos. Assim, a utilização em larga escala do POC-CCA, como inquérito populacional em populações de alta endemicidade do Brasil, não pode ser recomendada em seu formato atual. Adequações do kit ou mesmo do preparo do paciente poderiam então melhorar o desempenho do teste.

**Palavras chave:** *Schistosoma mansoni*. Diagnóstico. POC-CCA.

SANTOS, Ronald Alves. Evaluation of the Response Pattern of the Rapid Urine Test for the Diagnosis of Schistosomiasis, POC-CCA, in a High Endemicity Population in the State of Bahia. 2021. 72 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2020.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Schistosomiasis is a neglected disease caused by helminths of the genus *Schistosoma*, recognized as an important public health problem that especially affects the poorest communities around the world. Schistosomiasis has a wide distribution around the world, however, it is restricted to tropical and subtropical zones, a factor that directly influences the global distribution of the disease. According to the World Health Organization (WHO), the people most susceptible to contracting schistosomiasis are those who live in deprived areas whose main source of income is fishing or farming in rivers and lakes with infected snails. The diagnosis is currently performed by parasitological examination of feces, using the Kato-Katz method, which represents a limitation of parasitological studies and surveys, considering the current epidemiological scenario in Brazil. Some diagnostic tests are being proposed and evaluated all over the world, among them, the rapid test in urine POC-CCA stands out.

**OBJECTIVE:** To determine the frequency of positivity of the rapid urine test for the diagnosis of schistosomiasis, POC-CCA, in a high-prevalence rural population in the state of Bahia, before and after treatment for schistosomiasis.

**METHODOLOGY:** This is a cohort carried out in the city of Conde-BA, in which individuals of both sexes aged between 4 and 70 years who delivered stool and urine samples were included. The stool samples were used to make two Kato-Katz slides, and the urine samples were used to perform the POC-CCA and urine reagent strip. For post-treatment analyses, all subjects who received treatment for schistosomiasis and submitted stool and urine samples were included. Follow-up was performed at five time points: pre-treatment assessment (D0), treatment, cure control (D30), follow-up 180 (D180) and 360 (D360) days after treatment.

**RESULTS:** The presence of *S. mansoni* eggs was identified in 189 individuals (55.59%) with a median parasite load of 36 (12–108) eggs per gram of feces (OPG). For the evaluation of the POC-CCA of the 273 samples on D0, 58.24% (n=159) were positive for Circulating Cathodic Antigen (CCA), of which 18.32% (n=50) were considered false-negative; 19.05% (n=52) false positives; 23.44% (n=64) true-negative and 39.19% (n=107) true-positive. Among the false-negative individuals, 71.43% (n=20) presented high urinary density while 76.60% of the true-positives (n=37) presented lower density.

**CONCLUSION:** The POC-CCA, despite presenting a higher frequency of positive results than that brought by two Kato-Katz slides of a single stool sample, presents an important amount of false negatives, especially among individuals with low parasite load. Regarding the pre-treatment analysis, the POC-CCA presented weaknesses related to sensitivity in samples with low parasite load. In addition, false-negative individuals for POC-CCA had urine samples with higher density than true-positive individuals. Thus, the large-scale use of the POC-CCA, as a population survey in highly endemic populations in Brazil, cannot be recommended in its current format. Adaptations of the kit or even the preparation of the patient could then improve the performance of the test.

**Palavras chave:** *Schistosoma mansoni*. Diagnoses. POC-CCA.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Distribuição geográfica da esquistossomose no mundo em 2020 segundo a OMS.. .....	21
<b>Figura 2</b> - Distribuição geográfica da esquistossomose no Brasil.....	23
<b>Figura 3</b> - Representação das principais formas evolutivas do <i>Schistosoma mansoni</i> .....	24
<b>Figura 4</b> - Representação do ciclo de vida do <i>Schistosoma spp.</i> .....	29
<b>Figura 5</b> - Desenho esquemático mostrando a interpretação dos resultados do POC-CCA....	33
<b>Figura 6</b> - Fluxograma indicando os critérios de exclusão para cada etapa do estudo.....	38
<b>Figura 7</b> - Desenho esquemático mostrando a interpretação dos resultados do POC-CCA....	41
<b>Figura 8</b> - Distribuição da prevalência de indivíduos infectados pelo <i>S. mansoni</i> entre homens e mulheres e Carga Parasitária entre homens e mulheres.....	47
<b>Figura 9</b> - Correlação de Spearman entre a Carga Parasitária e a Idade dos indivíduos infectados pelo <i>S. mansoni</i> .....	47
<b>Figura 10</b> - Distribuição da Carga Parasitária dos indivíduos infectados pelo <i>S. mansoni</i> entre indivíduos infectados ou não pelo <i>A. lumbricoides</i> e <i>T. trichiura</i> .....	47
<b>Figura 11</b> - Representação da frequência dos resultados negativos para os parâmetros da tira de urina avaliados no D0. ....	48
<b>Figura 12</b> - Distribuição da frequência do pH nas amostras de urina analisadas.....	49
<b>Figura 13</b> - Distribuição da frequência da densidade nas amostras de urina analisadas. ....	49
<b>Figura 14</b> -Distribuição da frequência de indivíduos positivos para o POC-CCA de acordo com o sexo e faixa etária. ....	50
<b>Figura 15</b> - Frequência dos resultados do POC-CCA em relação a Carga Parasitária dos indivíduos incluídos mensurada a partir do método Kato-Katz. ....	50
<b>Figura 16</b> - Representação gráfica da densidade da urina entre os grupos entre os grupos classificados de acordo com o resultado do POC-CCA. ....	55
<b>Figura 17</b> - Representação gráfica da Proporção de Água corporal Total entre os grupos classificados de acordo com o resultado do POC-CCA. ....	56
<b>Figura 18</b> - Distribuição das idades dos indivíduos entre os grupos classificados de acordo com o resultado do POC-CCA. ....	57
<b>Figura 19</b> - Distribuição da carga parasitária dos indivíduos infectados pelo <i>S. mansoni</i> de acordo com a classificação do POC-CCA.....	57

<b>Figura 20</b> - Distribuição dos homens e mulheres entre os grupos classificados de acordo com o POC-CCA.....	58
<b>Figura 21</b> - Distribuição dos indivíduos infectados pelo <i>A. lumbricoides</i> e <i>T. trichiura</i> entre os grupos classificados de acordo com o resultado do POC-CCA. ....	58
<b>Figura 22</b> - Frequência dos resultados positivos para o Antígeno Catódico Circulante (CCA) nas amostras de urina pelo método do POC-CCA e para ovos de <i>S. mansoni</i> nas amostras de fezes pelo método Kato-Katz. ....	59

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Aspectos gerais e socioeconômicos .....	46
<b>Tabela 2 -</b> Classificação dos indivíduos relacionada ao desempenho do POC-CCA de acordo com o resultado do Kato-Katz .....	51
<b>Tabela 3</b> Classificação desempenho do POC-CCA em relação aos indivíduos com Carga Parasitária Baixa .....	52
<b>Tabela 4 -</b> Classificação desempenho do POC-CCA em relação aos indivíduos com Carga Parasitária Intermediária.....	52
<b>Tabela 5 -</b> Classificação desempenho do POC-CCA em relação aos indivíduos com Carga Parasitária Alta .....	53
<b>Tabela 6 -</b> Desempenho do POC-CCA em relação à Carga Parasitária .....	53
<b>Tabela 7 -</b> Taxa de Concordância entre o Kato-Katz e o POC-CCA em relação a carga parasitária.....	54
<b>Tabela 8 -</b> Classificação dos 131 indivíduos com resultados do POC-CCA e Tiras de urina, de acordo com o resultado do Kato-Katz .....	54
<b>Tabela 9 -</b> Distribuição dos 157 indivíduos que participaram das análises complementares, relacionados aos grupos Falso-negativos e Verdadeiros-Positivos do D0 .....	56
<b>Tabela 10 -</b> Classificação dos indivíduos relacionada ao desempenho do POC-CCA de acordo som o resultado do Kato-Katz no D30 .....	60
<b>Tabela 11 -</b> Classificação dos indivíduos relacionada ao desempenho do POC-CCA de acordo som o resultado do Kato-Katz no D180 .....	60
<b>Tabela 12 -</b> Classificação dos indivíduos relacionada ao desempenho do POC-CCA de acordo som o resultado do Kato-Katz no D360 .....	60
<b>Tabela 13 -</b> Desempenho do POC-CCA em relação durante as etapas pós-tratamento (D30, D180 e D360) .....	61
<b>Tabela 14 -</b> Taxa de Concordância entre o Kato-Katz e o POC-CCA durante as etapas pós-tratamento (D30, D180 e D360).....	61

## LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

$\mu\text{m}$	Micrometros
<i>A. lumbricoides</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>
a.C	Antes de Cristo
<i>B. amazonica</i>	<i>Biomphalaria amazonica</i>
<i>B. glabrata</i>	<i>Biomphalaria glabrata</i>
<i>B. peregrina</i>	<i>Biomphalaria peregrina</i>
<i>B. straminea</i>	<i>Biomphalaria straminea</i>
<i>B. tenagophila</i>	<i>Biomphalaria tenagophila</i>
BA	Bahia
cm	Centímetros
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EUA	Estados Unidos da América
FN	Falso-Negativo
FP	Falso-Positivo
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIQ	Intervalo Interquartil
INPEG	Inquérito Nacional da Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminhos
Kg	Quilogramas
$\text{m}^2$	Metro Quadrado
mg	Miligramas
MG	Minas Gerais
mm	Milímetros
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPG	Ovos por Grama de Fezes
pH	Potencial hidrogeniônico
POC-CCA	<i>Point-of-care Circulant Cathodic Antigen</i>
RS	Rio Grande do Sul
<i>S. guineensis</i>	<i>Schistosoma guineensis</i>
<i>S. haematobium</i>	<i>Schistosoma haematobium</i>
<i>S. intercalatum</i>	<i>Schistosoma intercalatum</i>
<i>S. japonicum</i>	<i>Schistosoma japonicum</i>
<i>S. mansoni</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
<i>S. mekongi</i>	<i>Schistosoma mekongi</i>
SE	Sergipe
SIM	Sistema de Informações sobre Motalidade
SP	São Paulo
<i>spp</i>	Espécies
<i>T. trichiura</i>	<i>Trichuris trichiura</i>

TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UCSAL	Universidade Católica do Salvador
VN	Verdadeiro-Negativo
VP	Verdadeiro-Positivo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
1.1 RESUMO HISTÓRICO DA ESQUISTOSSOMOSE.....	19
1.2 EPIDEMIOLOGIA E DISTRIBUIÇÃO DA ESQUISTOSSOMOSE .....	20
1.3 ASPECTOS BIOLÓGICOS DO <i>SCHISTOSOMA MANSONI</i> .....	23
1.3.1 <b>Hospedeiros intermediários</b> .....	26
1.4 ASPÉCTOS CLÍNICOS DA ESQUISTOSSOMOSE .....	29
1.5 DIAGNÓSTICO .....	30
1.5.1 <b>Métodos diretos</b> .....	30
1.5.2 <b>Métodos indiretos</b> .....	31
1.5.3 <b>Métodos diagnósticos por imagem</b> .....	32
1.5.4 <b>Point of Care Circulant Cathodic Antigen (POC-CCA)</b> .....	32
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>35</b>
2.1 HIPÓTESES .....	35
2.2 <b>OBJETIVOS</b> .....	36
2.3 OBJETIVO GERAL.....	36
2.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	36
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>37</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO .....	37
3.2 TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE .....	39
3.3 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS .....	40
3.3.1 <b>Exame coproparasitológico</b> .....	40
3.3.2 <b>Point of Care Circulating Cathodic Antigen (POC-CCA)</b> .....	40
3.3.3 <b>Tira reagente de urina</b> .....	41
3.3.4 <b>Avaliação nutricional</b> .....	42
3.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	43
3.5 ANÁLISES DOS RESULTADOS E ESTATÍSTICA .....	43
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>45</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO.....	45
4.1.1 <b>Perfil físico-químico da urina</b> .....	48
4.2 POINT OF CARE CIRCULATING CATHODIC ANTIGEN (POC-CCA) .....	49
4.3 AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO POC-CCA.....	50

<b>4.3.1 POC-CCA e características da urina</b> .....	54
<b>4.3.2 Análises complementares</b> .....	56
<b>4.3.3 Avaliação pós-tratamento</b> .....	58
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	62
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	68
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 RESUMO HISTÓRICO DA ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose é uma doença negligenciada causada por helmintos do gênero *Schistosoma*, e reconhecida como um importante problema de saúde pública que afeta especialmente as comunidades mais pobres ao redor do mundo. Atualmente existem seis espécies (*Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. guineensis*, *S. intercalatum* e *S. mekongi*) que são consideradas as mais importantes para a comunidade científica, uma vez que podem causar doença em humanos (DI BELLA et al., 2018; MCMANUS et al., 2018).

Apesar de diversos estudos sobre a esquistossomose serem publicados desde a descoberta do seu agente causador, por volta de 1851, essa doença já prejudicava a saúde dos seres humanos muito tempo antes. Por exemplo, recentemente (2014) foram descobertos, no vale do Rio Eufrates, na Síria, em esqueletos humanos datados entre 6500 e 6000 anos a.C. ovos de helmintos com espículo terminal localizados na cavidade onde estariam os intestinos e a bexiga (ANASTASIOU et al., 2014; DI BELLA et al., 2018).

A saga contra a esquistossomose inicia-se em 1851, com a descoberta do *Schistosoma haematobium* pelo médico alemão Theodor Maximilian Bilharz por meio de autópsias realizadas na cidade de Cairo, no Egito. Cerca de oito anos depois, em 1859, o cientista inglês Thomas Spencer Cobbold identificou que os humanos não são os únicos hospedeiros definitivos do parasito, ao encontrar um espécime de macaco infectado (PARAENSE, 2008; DI BELLA et al., 2018).

Em 1902, o médico escocês Patrick Manson encontra ovos de *Schistosoma* nas amostras de fezes de um indivíduo inglês na ilha de Antígua. Por ser o primeiro caso da doença identificado na Américas, Manson considerava a possível existência de um hospedeiro intermediário para o *Schistosoma* (MANSON, 1902).

Dois anos depois, no Japão, o professor de patologia Fujiro Katsurada descobre o *S. japonicum* e seus efeitos sobre o fígado, porém, desde 1847, o médico japonês Yoshinao Fujii já descrevia manifestações clínicas que viriam a ser denominadas Síndrome de Katayama, manifestações iniciais da esquistossomose (DI BELLA et al., 2018).

Apesar das descobertas realizadas até aquele momento, ainda era grande a divergência de ideias sobre a existência ou não de uma terceira espécie de *Schistosoma*, pois muitos ainda acreditavam que os ovos que apresentavam espículos terminais e laterais compreendiam uma única espécie (PARAENSE, 2008).

No ano de 1905, após observações, Patrick Manson defende a existência de duas espécies diferentes. Uma que põe ovos de espículo lateral, que habita os vasos do intestinais enquanto a outra, com ovos de espículo terminal habitaria os vasos vesicais. Três anos depois, em 1908, o médico brasileiro Manuel Augusto Pirajá da Silva compartilha suas primeiras observações, ao encontrar um ovo com espículo lateral, em amostras de um indivíduo proveniente de Salvador-BA (PARAENSE, 2008).

Apesar de suas observações não terem sido aceitas pela comunidade científica internacional, Pirajá da Silva, continuou seus estudos que contribuíram muito para a ciência. O também médico brasileiro Adolpho Lutz, tomando as pesquisas de Pirajá da Silva como base, conseguiu reproduzi-las corroborando com os resultados do mesmo. Ambos foram de fundamental importância para o estudo da esquistossomose no Brasil (PARAENSE, 2008).

No ano de 1914, aproximadamente 64 anos após a descoberta do parasito, o helmintologista britânico Robert Thomson Leiper descreveu o ciclo completo do *Schistosoma spp.* e um ano depois, foi aceita a distinção entre as espécies *S. mansoni* e *S. haematobium* principalmente por sua morfologia, aspectos dos ovos e hospedeiros intermediários diferentes (DI BELLA et al., 2018).

O *S. mansoni* espalhou-se para diversas partes do globo principalmente pela ação humana, devido aos constantes fluxos migratórios para áreas indenes. Além disso, a existência de regiões de pobreza, com carência em saneamento básico e acesso à água potável são características importantes que implicam na atual distribuição da doença (BRASIL, 2014; DI BELLA et al., 2018).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA E DISTRIBUIÇÃO DA ESQUISTOSSOMOSE

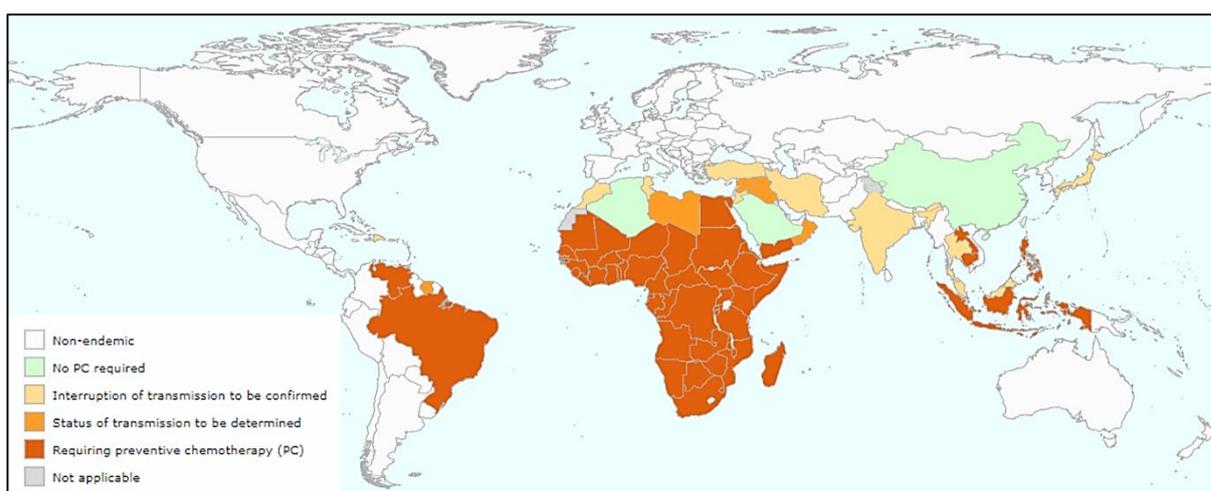
De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) as pessoas mais suscetíveis a contrair a esquistossomose são as que habitam em áreas carentes, cuja fonte de renda principal seja a pesca ou a agricultura em rios e lagos que possuam caramujos infectados, ou ainda as que dependem dessas águas para o desenvolvimento de suas atividades diárias (lazer, coleta de água, banho, atividades domésticas, etc.). Além disso, a falta de acesso a saneamento básico e a dificuldade em manter condições mínimas de higiene também são importantes para a manutenção da transmissão (WHO, 2020).

A esquistossomose possui ampla distribuição ao redor do mundo, porém, está restrita apenas às zonas tropical e subtropical, onde vivem os parasitos e seus hospedeiros

intermediários, fator que influencia diretamente na distribuição global da doença, onde aproximadamente 700 milhões de pessoas estariam vivendo sob risco de adquirir a infecção.

Atualmente a OMS identifica transmissão ativa da esquistossomose em 78 países, porém considera apenas 54 destes como endêmicos, cuja transmissão é considerada entre moderada e alta, nos quais estima-se quase 240 milhões de infectados, dos quais 80% vivem na África (Figura 1). Outro ponto importante que vale a pena notar é que justamente nas áreas tropicais e subtropicais se concentram a maior parte das nações em desenvolvimento, onde vivem boa parte da população mais pobre do mundo, fator intimamente relacionado à epidemiologia e distribuição da doença (BRASIL, 2014; MCMANUS et al., 2018; UN, 2020; WHO, 2020).

A distribuição do *Schistosoma* atinge áreas de quatro dos seis continentes do planeta, onde distribuem-se as seis espécies conhecidas por infectar humanos. Duas delas, o *S. guineensis* e o *S. intercalatum* são apenas encontradas na África; o *S. haematobium* é também encontrado na África, mas também está presente no Oriente Médio (Ásia) e na ilha de Córsega (Europa); o *S. mansoni*, é encontrado na África e no Oriente Médio, mas também é encontrado na América Latina (incluindo o Brasil); por fim, as duas espécies restantes, o *S. japonicum* e o *S. mekongi* são apenas encontrados na Ásia, mas em regiões diferentes. A primeira é encontrada principalmente na China, Filipinas e Indonésia, enquanto a segunda é encontrada principalmente na península da Indochina, em especial no Camboja e em Laos, conforme a figura abaixo (MCMANUS et al., 2018).



**Figura 1** - Distribuição geográfica da esquistossomose no mundo em 2020 segundo a OMS.

**Fonte:** ([https://apps.who.int/neglected\\_diseases/ntddata/sch/sch.html](https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sch/sch.html)).

No continente africano, a esquistossomose é causada por quatro espécies distintas, sendo: *S. guineensis*, *S. intercalatum*, *S. haematobium* e *S. mansoni*, sendo as duas últimas as responsáveis pela maior parte das infecções (MCMANUS et al., 2018; WHO, 2020).

Dos 54 países do continente apenas quatro (Cabo Verde, Comores, Lesoto e Seychelles) são considerados como não endêmicos; um (Argélia) não necessita utilizar a profilaxia preventiva em sua população; um (Líbia) possui o perfil de transmissão a ser confirmado e dois (Marrocos e Tunísia) aguardam a confirmação da interrupção da transmissão, os demais 36 países do continente são considerados endêmicos (WHO, 2020).

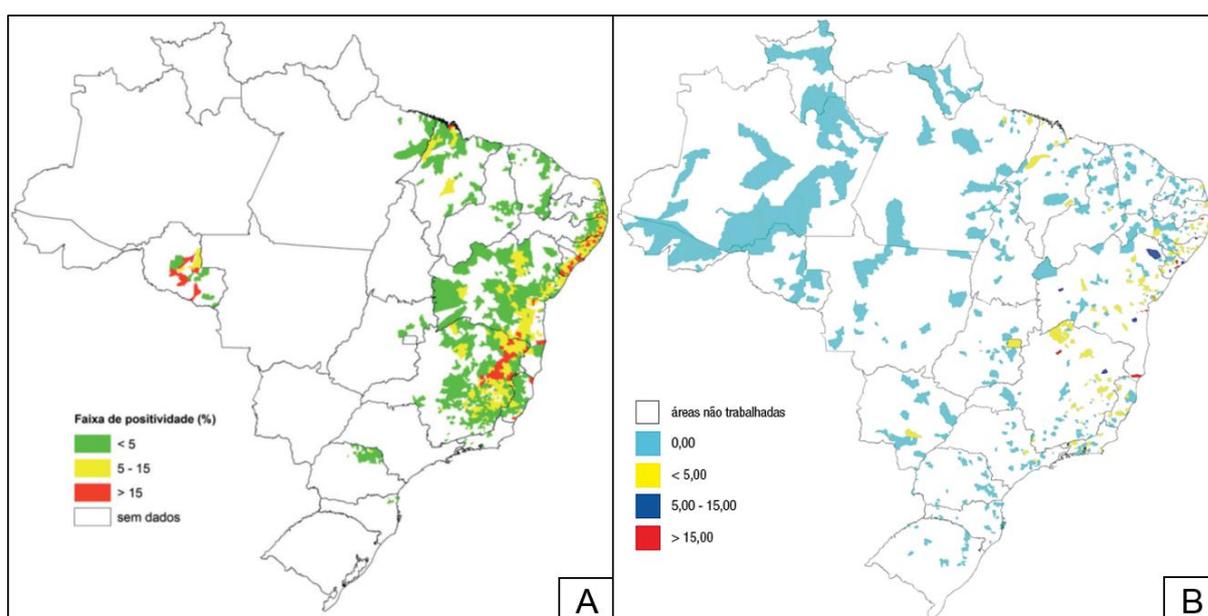
No Brasil, a doença é causada exclusivamente pelo *S. mansoni* sendo conhecida popularmente como “xistose” ou “xistosa”, barriga d’água e doença dos caramujos. A esquistossomose está presente em todos os estados, exceto no Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rondônia, Roraima e Tocantins. O Ministério da Saúde estima que existam aproximadamente 1,5 milhão de pessoas infectadas no país, distribuídas principalmente em áreas endêmicas que iniciam do Rio Grande do Norte ao Espírito Santo, passando por Minas Gerais. Ainda há registros de transmissão focal na área que vai do Ceará até o Pará, no norte; em Goiás e Distrito Federal e na área que vai do Rio de Janeiro ao Rio Grande do Sul. (BRASIL, 2019; 2020).

Segundo um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde entre 2008 e 2017 foram registrados 454.081 casos de esquistossomose no Brasil, com o estado do Alagoas no topo da lista com 25,13% do total de casos registrados (BRASIL, 2020).

Entre 2000 e 2017, houve 10.389 internações em decorrência da esquistossomose no Brasil. Destas, 59,05% foram registradas na região Nordeste, com destaque para o estado de Pernambuco, com 39,04% das internações da região. Dados obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) no mesmo período, apontam que 9.231 pessoas morreram devido a doença, sendo que a maior parte dos óbitos também foi registrada na região Nordeste, representando 65,91% do total nacional. Na região Sudeste, o número de óbitos registrados representa 31,15% do total de óbitos, com uma diferença de mais de 3.200 pessoas. As regiões Centro-Oeste Sul e Norte apresentaram as menores taxas de mortalidades, sendo 1,68%, 0,71% e 0,51% respectivamente. (BRASIL, 2020).

O Inquérito Nacional da Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthos (INPEG) foi executado sob a coordenação geral do Naftale Katz, pesquisador do Instituto René Rachou/FIOCRUZ-MG, com o objetivo de conhecer a prevalência atual da esquistossomose, ascaridíase, tricuriíase e ancilostomíase no Brasil. Este inquérito teve cobertura nacional e avaliou 197.564 escolares entre 7 e 17 anos de ambos os sexos, em 521 municípios localizados em áreas endêmicas ou não com mais ou menos de 500.000 habitantes no período entre 2010 e 2015. Os resultados relacionados a esquistossomose obtidos neste inquérito mostram uma prevalência nacional de 0,99% estando presente em 137 dos 521 municípios avaliados. Nas

áreas endêmicas a prevalência para a esquistossomose foi de 2,71% enquanto que para as áreas não endêmicas foi de 0,12%. As regiões Sudeste (2,35%) e Nordeste (1,27%) concentraram as maiores taxas de prevalência. O INPEG atualizou o mapa da esquistossomose do Brasil, mostrando que os esforços para a contenção da doença no país foram eficazes, e sua prevalência vem reduzindo ao longo do tempo, conforme a Figura 2 (KATZ, 2018).



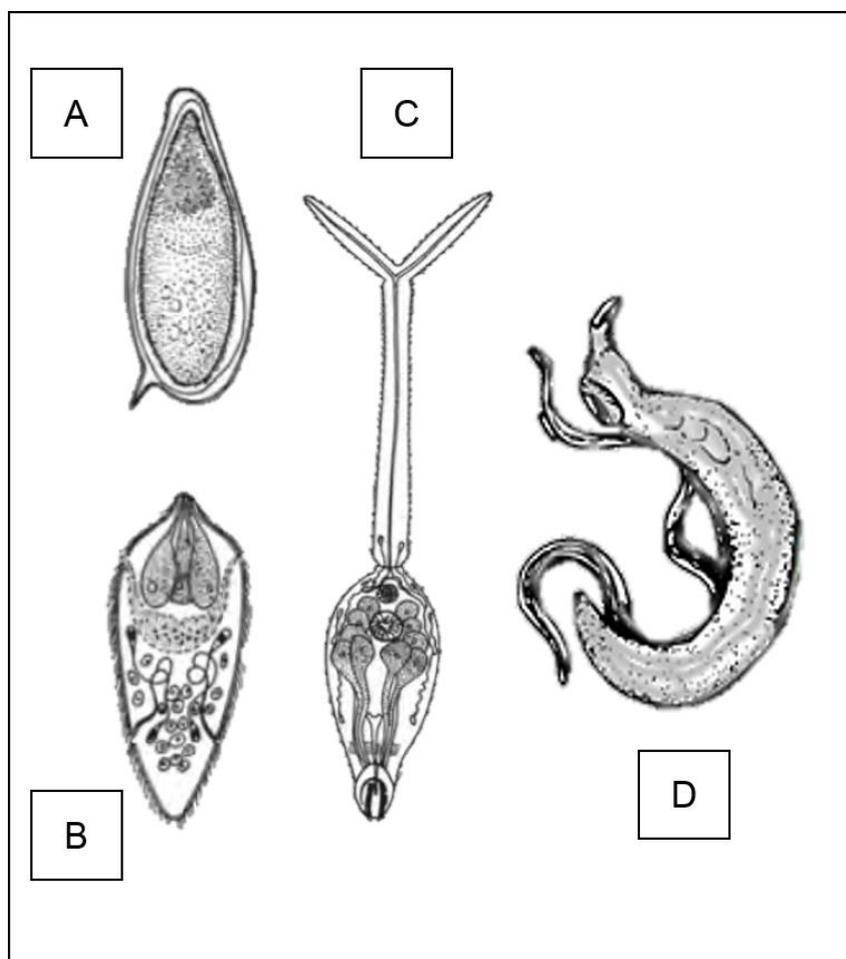
**Figura 2** - Distribuição geográfica da esquistossomose no Brasil em 2012 (A) e após o INPEG 2010-2015 (B). **Fonte:** Figura A: Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas, 4ª ed. 2014. Figura B: Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansonii e Geo-helmintoses, 2018.

Contudo a escolha aleatória das cidades que participaram do estudo deixou de fora municípios como Conde, Gandu, Entre Rios, Itapetinga, Itapicuru, Maragogipe e Ubaitaba que possuem uma taxa de prevalência muito alta ou apresentaram o maior número de casos na Bahia entre 2010 e 2015 (ARAÚJO et al., 2004; GRANT et al., 2008; CARDOSO et al., 2012; BAHIA, 2020).

### 1.3 ASPECTOS BIOLÓGICOS DO *SCHISTOSOMA MANSONI*

Tratam-se de vermes pertencentes à classe *Trematoda*, subclasse *Digenea*, família *Schistosomatidae*, subfamília *Schistosomatinae* e gênero *Schistosoma* que parasitam humanos e animais silvestres e por esse motivo, concentram um grande interesse da área médica. Estes vermes, apresentam-se com formato corporal delgado e longo, sexos separados com dimorfismo sexual bem perceptivo, habitando os vasos do sistema porta. Possuem forma de vida heteroximêmica, tendo como hospedeiro definitivo o ser humano e como hospedeiros

intermediários moluscos de água doce, nos quais se desenvolvem em formas infectantes para o hospedeiro definitivo como demonstrado na Figura 3 (REY, 2008; NEVES et al., 2016).



**Figura 3** - Representação das principais formas evolutivas do *Schistosoma mansoni*: Ovo (A), Cercária (B), Miracídio (C) e Vermes Adultos (D).

**Fonte:** Figuras A-C: REY, 2008 (adaptado); Figura D CDC, 2020 (adaptado)

O *Schistosoma* possui diversas formas evolutivas que são fundamentais para a sua sobrevivência, tanto nos hospedeiros intermediários quanto nos definitivos, a saber: o ovo (Figura 3A), que abriga o miracídio e possui cerca de 150  $\mu\text{m}$  (variando entre 110  $\mu\text{m}$  e 180  $\mu\text{m}$ ) de comprimento por 60  $\mu\text{m}$  (variando entre 45  $\mu\text{m}$  e 70  $\mu\text{m}$ ) de largura, ausência de opérculos, formato ovalar e, um espículo lateral voltado para trás na porção posterior. Os ovos demoram cerca de seis dias para amadurecerem, sobrevivendo até vinte dias dentro do hospedeiro, em caso de expulsão pelas fezes, esse ovo garante ao miracídio uma sobrevivência de aproximadamente 48 horas em caso de exposição a luz solar direta; de dois a cinco dias, em caso de estar em massa fecal sólida, mesmo que sem contato com a água, porém apenas um dia, em fezes líquidas (REY, 2008; BRASIL, 2014; NEVES et al., 2016).

O miracídio (Figura 3B) possui uma forma cilíndrica coberta de cílios, que lhe garante uma grande mobilidade na água. Mede aproximados 180  $\mu\text{m}$  de comprimento por 64  $\mu\text{m}$  de largura, essa é a forma infectante para os hospedeiros intermediários e que dará origem às cercarias após passar pelos estágios de esporocisto. Após saírem do ovo, os miracídios movem-se ativamente pela água em busca de caramujos compatíveis, apesar de possuírem um forte fototropismo e preferirem nadar pela superfície, esta busca pode ocorrer a até cerca de dois metros de profundidade. Os miracídios não possuem um tempo de vida longo, cerca de duas a oito horas depois da eclosão, existe uma taxa de mortalidade de 50%, com o resto perecendo após este período, até aproximadamente 24 horas após a eclosão do ovo. Outra característica é que sua infectividade decai de acordo com seu tempo de vida, chegando a ser quase zero após 12 horas de eclosão (REY, 2008; CDC, 2012; BRASIL, 2014; NEVES et al., 2016; WHO, 2020).

Os esporocistos, por sua vez, são formas originadas a partir dos miracídios que penetram o caramujo e vão gradativamente perdendo sua movimentação. Dobram de tamanho, por meio da poliembrionia, gerando os esporocistos secundários (em torno de 150 a 300 para cada esporocisto primário), que migram para os órgãos internos do caramujo (principalmente o hepatopâncreas), onde acredita-se que se tornem esporocistos terciários que dão origem ou às cercarias ou a novos esporocistos (NEVES et al., 2016).

Decorridas entre quatro e seis semanas após a infecção, as cercarias (Figura 3C) saem do esporocisto e ganham a corrente sanguínea, seguindo até o pseudobrânquio e o manto do caramujo, onde formam vesículas que ao romperem, emergem dos caramujos. Essa liberação é influenciada por uma combinação de fatores, como luz e temperatura (idealmente entre 25°C e 30°C), o que corresponde aos horários entre 11 e 15 horas na natureza. As cercárias medem cerca de 0,5 mm de comprimento, com o corpo dividido em duas partes, a cabeça ou corpo cercariano (0,2 mm) e a cauda (0,3 mm) que tem uma bifurcação na parte mais distal. No corpo cercariano estão todas as estruturas que serão os órgãos dos vermes adultos além de duas ventosas, sendo uma ventral, utilizada para a penetração da na pele do hospedeiro definitivo por meio de enzimas secretadas por glândulas específicas e o acetábulo, o qual usa para a aderência na pele durante a penetração. A cauda é utilizada para a locomoção por meio de movimentos vibratórios na água, formando um movimento semelhante ao símbolo do infinito ( $\infty$ ), além disso, a cauda, também é utilizada para auxiliar na penetração da pele do hospedeiro definitivo, sendo perdida em caso de uma penetração bem sucedida (REY, 2008; CDC, 2012; BRASIL, 2014; NEVES et al., 2016; WHO, 2020).

O esquistossômulo é a forma resultante da reorganização estrutural do corpo cercariano após uma penetração da cercária na pele do hospedeiro definitivo. Esta forma está adaptada a viver dentro do hospedeiro definitivo, enquanto migra pela circulação, passando pelo coração e pulmões até chegar à veia porta, terminando seu desenvolvimento e se tornam em vermes adultos nas veias mesentéricas passados aproximados 27 dias após a penetração (BRASIL, 2014; NEVES et al., 2016).

O verme adulto (Figura 3D) possui sexos separados e um nítido dimorfismo sexual, vivendo em média cerca de cinco anos, apesar de existirem relatos de pessoas infectadas que liberam ovos muito tempo após saírem da área endêmica. A postura de ovos se dá após cerca de três dias da maturação, e estes podem ser encontrados nas fezes em até dez dias após a maturação. Os vermes tem formato cilíndrico com o corpo dividido em duas porções: anterior, mais fina, que compreende duas ventosas, uma usada para a alimentação (ventosa oral) e uma para a aderência à parede do vaso sanguíneo (ventosa ventral ou acetábulo) e a posterior, mais espessa, que compreende a maior parte do corpo do animal e inicia-se após o acetábulo, onde se localizam a maior parte dos órgãos internos. Externamente são revestidos por sete camadas de tecido, com glicocálix rico em glicose que se renova constantemente, o tegumento. Este tegumento, apresenta uma grande quantidade de tubérculos, principalmente nos machos, mais concentrados na parte posterior (REY, 2008; BRASIL, 2014; NEVES et al., 2016; WHO, 2020).

O macho possui entre 0,6 e 1,4 cm de comprimento; cor esbranquiçada; suas ventosas são maiores que as da fêmea e seu corpo é mais robusto. A parte posterior do corpo, apresenta-se mais achatada com dobras longitudinais organizadas de modo que se forme uma estrutura em forma de fenda, chamada canal ginecóforo, onde a fêmea fica alojada e permite o acasalamento. A fêmea, por sua vez é maior (entre 1,2 e 1,6 cm), com uma cor mais escura; possui ventosas menores e o corpo mais estreito e com menos tubérculos que o do macho. Ela fica acoplada ao canal ginecóforo do macho em posição de cópula (REY, 2008; BRASIL, 2014; NEVES et al., 2016).

### 1.3.1 Hospedeiros intermediários

Os moluscos hospedeiros do *Schistosoma mansoni*, são caramujos pulmonados de água doce do gênero *Biomphalaria*. Estes apresentam uma concha planispiral entre 7 mm e 40 mm, nos adultos, com coloração variando entre o amarelo-palha, cor original, até tons entre o marrom e o preto, de acordo com as substâncias dissolvidas na água onde vivem; capacidade

de se autofecundar, apesar de haver uma predominância da reprodução cruzada (NEVES et al., 2004; BRASIL, 2008; WHO, 2020).

Esses moluscos se adaptam facilmente e podem sobreviver em uma diversidade de ambientes, como valas, córregos, rios de correnteza lenta, poças e lagoas. Além disso, apresentam diversas características que podem garantir-lhes a sobrevivência, uma vez que até mesmo corpos d'água que sofrem secas sazonais podem servir de criadouros permanentes para estes moluscos (BRASIL, 2008).

Estes animais apresentam uma grande capacidade, variando de acordo com a espécie, para sobreviver a condições desfavoráveis, tais como: a anidrobiose, um estado de animação suspensa em resposta a perda de água do ambiente; se enterrando sob a lama dos corpos d'água; a diapausa, na qual os caramujos param seu desenvolvimento e a quiescência, na qual os caramujos iniciam um processo semelhante a hibernação. Tais características dificultam o controle da esquistossomose, uma vez que caramujos infectados podem sobreviver e reiniciar o ciclo do *S. mansoni*, repovoando rapidamente determinada região mesmo com a elevada taxa de mortalidade durante o período desfavorável (BRASIL, 2008 - 2014).

No Brasil, existem dez espécies e uma subespécie catalogadas no gênero, das quais três participam naturalmente de seu ciclo biológico, *B. glabrata*, *B. straminea* e *B. tenagophila*, enquanto outras duas espécies, *B. amazonica* e *B. peregrina* já foram infectadas com sucesso em laboratório, e são consideradas hospedeiras potenciais do *S. mansoni*. As cinco espécies e a única subespécie restantes não são consideradas como hospedeiros do *S. mansoni* (BRASIL, 2008).

Estes moluscos encontram-se amplamente distribuídos pelo território brasileiro e o *B. glabrata* é a espécie mais associada com a doença por ser mais suscetível a infecção e apresentar ampla associação com a distribuição espacial da doença. Esta espécie é encontrada em 806 municípios de 16 estados brasileiros, além de no Distrito Federal. São mais comuns nas regiões Nordeste e Sudeste do país, destacando-se os estados da Bahia e de Minas Gerais respectivamente. (BRASIL, 2017).

Apesar de ser a espécie mais bem-sucedida e adaptada às variações climáticas, da região Nordeste, o *B. straminea* mostra-se muito menos suscetível se comparada com o *B. glabrata*, apesar de tudo, esta espécie é associada com a manutenção das taxas de infecção humana em algumas localidades do Nordeste brasileiro e ao ciclo da esquistossomose nos estados das regiões Sul e Sudeste do Brasil. Esta espécie é encontrada principalmente na região Nordeste, mas distribui-se em 1.327 municípios de todos os estados e Distrito Federal, com exceção do Amapá e de Rondônia (BRASIL, 2014).

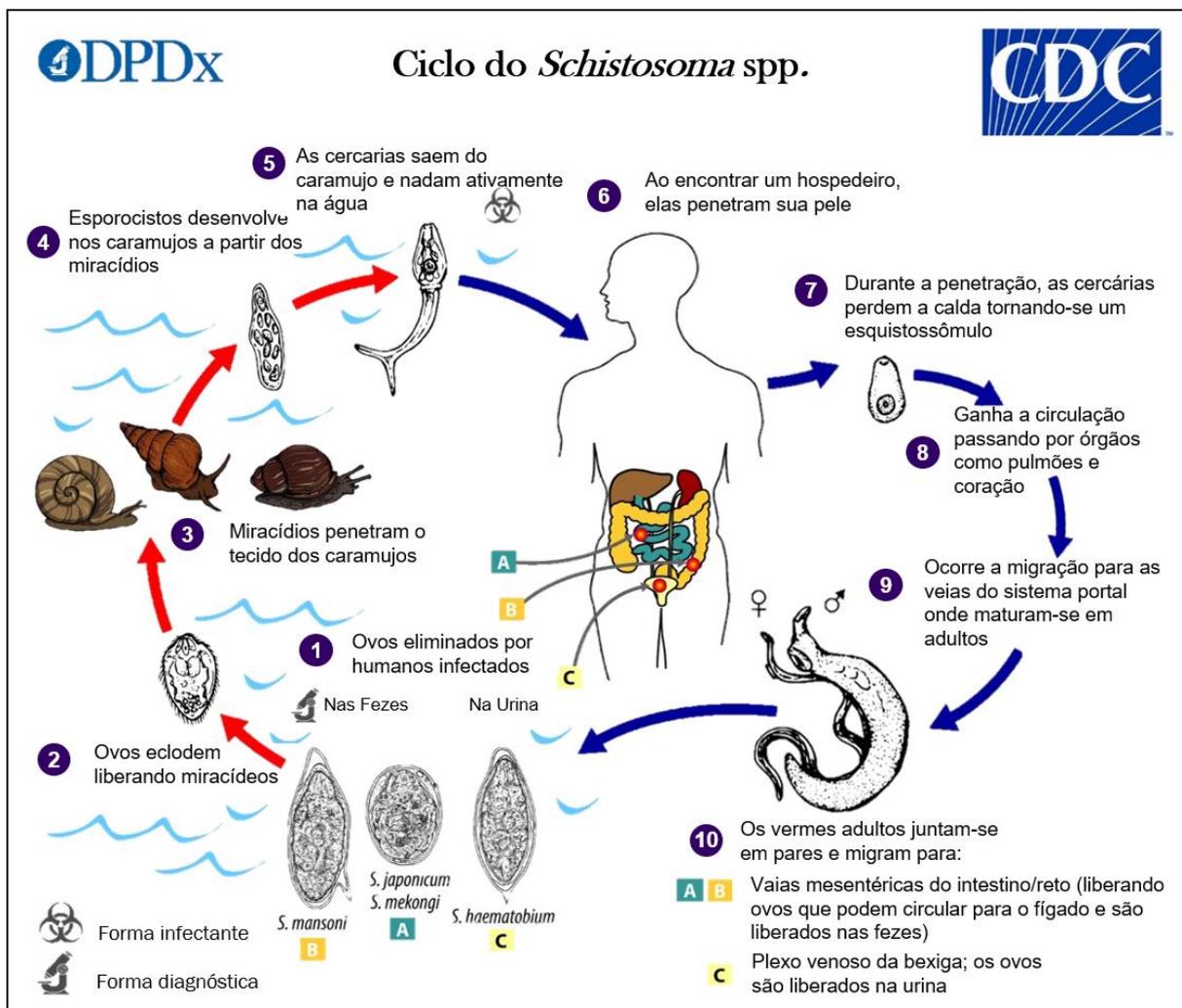
O *B. tenagophila* distribui-se por 603 municípios em 10 estados brasileiros, tendo a menor distribuição espacial entre os três principais hospedeiros intermediários do *S. mansoni* no Brasil. Esta espécie é mais comum nas regiões Sudeste e Sul do país (BRASIL, 2014).

O ciclo do *S. mansoni* (Figura 4) tem início quando ovos viáveis alcançam as coleções hídricas de água doce, onde habitem os hospedeiros intermediários da espécie. Os ovos quando encontram condições favoráveis se rompem, liberando os miracídios, os quais são bastante ativos na água e por tropismo encontram e infectam o caramujo ao penetrar o tegumento e se instalando em vários tecidos do molusco (REY, 2008; CDC, 2012; COLLEY et al., 2014).

Nos caramujos, os miracídios reproduzem-se assexuadamente e, através dos estágios de esporocistos primário e secundário, sofrem transformações que resultarão nas cercarias, que por sua vez, saem do caramujo e permanecem livres na água, sempre próximo a superfície, até obter contato com o hospedeiro definitivo (REY, 2008; COLLEY et al., 2014).

Ao entrar em contato com o hospedeiro definitivo, as cercarias penetram ativamente sua pele, e neste processo acabam perdendo sua cauda, tornando-se esquistossômulos. Passando pelas defesas do organismo, os esquistossômulos ganham a circulação geral, passando pelo coração, pulmões e chegam nos vasos do sistema porta hepático, tornando-se vermes adultos (REY, 2008; CDC, 2012).

Após acasalamento, os vermes migram para as veias intestinais, seguindo contra a corrente, onde as fêmeas depositam seus ovos, os quais se movem progressivamente até o lúmen intestinal, sendo posteriormente eliminados junto com as fezes, reiniciando o ciclo, conforme esquematizado na Figura 4 (REY, 2008; CDC, 2012).



**Figura 4** - Representação do ciclo de vida do *Schistosoma* spp. Na figura é representado o ciclo de vida das três espécies principais do gênero.

**Fonte:** adaptado (CDC, 2020)

#### 1.4 ASPÉCTOS CLÍNICOS DA ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose é uma doença parasitária de populações negligenciadas de evolução crônica, tida como um problema de saúde pública em diversos países pelo mundo. É contraída por meio da penetração das cercárias na pele do hospedeiro definitivo, com um período de incubação que dura em média entre um e dois meses, e período de transmissão de até seis anos, porém podem chegar a vinte anos. As fases da doença podem ser classificadas como inicial ou tardia, porém, a depender da intensidade da infecção, boa parte das pessoas podem ser assintomáticas (BRASIL, 2019).

A fase aguda ou inicial se dá desde a penetração das cercárias na pele. Nesta fase, as reações alérgicas são predominantes, porém podem ocorrer alterações na pele e sintomas gerais resultantes da migração dos esquistossômulos pelo organismo. Podem ocorrer reações

imunológicas dermatológicas conhecidas como dermatite cercariana, caracterizada por erupções pruriginosas cutâneas, em decorrência da morte de cercarias dentro da pele do hospedeiro que cessam espontaneamente e duram entre 24 e 72 horas, mas podem durar até 15 dias e pode ser facilmente confundida com picadas de insetos (BRASIL, 2014; MCMANUS et al., 2018; BRASIL, 2019).

Outro fenômeno sintomatológico que pode ocorrer é a febre de Katayama, uma síndrome resultante da resposta do sistema imunológico aos antígenos liberados pelos esquistossômulos. Geralmente, os sintomas mais comumente associados, são: linfadenopatia, mal-estar, febre, hiporexia, tosse seca, sudorese, dores musculares, dor na região do fígado ou do intestino, diarreia, cefaleia e prostração. Hepato e/ou esplenomegalia dolorosas, taquicardia e hipotensão arterial também podem ocorrer. Esse quadro pode piorar a partir da quinta semana de infecção, período em que as fêmeas começam a oviposição. Em exames laboratoriais, a eosinofilia é o achado mais comum (BRASIL, 2014; MCMANUS et al., 2018).

## 1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da esquistossomose consiste na realização de exames laboratoriais, os quais são associados às manifestações e histórico epidemiológico do indivíduo. O diagnóstico laboratorial baseia-se em métodos diretos, que se concentram na detecção de ovos nas fezes e/ou tecido hepático, detecção de antígenos circulantes do *S. mansoni* e em métodos indiretos, os quais são baseados em ensaios imunológicos (BRASIL, 2014). (BRASIL, 2014).

### 1.5.1 Métodos diretos

Dentre os métodos diretos destacam-se:

- a) A técnica de Kato-Katz: atualmente o método recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde para uso em inquéritos populacionais para a mensuração de prevalência e diagnóstico da esquistossomose mansoni. Por ser um método qualitativo e quantitativo, permite a identificação e contagem dos ovos *S. mansoni* por meio da microscopia ótica. A técnica permite a contagem de ovos em aproximadamente 41,7 mg de amostra, sendo necessário a multiplicação da média do número de ovos encontrado em cada lâmina pelo fator de correção 24, possibilitando uma noção de quantos ovos existem em 1g de fezes, permitindo a avaliação da carga

parasitária e a eficácia do tratamento (KATZ; CHAVES; PELLEGRINO, 1972; BRASIL, 2014; 2017).

- b) Hoffman, Pons e Janer (Sedimentação espontânea): um método que, assim como o Kato-Katz, permite a detecção dos ovos do *S. mansoni*, utilizando também a microscopia ótica para este fim. Porém este método não é padronizado para a avaliação quantitativa e mensuração da carga parasitária (BRASIL, 2014).
- c) Eclosão dos miracídios: técnica que consiste na detecção de miracídios, o primeiro estágio evolutivo do *S. mansoni*. Para obter tal resultado, é necessário colocar amostras fezes em água limpa dentro de um recipiente escuro que esteja em contato com a luz solar ou artificial, mimetizando as condições necessárias para os miracídios deixarem os ovos e nadar em busca do hospedeiro intermediário da espécie (BRASIL, 2014).
- d) ELISA de captura: é um método utilizado para diagnóstico da esquistossomose, por meio da detecção dos antígenos circulantes que são secretados pelo *S. mansoni*, a partir de anticorpos específicos para estes antígenos (BRASIL, 2014).
- e) Biópsias: estes procedimentos consistem na retirada cirúrgica de uma amostra de tecido, a qual será utilizada para o diagnóstico da esquistossomose por meio da detecção de ovos do *S. mansoni* ou granulomas associados. O procedimento mais comum é a biópsia hepática, mas pode ser realizada em outros órgãos como pulmões, ovários, testículos, pólipos intestinais, medula espinhal, pele e cérebro (BRASIL, 2014).

### 1.5.2 Métodos indiretos

Os métodos indiretos são baseados em mecanismos imunológicos (ligação antígeno-anticorpo) que objetivam a detecção de anticorpos produzidos pelos hospedeiros especificamente contra o *S. mansoni*. Porém por serem laboriosos e necessitarem de equipamentos específicos pouco usados nos serviços de rotina (BRASIL, 2014).

Dentre eles, o mais utilizado é a reação de ELISA, que tem como base a detecção de anticorpos como o IgG, IgM e IgA contra o *S. mansoni*. Porém alguns anticorpos como o IgG, por exemplo, podem permanecer detectáveis algum tempo, mesmo após a cura. Contudo, um resultado positivo, deve ser confirmado com o auxílio de outros exames (BRASIL, 2014).

### 1.5.3 Métodos **diagnósticos por imagem**

Esses métodos podem ser utilizados de forma complementar para a identificação de alterações anatômicas dos indivíduos acometidos pelas formas graves da esquistossomose. Porém não são tão amplamente utilizadas devido à redução das formas graves da esquistossomose no Brasil e elevado custo (BRASIL, 2014).

A Ultrassonografia de Abdômen pode ser utilizada para a avaliação da anatomia abdominal, na busca por alterações no fígado, baço e ainda no sistema porta, regiões mais comumente afetadas na fase crônica da esquistossomose (BRASIL, 2014).

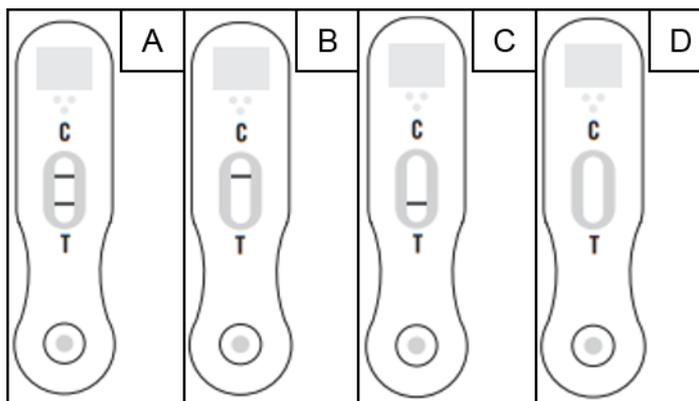
A Radiografia do Tórax Pósterio-Anterior e perfil é um exame de imagem utilizado para a avaliação pulmonar do indivíduo, na esquistossomose é utilizada para a identificação de hipertensão arterial pulmonar, um dos problemas causados durante a migração dos esquistossômulos pelos pulmões (BRASIL, 2014).

A Endoscopia digestiva alta trata-se de um exame em que é possível avaliar a via digestiva superior para a identificação e tratamento das varizes gastroesofágicas, uma complicação crônica provocada pela esquistossomose por consequência da hipertensão portal (BRASIL, 2014).

A Ressonância Magnética e o Eco-doppler-cardiografia são exames utilizados para o diagnóstico diferencial da mielopatia esquistossomótica e hipertensão pulmonar respectivamente, também complicações da esquistossomose (BRASIL, 2014).

### 1.5.4 **Point of Care Circulant Cathodic Antigen (POC-CCA)**

O *Point-Of-Care Circulating Cathodic Antigen* (POC-CCA), registrado comercialmente no Brasil como: *Urine CCA (Schisto) ECO Teste* (Registro nº 80954880012 – ECO Diagnóstica, Nova Lima, MG, Brasil), é um teste rápido baseado em imunocromatografia destinado ao diagnóstico da esquistossomose em urina, por meio da detecção do Antígeno Catódico Circulante (CCA), regurgitado pelo *S. mansoni*, e excretado pelo trato urinário do hospedeiro definitivo. O diagnóstico ocorre pela da formação do complexo antígeno/anticorpo entre o CCA e os anticorpos presentes no teste. Uma vez que este complexo é formado, ocorre a ligação com um outro complexo, formado por anticorpos e ouro coloidal, a interação entre estes complexos faz surgir uma linha roseada na região teste (indicado pela letra T), validando o diagnóstico positivo para esquistossomose conforme esquematizado na figura abaixo (BRASIL, 2021).



**Figura 5** - Desenho esquemático mostrando a interpretação dos resultados do POC-CCA: resultados válidos (A e B); e inválidos (C e D).

**Fonte:** ( ECO Diagnóstica, 2021).

O Antígeno Catódico Circulante é um polissacarídeo de baixo peso molecular positivamente carregado a um pH de 8,2, que pode ser encontrado tanto em soro como na urina a partir de produtos secretados e excretados pelo *S. mansoni* (DEELDER et al., 1976).

Apesar do POC-CCA apresentar um desempenho promissor tanto em áreas do Brasil como da África, o método apresenta resultados questionáveis, como a presença de resultados falso-negativos e um resultado específico chamado traço, representado por uma tira rosada de coloração extremamente clara na área do resultado, que gera dúvidas se poderia ou não ser considerado positivo (BERHE et al., 2004; LAMBERTON et al., 2014; SIQUEIRA et al., 2016; CLEMENTS et al., 2017; FERREIRA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; PRADA et al., 2018).

Como o POC-CCA detecta o antígeno CCA na urina, pode ser que uma amostra com alguma característica físico-química específica interfira no desempenho do teste. As características da urina podem ser determinadas por meio de exames físico-químicos, os quais são importantes e úteis, uma vez que podem ser solicitados tanto para investigações específicas quanto para avaliações de rotina, fornecendo informações sobre o funcionamento do trato urinário e possíveis perturbações metabólicas (TANAGHO; MCANINCH, 2007; LEITE et al., 2019).

Com a introdução das tiras reagentes, a análise química da urina tornou-se um procedimento rápido e sensível, uma vez que apresentam diversas vantagens, como maior reprodutibilidade dos resultados, redução de custos, otimização de tempo, necessidade de pouca amostra e pouco espaço. As avaliações físico-químicas da urina podem ser avaliadas a partir de tiras reagentes, a maioria delas mensuram parâmetros como, a gravidade específica (densidade), pH, glicose, proteínas, cetonas, urobilinogênio, bilirrubina, nitrito, esterase leucocitária, sangue (MUNDT; SHANAHAN, 2012; LEITE et al., 2019).

Com a introdução das tiras reagentes, a análise química da urina tornou-se um procedimento rápido e sensível, uma vez que apresentam diversas vantagens, como maior reprodutibilidade dos resultados, redução de custos, otimização de tempo, necessidade de pouca amostra e pouco espaço. As avaliações físico-químicas da urina podem ser avaliadas a partir de tiras reagentes, a maioria delas mensuram parâmetros como, a gravidade específica (densidade), pH, glicose, proteínas, cetonas, urobilinogênio, bilirrubina, nitrito, esterase leucocitária, sangue (MUNDT; SHANAHAN, 2012; LEITE et al., 2019).

O POC-CCA é um teste imunocromatográfico dependente da interação do Antígeno Catódico Circulante (CCA) com um anticorpo específico que gera o resultado positivo ou não. Parâmetros da urina como o pH, densidade e outros podem interferir nesta interação de modo a prejudicar o resultado reduzindo assim a sua confiabilidade.

## 2 JUSTIFICATIVA

A esquistossomose é uma doença negligenciada que afeta milhões de pessoas ao redor do mundo, e no Brasil não é diferente. Apesar de haver um grande avanço na redução de casos graves, óbitos e na carga parasitária da população afetada, ainda há muito o que fazer. Um dos problemas no combate à esquistossomose é que o diagnóstico da esquistossomose pouco avançou nas últimas décadas.

Ao longo do tempo, devido à redução da carga parasitária geral da população, principalmente devido às estratégias de tratamento em massa e medidas de saneamento básicas adotadas ao longo dos anos, as chances de resultados falso-negativos aumentaram, principalmente devido à redução da sensibilidade do método Kato-Katz, principal método diagnóstico utilizado, para detectar ovos em pessoas com baixa carga parasitária (KATZ; CHAVES; PELLEGRINO, 1972; BRASIL, 2014). Por tal motivo, é de fundamental importância que sejam explorados novos métodos diagnósticos que mantenham a alta especificidade do Kato-Katz e sejam sensíveis em pessoas com um histórico recorrente de tratamentos.

Atualmente o POC-CCA é uma alternativa disponível comercialmente. Este método não é tão barato como o Kato-Katz, mas possui um custo-benefício considerável, uma vez que pode entregar o resultado em vinte minutos e pode ser feito *point-of-care*, ou seja, realizado na casa do indivíduo com suspeita de infecção.

Apesar de alguns estudos mostrarem que este método apresenta bom desempenho no continente africano (SHANE et al., 2011; LAMBERTON et al., 2014; NEUMAYR et al., 2019; BEZERRA et al., 2021) é necessário avaliar seu desempenho diagnóstico no Brasil em áreas de baixa ou alta endemicidade e se sofre interferência das características físico-químicas da urina. Outra coisa que vale discutir é se o método pode ser utilizado como controle de cura ou se o CCA continua circulante na urina mesmo após o tratamento.

O conhecimento aprofundado desse método e de outros que venham a ser desenvolvidos é relevante para que o tratamento seja realizado apenas em indivíduos verdadeiramente positivos, garantindo a eliminação da esquistossomose como problema de saúde pública.

### 2.1 HIPÓTESES

Foram elaboradas três hipóteses que nortearam o planejamento, desenvolvimento e execução dos trabalhos que compõem este estudo. São elas:

**Hipótese 1:** O POC-CCA fornece dados de prevalência semelhante ao observado na análise de duas lâminas de uma amostra de fezes pelo método do Kato-Katz em uma população de elevada endemicidade.

**Hipótese 2:** Características laboratoriais e físico-químicas da urina interferem no desempenho do POC-CCA.

**Hipótese 3:** O POC-CCA pode ser utilizado como controle de cura na esquistossomose.

## 2.2 OBJETIVOS

Para o presente estudo foram elaborados os seguintes objetivos:

### 2.3 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho diagnóstico do POC-CCA, em uma população de alta prevalência no estado da Bahia, antes e após o tratamento da esquistossomose.

### 2.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar a proporção de resultados positivos para o teste rápido em urina para esquistossomose, o POC-CCA, para o exame de fezes pelo Kato-Katz e a taxa de concordância entre os testes;
- b) Avaliar a distribuição e associação das características laboratoriais e físico-químicas da urina, determinadas por fita de sumário de urina, em indivíduos positivos para o Kato-Katz;
- c) Avaliar o padrão de resultados do POC-CCA após 30, 180 e 360 dias do tratamento da esquistossomose.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo é parte de um projeto maior intitulado “Avaliação de Saúde de uma População Rural do Estado da Bahia”, que tem como objetivos avaliar a prevalência da esquistossomose, geo-helmintíases e arboviroses na zona rural do município de Conde, bem como a situação nutricional e polimorfismos genéticos desta população.

Trata-se de uma coorte realizada entre janeiro de 2018 e fevereiro de 2019 nos vilarejos de Buri, Camarões e Jenipapo na zona rural do município de Conde-BA, localizado a 170 km de Salvador-BA.

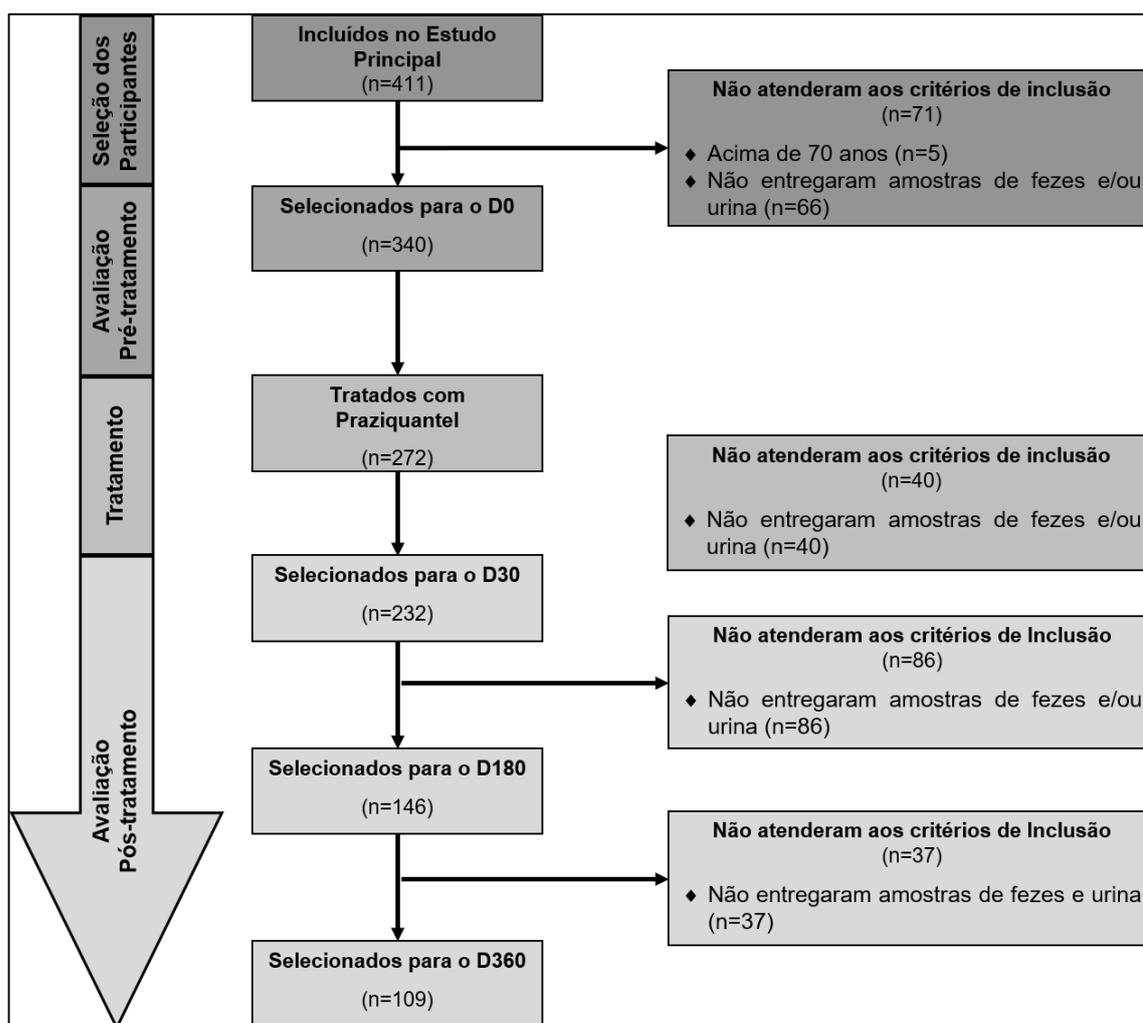
Foram incluídos todos os moradores dos três vilarejos, de ambos os sexos e com idade entre 4 e 70 anos e que concordaram em participar do estudo, e entregaram amostras de fezes e urina. O limite de idade é justificado pela faixa de segurança para a administração do praziquantel, medicamento utilizado no tratamento da esquistossomose, as amostras de fezes foram utilizadas para a confecção de duas lâminas de Kato-Katz, e as de urina para a execução do POC-CCA e da tira reagentes de urina.

O acompanhamento da população foi realizado em cinco momentos distintos (Figura 6), a saber: avaliação pré-tratamento (D0), tratamento, controle de cura (D30), acompanhamento 180 (D180) e 360 (D360) dias após tratamento, conforme detalhamento abaixo:

- ◆ **D0:** Esta foi a etapa inicial do trabalho, na qual foram realizados o recrutamento e a inclusão dos participantes que assinaram os termos de consentimento (TCLE e TALE). Nesta fase, foram aplicados questionários para coleta de dados; coletas de amostras biológicas (fezes e urina) para a execução do exame parasitológico Kato-Katz, do teste rápido (POC-CCA) e tira reagente de urina. Nesta etapa foram incluídos 340 participantes;
- ◆ **Tratamento:** Esta etapa foi realizada logo após a primeira, na qual foi efetuado o tratamento de toda população residente na área do estudo, após a constatação da prevalência da esquistossomose ser superior a 25%, de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde, junto à Secretaria Municipal de Saúde do Município de Conde-BA. Dos 340 incluídos, 272 (80%) receberam do tratamento com o Praziquantel na dose recomendada pelo Ministério da Saúde, a saber: 50 mg/Kg para adultos e 60 mg/Kg

para crianças, em dose única. Também foi ofertado Albendazol (400 mg), para o tratamento de geo-helmintíases (BRASIL, 2014);

- ◆ **D30:** neste estágio foi avaliado o controle de cura dos participantes 30 dias depois do tratamento por meio de novas coletas de amostras de fezes e urina. Nesta parte do projeto, 85,3% (n= 232) das pessoas tratadas concordaram em seguir com o acompanhamento;
- ◆ **D180:** neste período foi avaliada a taxa de reinfecção dos indivíduos 6 meses após o tratamento. Foram realizadas novas entrevistas e novas coletas de amostras de fezes e urina. Nesta etapa, 62,9% (n= 146) das pessoas que foram incluídas na etapa anterior continuaram o acompanhamento;
- ◆ **D360:** última parte do trabalho, na qual foi analisada a taxa de reinfecção passados 12 meses do tratamento. Aqui foram incluídas 74,66% (n= 109) das pessoas tratadas que estavam presentes na etapa anterior, que responderam aos mesmos questionários do D180 e entregaram amostras de fezes e urina.



**Figura 6** - Fluxograma indicando os critérios de exclusão para cada etapa do estudo.

Foram selecionados para o presente estudo, todos os residentes dos vilarejos Buri, Jenipapo e Camarões localizados na zona rural do município de Conde-BA, onde vivem em torno de 600 pessoas, de acordo com a Secretaria Municipal de Saúde do município. Estes vilarejos são historicamente acompanhados pelo nosso grupo de pesquisa, por conta da taxa elevada de parasitoses, especialmente a esquistossomose, observada na região (ARAÚJO et al., 2004; GRANT et al., 2008).

As amostras biológicas foram levadas pelos participantes da pesquisa até o local definido para a entrega. As amostras recebidas foram armazenadas em caixas com isolamento térmico e placas de gelo reutilizáveis com o objetivo de mantê-las conservadas para posterior realização dos procedimentos pela equipe do estudo.

Para uma maior caracterização dos participantes da pesquisa, bem como da área onde habitam e o nível de exposição a água contaminada, a coleta de informações adicionais se fez necessária. Essa coleta foi realizada por meio de questionários aplicados em campo com uso de tablets e formulários estruturados na plataforma REDCap, após a assinatura dos termos de consentimento no momento do cadastro de cada participante.

Estes questionários foram aplicados individualmente no que se refere ao vilarejo onde moram; idade; sexo; o nível de exposição a água. O questionário socioeconômico foi apresentado apenas ao primeiro adulto, homem ou mulher, entrevistado em cada casa, sendo esta resposta representativa de toda a família.

### 3.2 TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE

O tratamento para esquistossomose foi realizado juntamente com a Secretaria de Saúde do município de Conde-BA, utilizando comprimidos de 600 mg de Praziquantel (50 mg/Kg para adultos e 60 mg/Kg para crianças, em dose única). Uma vez que a prevalência global de esquistossomose observada na região foi superior a 25%, o tratamento foi oferecido para toda a população, independentemente do resultado individual do parasitológico de fezes ou estar incluído no estudo, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2014). Adicionalmente, também foi oferecido Albendazol 400 mg (BRASIL, 2019) para tratamento de infecção por geo-helminthos duas semanas após o tratamento.

Os medicamentos foram prescritos e administrados à população por pesquisadora médica do nosso grupo. Os casos específicos que demandavam atenção especial foram encaminhados ao serviço de saúde local.

### 3.3 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

Foram realizadas avaliações laboratoriais nas amostras de fezes e de urina. Para as amostras de fezes foi empregado o método de Kato-Katz (KATZ; CHAVES; PELLEGRINO, 1972) para a contagem de ovos e determinação da carga parasitária além da prevalência dos helmintos (*A. lumbricoides*, *T. trichiura* e *S. mansoni*). Já nas amostras de urinas foram empregados dois testes, o POC-CCA, para a identificação do Antígeno Catódico Circulante (CCA), usado para avaliação da prevalência da esquistossomose e a tira teste de urina, para avaliação físico-químicas da urina.

#### 3.3.1 Exame coproparasitológico

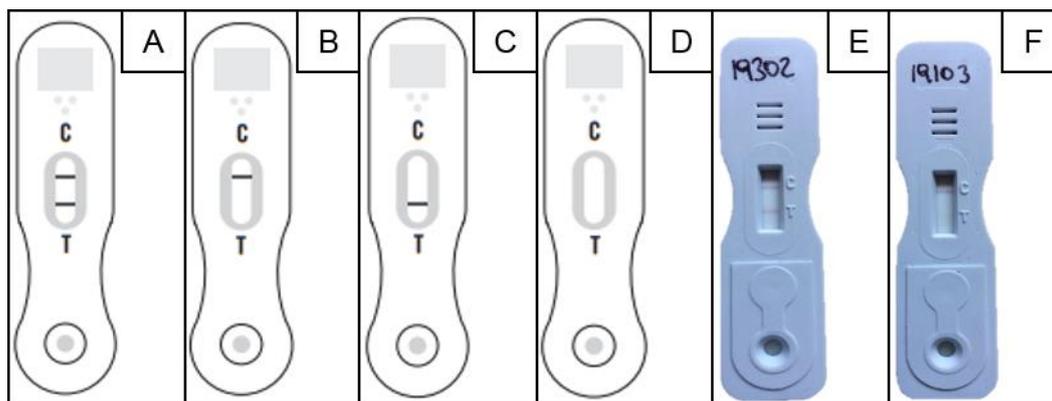
O exame coproparasitológico foi realizado segundo o método Kato-Katz (KATZ; CHAVES; PELLEGRINO, 1972), utilizando o kit fabricado por Biomanguinhos (Rio de Janeiro-RJ, Brasil) denominado *Helmin Test*<sup>®</sup>, conforme o protocolo do fabricante. Foram confeccionadas duas lâminas a partir de uma amostra de fezes de cada participante, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde para investigações epidemiológicas (BRASIL, 2014).

As lâminas foram preparadas em campo e a leitura das mesmas foi realizada com auxílio de microscópios ópticos no Laboratório de Patologia Experimental (LAPEX) – IGM/FIOCRUZ-BA, pelos membros da equipe.

#### 3.3.2 Point of care Circulating Cathodic Antigen (POC-CCA)

O teste rápido para a detecção de antígenos do *Schistosoma spp.*, registrado comercialmente como “Urine CCA (Schisto) ECO Teste” (ECO Diagnóstica – Nova Lima, MG, Brasil), foi realizado em urina fresca, recém coletada, seguindo as instruções do fabricante. Foram utilizados um total de 32 caixas do teste para todo o período do estudo, todas pertencentes ao mesmo lote (170522062).

Resumidamente, foram adicionadas três gotas de urina na região indicada no cassete sendo a leitura do resultado realizada no vigésimo minuto após a adição da amostra. Um teste é considerado válido quando a linha de controle é visualizada, um teste é considerado inválido quando a linha de controle não é visualizada conforme mostrado na Figura 7.



**Figura 7-** Desenho esquemático mostrando a interpretação dos resultados do POC-CCA: reagente (A); não reagente (B); inválido (C e D), e fotos reais dos cassetes utilizados no estudo que representam os resultados reagente (E) e não reagente (F).

**Fonte:** Figuras A-D: (<http://ecodiagnostica.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula-Urine-CCA-Schisto-1.pdf>). Figuras E e F: Acervo pessoal.

O procedimento foi realizado durante o trabalho de campo em baterias de 20 unidades, com espaço de tempo de um minuto entre o início e o fim de cada teste, de modo que a primeira reação seja iniciada no minuto 0 e a última finalizada no minuto 19. Este procedimento permitiu que exatamente no vigésimo minuto o resultado seja lido visualmente por um observador, registrado manualmente em ficha específica, além de ser também fotografado para posterior análise dos possíveis casos inconsistentes ou duvidosos.

Para garantir a preservação e o desempenho do teste, os dispositivos foram transportados em caixa térmica refrigerada até o local de trabalho, mantidos em sua embalagem original e armazenados em temperatura ambiente. Os dispositivos foram abertos e expostos ao ambiente momentos antes da realização do exame, de modo a evitar que as condições climáticas da região interferissem na qualidade do dispositivo.

### 3.3.3 Tira reagente de urina

A Tira Reagente de Urina Sensi 10-Sensitive® (CRAL Artigos para Laboratório Ltda., Cotia-SP) foi utilizada de acordo com o protocolo do fabricante logo após a realização do POC-CCA. Foram utilizados quatro frascos com 100 unidades cada de mesmo lote (17K041). Este teste proporciona a análise de dez parâmetros na amostra de urina, a saber: glicose, bilirrubina, cetona, densidade, sangue, pH, proteína, urobilinogênio, nitrito e leucócitos. As amostras de urina foram transferidas para tubos cônicos de 15 mL individuais previamente identificados, com o objetivo de evitar confusões e facilitar a imersão da fita na amostra urina. A fita foi imersa nos tubos contendo urina e comparada, após o tempo determinado pelo fabricante (60 a

120 segundos) com a tabela de referência que acompanha o kit. Estes parâmetros foram utilizados na busca de alterações físico-químicas na urina que pudessem interferir no diagnóstico do POC-CCA, podendo gerar resultados falso-negativos logo após a avaliação do CCA.

### 3.3.4 Avaliação nutricional

O projeto principal, do qual este estudo é derivado, possui planos para avaliação nutricional dos indivíduos das áreas estudadas (Vilarejos de Buri, Jenipapo e Camarões localizados no município de Conde-BA), que prevê a avaliação antropométrica (peso, altura, Índice de Massa Corpórea, circunferências abdominal e de pescoço), recordatório alimentar de 24h e o exame de bioimpedância elétrica.

A bioimpedância (*Bioelectrical Impedance Analysis – BIA*), é um método de composição corporal descritivo, que possibilita a aquisição de dados relativos a alguns parâmetros do corpo, tais como: resistência, reatância, ângulo de fase, água corporal total, massa livre de gordura e massa de gordura corporal. Trata-se de um método não-invasivo, indolor, livre de radiação, rápido, seguro e simples que funciona por meio da liberação de uma corrente elétrica de baixa amplitude e alta frequência pelo corpo (SILVA-FILHO et al., 2009; EICKEMBERG et al., 2011).

Esta avaliação foi ofertada apenas aos indivíduos adultos, e foi realizado por meio de aparelho tetrapolar (Sanny<sup>®</sup>, São Bernardo do Campo-SP) em colaboração com a Universidade Católica do Salvador (UCSAL).

Para aplicação do exame de bioimpedância, os participantes foram informados sobre as restrições para a realização do exame, a saber: suspensão de exercícios físicos e consumo de bebidas alcoólicas 8 horas antes da realização do procedimento; manter-se em jejum pelo menos 4 horas; remoção de todos os objetos de metal presos ao corpo; estar com a bexiga vazia no momento do procedimento (KYLE et al., 2004).

No momento do início do exame, o responsável pela aplicação foi instruído a verificar a temperatura do local de aplicação, que deve se manter próxima à temperatura ambiente; deitar o participante em decúbito dorsal, e observar se está descalço; mantê-lo em repouso por pelo menos 10 minutos antes do procedimento, com os membros superiores afastados do tronco em torno de 15 cm e os membros inferiores pelo menos 30 cm um do outro (KYLE et al., 2004).

Para a realização deste exame, foram excluídos indivíduos em uso de medicação (diurética e/ou para retenção hídrica); que possuíssem próteses metálicas, marca-passo e

similares; que apresentassem Índice de Massa Corpórea menor que 16 kg/m<sup>2</sup> ou acima de 34 kg/m<sup>2</sup>; mulheres em estado pré-menstrual ou durante o clico menstrual (KYLE et al., 2004).

### 3.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os moradores dos três vilarejos foram convidados a participar do estudo. Em seguida, foram informados detalhadamente sobre como seria sua participação no estudo, os que concordaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e/ou do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), direcionado a adultos e a menores de 18 anos respectivamente, quando aplicável.

Este trabalho faz parte de um projeto maior intitulado AVALIAÇÃO DE SAÚDE DE UMA POPULAÇÃO RURAL DO ESTADO DA BAHIA, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Gonçalo Moniz (CAAE N° 77287417.8.0000.0040). O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência da esquistossomose, geo-helminthíases e arboviroses na zona rural do município do Conde, bem como a situação nutricional e polimorfismos genéticos desta população.

Cada morador que aceitou fazer parte do estudo recebeu uma identificação numérica única, composta por cinco dígitos e organizada de acordo com o grupo familiar, de modo a manter o sigilo de seus dados. Além disso, cada participante recebeu um coletor plástico para armazenar as amostras de urina e outro para as amostras de fezes, previamente identificadas de forma individual. Após o diagnóstico parasitológico foi oferecido tratamento anti-helmíntico a todos os participantes (Praziquantel e Albendazol). Aqueles que não participaram do tratamento foram excluídos das etapas de acompanhamento do estudo, sendo seus dados mantidos apenas para a análise inicial (D0).

### 3.5 ANÁLISES DOS RESULTADOS E ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados em campo e no laboratório foram armazenados em uma plataforma destinada a coleta, armazenamento e gerenciamento de dados chamada REDCap<sup>®</sup> (*Research Electronic Data Capture*) desenvolvida pela Vanderbilt University (Nashville, Tennessee, EUA). Os dados coletados, após passarem por um filtro inicial, foram exportados para o *software* Microsoft Office Excel, para a construção e refinamento do banco de dados utilizados no presente estudo.

Os gráficos e análises estatísticas foram concluídos utilizando o *software* GraphPad Prism versão 5.02 (San Diego, Califórnia, EUA).

Para a avaliação do padrão de normalidade dos resultados obtidos, foram utilizados os testes Kolmogorov-Smirnov para variáveis com mais de 50 amostras, D'Agostino para variáveis com número de amostras entre 20 e 50 e Shapiro-Wilk para variáveis com até 50 amostras. A partir desta avaliação, os resultados foram apresentados da seguinte forma: Média e Desvio Padrão para os resultados que passaram no teste de normalidade ou Mediana com Intervalo Interquartil para os resultados que não passaram no teste.

Quanto aos testes estatísticos foram realizados Teste exato de Fisher; Teste t pareado; Mann-Whitney e Coeficiente de Concordância *Kappa* de Cohen. O resultado do Coeficiente de Concordância *Kappa* de Cohen foi organizado segundo Landis e Koch (LANDIS; KOCH, 1977). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de *p* fosse igual ou menor que 0,05.

Para a avaliação do desempenho diagnóstico do POC-CCA, foram calculados os seguintes parâmetros: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, acurácia, razões de verossimilhanças positiva e negativa e *odds ratio* diagnóstica. Estes valores serão calculados por meio de uma tabela de contingência 2x2 utilizando o Kato-Katz como método de referência.

A organização e gerenciamento das referências utilizadas foi realizada por meio do *software* Endnote X5 versão 15.0.0.5478.

O Kato-Katz foi utilizado como método diagnóstico de referência para todas as análises, e os resultados obtidos por meio do POC-CCA foram classificados da seguinte forma: Falso-Negativo: amostras com Kato-Katz positivo e POC-CCA negativo; Falso-Positivo: amostras com Kato-Katz negativo e POC-CCA positivo; Verdadeiro-Negativo: amostras negativas tanto para o Kato-Katz quanto para o POC-CCA e Verdadeiro-Positivo: amostras positivas tanto para o Kato-Katz quanto para o POC-CCA.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

Foram incluídos 340 indivíduos para a avaliação do pré-tratamento (D0). A mediana da idade foi de 22 (13 – 43) anos, 194 (57,06%) eram mulheres e 146 (42,94%) eram homens. Em relação ao local de residência, 150 (44,12%) eram moradores do vilarejo de Buri, 97 (28,53%) de Camarões e 93 (27,35%) residiam em Jenipapo.

Dos 340 indivíduos selecionados para as análises pré-tratamento, 272 (71,17%) indivíduos incluídos no D0 foram tratados com praziquantel (50 mg/Kg para adultos e 60 mg/Kg para crianças, em dose única) e receberam albendazol (400 mg dose única). A maior parte dos indivíduos tratados eram mulheres (55,88%), com mediana de idade de 22 (12 – 45) anos.

Não houve diferença significativa entre o número de homens e mulheres incluídos ou excluídos do estudo, bem como entre a idade destes em cada uma das cinco etapas do estudo.

Com relação às condições socioeconômicas, o questionário foi respondido por um adulto, homem ou mulher, responsável por cada casa, sendo essa resposta representativa para toda a família. Foram obtidas respostas de 117 famílias. Este questionário aborda questões relacionadas ao saneamento (número de banheiros em casa, tipo de saneamento); à água (origem e tratamento) e renda familiar.

Das 117 famílias que responderam ao questionário socioeconômico, 75,21% (n = 88) possuíam ao menos um banheiro em casa, sendo que destes 63,25% (n = 74) usavam fossas sépticas como sistema de esgoto doméstico. Quanto ao abastecimento de água para consumo, 99,15% (n = 116) das famílias recebiam água encanada. Entretanto, apenas 11,11% (n = 13) das famílias entrevistadas relatavam fazer algum tipo de tratamento da água (filtração, cloração ou fervura). Com relação à renda familiar média, 84,62% (n = 99) recebiam menos de um salário mínimo, equivalente a R\$ 954,00 (reais) em 2018, quando foi realizada a entrevista. Os resultados encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Com o objetivo de conhecer o comportamento da população em relação ao contato com os corpos d'água locais, foram elaborados questionários específicos que abordavam a exposição à água e a frequência com que ela ocorria a partir de algumas atividades do cotidiano, a saber: banho, lazer, pesca, atividades domésticas (lavagem de roupas e/ ou utensílios domésticos) e uso residencial. Este questionário foi respondido no D0 por 338 indivíduos, dos quais 92,94% (n= 316) confirmaram contato com a água para as diferentes atividades abordadas.

**Tabela 1** - Aspectos gerais e socioeconômicos

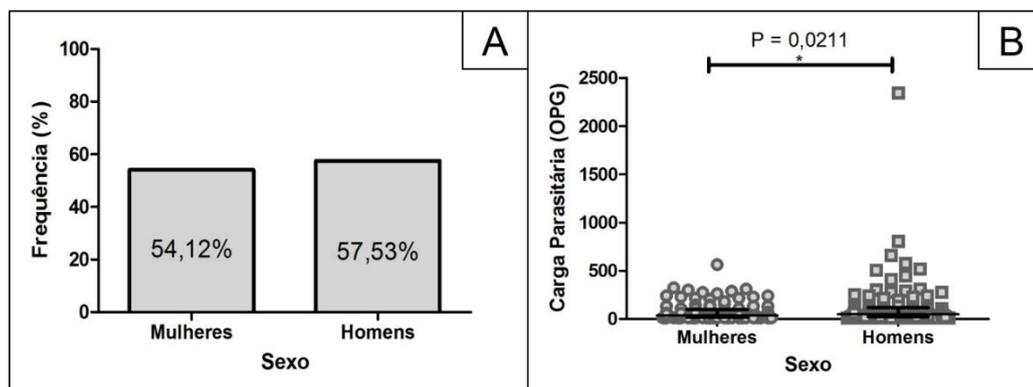
Variáveis	Parâmetros
Idade [Mediana (IIQ)]	22 (13 – 43) anos
Mulheres [n (%)]	194 (57,06%)
Renda Familiar Média [n (%)]	
< 1 Salário Mínimo*	99 (84,62%)
≥ 1 Salário Mínimo*	18 (15,38%)
Número de Casas com um Banheiro ou mais [n (%)]	88 (75,21%)
Saneamento Básico [n (%)]	76 (76/88%)
Fornecimento de Água Encanada [n (%)]	116 (99,15%)
Tratamento da Água [n (%)]	13 (11,11%)
Contato com a Água do Rio [n (%)]	316 (92,94%)
Prevalência dos Helmintos [n (%)]	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	137 (40,29%)
<i>Trichuris trichiura</i>	183 (53,82%)
<i>Schistosoma mansoni</i>	189 (55,59%)
Carga Parasitária dos Infectados [mediana (IIQ)]	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	7.425 (1.452 - 24.810)
<i>Trichuris trichiura</i>	420 (120 - 1.236)
<i>Schistosoma mansoni</i>	36 (12-108)

\*Valor relacionado ao Salário Mínimo vigente no ano da entrevista (2018) equivalente a R\$ 954,00

**Fonte:** Elaborado pelo autor

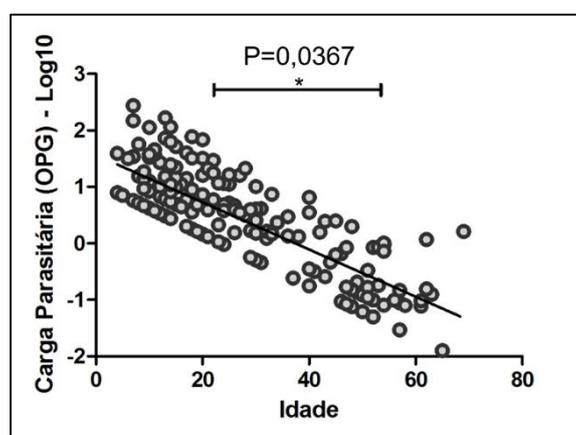
Em relação às geohelmintíases, infecção pelo *A. lumbricoides* foi observada em 40,29% (n= 137) e *T. trichiura* em 53,82% (n= 183) da população avaliada. Enquanto para *A. lumbricoides* a mediana da carga parasitária foi 7.425 (1.452 – 24.810) opg, para a infecção pelo *T. trichiura* a mediana da carga parasitária foi de 420 (120 – 1.236) opg (Tabela 1).

Em relação a infecção pelo *S. mansoni*, foi identificada a presença de ovos em amostras de 189 indivíduos (55,59%) com mediana da carga parasitária em 36 (12 – 108) ovos por grama de fezes – opg (Tabela 1). A prevalência de infectados pelo *S. mansoni* foi maior entre os homens 57,53% (n=84) do que entre as mulheres, 54,12% (n=105), assim como a carga parasitária que também foi maior entre os homens (p=0,0211). Também foi observado que indivíduos com idade mais alta apresentam cargas mais baixas (Figuras 8 e 9). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as cargas parasitárias do *S. mansoni* em indivíduos que também apresentava infecção com *A. lumbricoides* ou *T. trichiura* (Figura 10).



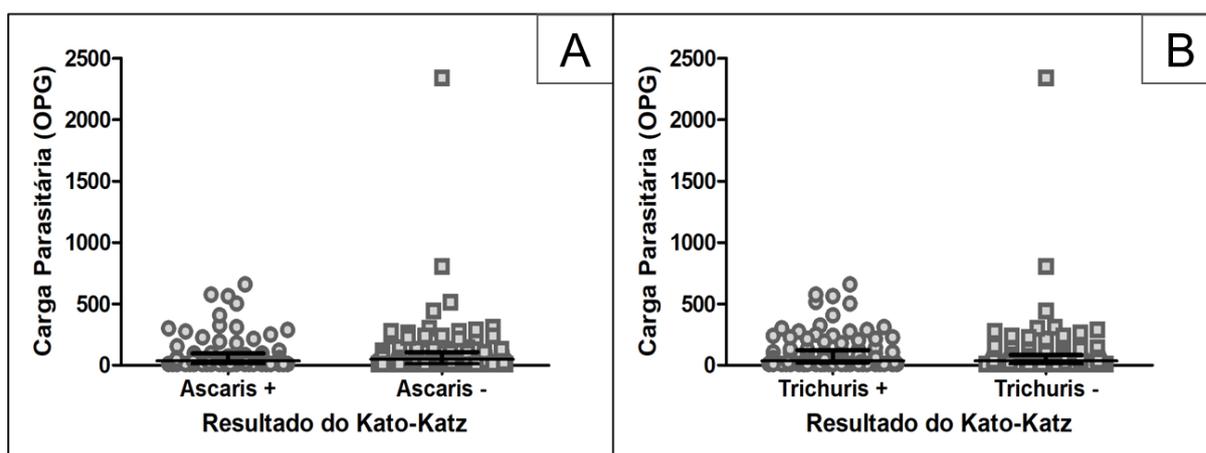
**Figura 8** - Distribuição da prevalência de indivíduos infectados pelo *S. mansoni* entre homens e mulheres (A) e Carga Parasitária (B) entre homens e mulheres.

**Fonte:** Elaborado pelo autor



**Figura 9** - Correlação de Spearman ( $p=0,0367$ ) entre a Carga Parasitária e a Idade dos indivíduos infectados pelo *S. mansoni*.

**Fonte:** Elaborado pelo autor



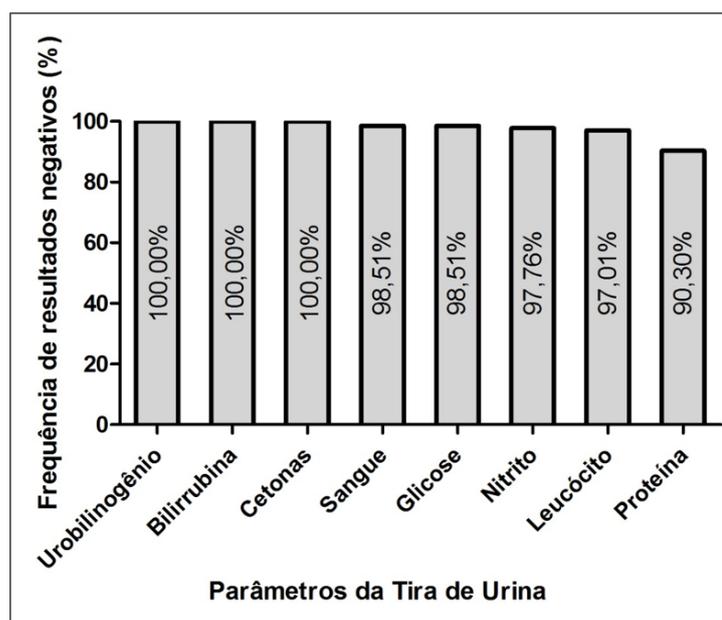
**Figura 10** - Distribuição da Carga Parasitária dos indivíduos infectados pelo *S. mansoni* entre indivíduos infectados ou não pelo *A. lumbricoides* (A) e *T. trichiura* (B).

**Fonte:** Elaborado pelo autor

#### 4.1.1 Perfil físico-químico da urina

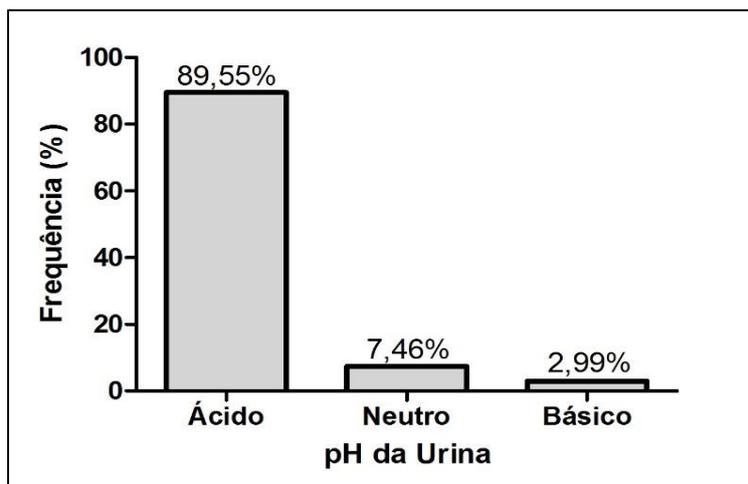
As amostras de urina foram coletadas para a identificação do Antígeno Catódico Circulante (CCA) do *S. mansoni* pelo método *Point of care Circulant Cathodic Antigen* (POC-CCA) e para a avaliação das características físico-química por meio de tiras reagentes de urina.

As características físico-químicas foram avaliadas em 134 (49,08%) das 273 amostras de urina recebidas no D0, das quais 4 (2,99%) apresentaram leucócitos entre 70 e 500 células/ $\mu$ L; 2 (1,49%) apresentaram sangue com ou sem hemólise; e 3 (2,24%) tinham presença de nitrito. Em relação ao pH, 120 (89,55%) amostras de urina eram ácidas (pH entre 5 e 6,5), 10 (7,46%) eram neutras (pH= 7) e 4 (2,99%) amostras eram alcalinas (pH entre 7,5 e 8,5). Quanto à densidade, 63 (47,41%) apresentaram valor igual a 1.030; 13 (9,70%) tinham traço ou presença de proteína; 2 (1,49%) apresentaram glicose; enquanto que nenhuma das amostras apresentou urobilinogênio, bilirrubina ou cetonas (Figuras 11-13).



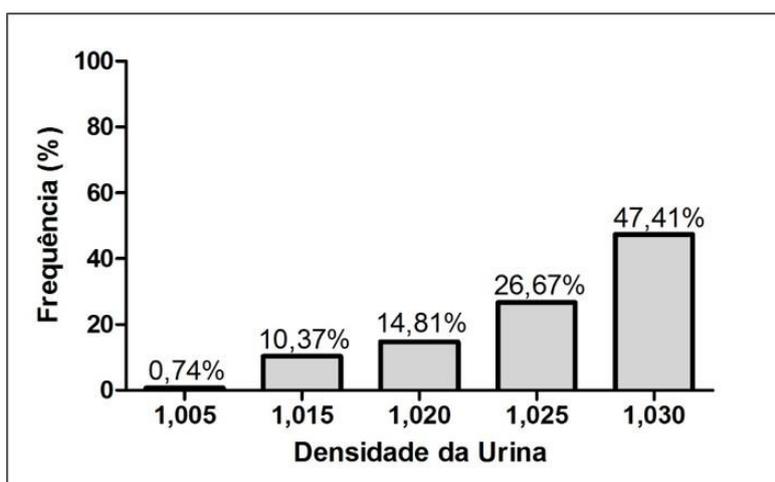
**Figura 11** - Representação da frequência dos resultados negativos para os parâmetros da tira de urina avaliados no D0. Neste gráfico, pode-se observar a frequência de resultados negativos para cada parâmetro qualitativo avaliado.

**Fonte:** Elaborado pelo autor



**Figura 12** - Distribuição da frequência do pH nas amostras de urina analisadas. Sendo considerado pH ácido os valores entre 5,0 e 6,5; pH neutro, os valores iguais a 7,0 e pH básico os valores entre 7,5 e 8,0, baseados nos limites do teste.

**Fonte:** Elaborado pelo autor



**Figura 13** - Distribuição da frequência da densidade nas amostras de urina analisadas

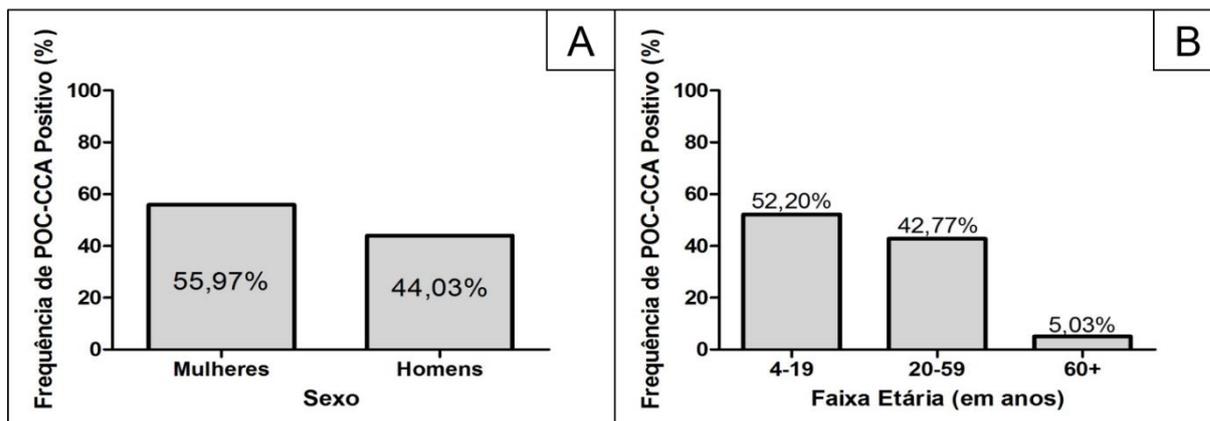
**Fonte:** Elaborado pelo autor

#### 4.2 POINT OF CARE CIRCULATING CATHODIC ANTIGEN (POC-CCA)

Para a avaliação do POC-CCA foram utilizadas todas as 273 amostras de urina recebidas no período pré-tratamento (D0). Destas, 58,24% (n=159) foram positivas para o Antígeno Catódico Circulante (CCA), dos quais 55,97% (n=89) eram mulheres e 52,20% (n=86) estavam entre 4 e 19 anos de idade (Figura 14).

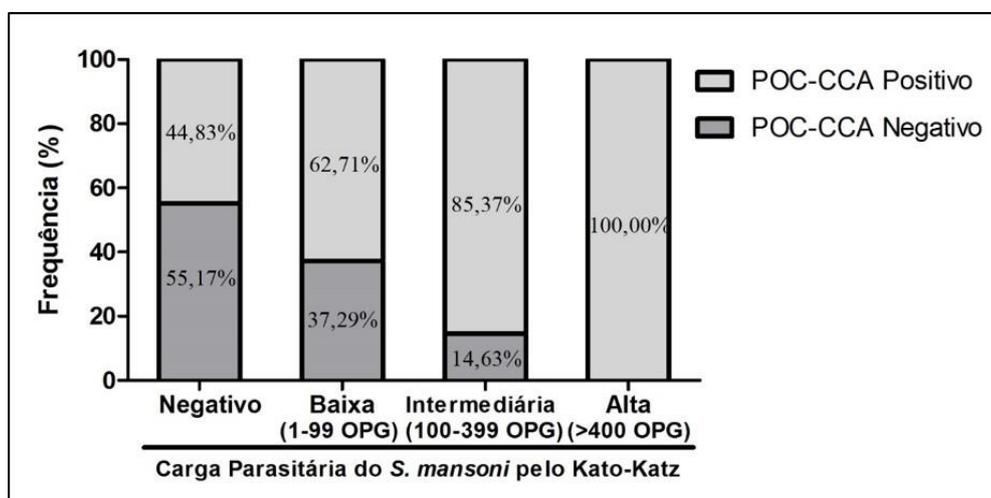
Após saber o resultado do POC-CCA dos indivíduos, foi feita uma avaliação com o objetivo de observar a distribuição dos resultados positivos do POC-CCA em relação à carga parasitária obtida pelo método de Kato-Katz.

Foi observado que entre os indivíduos negativos para o Kato-Katz, 44,83% (n=52) foram positivos para o POC-CCA. Em relação à carga parasitária, 37,29% (n=44) dos indivíduos com carga parasitária e 14,63% (n=6) dos indivíduos com carga parasitária intermediária foram negativos para o POC-CCA (Figura 15).



**Figura 14** - Distribuição da frequência de indivíduos positivos para o POC-CCA de acordo com o sexo (A) e faixa etária (B).

Fonte: Elaborado pelo autor



**Figura 15** - Frequência dos resultados do POC-CCA em relação a Carga Parasitária dos indivíduos incluídos mensurada a partir do método Kato-Katz.

Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4.3 AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO POC-CCA

O Kato-Katz foi utilizado como o método de referência em todas as análises estatísticas. Os resultados obtidos a partir do POC-CCA foram classificados, de acordo com os resultados pelo Kato-Katz, como:

- a) Falso-Negativo: amostras com Kato-Katz positivo e POC-CCA negativo;

- b) Falso-Positivo: amostras com Kato-Katz negativo e POC-CCA positivo;
- c) Verdadeiro-Negativo: amostras negativas tanto para o Kato-Katz quanto para o POC-CCA e;
- d) Verdadeiro-Positivo: amostras positivas tanto para o Kato-Katz quanto para o POC-CCA.

No D0, 273 indivíduos participaram das análises, dos quais 18,32% (n= 50) foram considerados falso-negativos; 19,05% (n= 52) falso-positivos; 23,44% (n= 64) verdadeiros negativos e 39,19% (n= 107) verdadeiros positivos.

Ao avaliar a frequência de resultados falso-negativos de acordo com a carga parasitária pudemos observar que entre os 118 indivíduos com Carga Parasitária Baixa (1 – 99 ovos por grama de fezes – OPG), 44 (37,29%) foram classificados como falso-negativos. Enquanto que dentre os 32 indivíduos com Carga Parasitária Intermediária (100 – 399 OPG), seis (0,18%) foram classificados como falso-negativos. Todos os sete indivíduos com Carga Parasitária Alta foram positivos para o POC-CCA.

Os resultados estão agrupados nas tabelas a seguir juntamente com os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos (positivo e negativo), Razão de Verossimilhança (positiva e negativa) e *Odds Ratio* Diagnóstica (Tabelas 2 – 6).

A Tabela 2 apresenta a análise de 273 indivíduos em um cenário considerando todos os indivíduos positivos e negativos para o Kato-Katz no D0. Os resultados são descritos a seguir: Sensibilidade: 68,15% (IC 95%: 62,80% – 73,20%); Especificidade: 55,17% (IC 95%: 47,90% – 62,00%); Valor Preditivo Positivo: 67,30% (IC 95%: 62,00% – 72,30%); Valor Preditivo Negativo: 56,14% (IC 95%: 48,80% – 63,10%); Acurácia: 62,64% (IC 95%: 56,50% – 68,50%); Razão de Verossimilhança Positiva: 1,52 (IC 95%: 1,21 – 1,93); Razão de Verossimilhança Negativa: 0,58 (IC 95%: 0,43 – 0,78); *Odds Ratio* Diagnóstica: 2,63% (IC 95% 1,56 – 4,47).

**Tabela 2** - Classificação dos indivíduos relacionada ao desempenho do POC-CCA de acordo com o resultado do Kato-Katz

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	107	52	159
Negativo	50	64	114
<b>Total</b>	157	116	273

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 3 apresenta a análise de 234 indivíduos em um cenário considerando apenas indivíduos com carga parasitária baixa (1 – 99 OPG) e negativos para o Kato-Katz. Os

resultados são descritos a seguir: Sensibilidade: 62,71% (IC 95%: 56,00% – 69,20%); Especificidade: 55,17% (IC 95%: 48,30% – 61,70%); Valor Preditivo Positivo: 58,73% (IC 95%: 49,62% – 67,42%); Valor Preditivo Negativo: 59,30% (IC 95%: 51,90% – 64,80%); Acurácia: 59,00% (IC 95%: 52,20% – 66,30%); Razão de Verossimilhança Positiva 1,40 (IC 95%: 1,08 – 1,80); Razão de Verossimilhança Negativa 0,68 (IC 95%: 0,51 – 0,90); *Odds Ratio* Diagnóstica 2,07 (IC 95% 1,87 – 3,61).

**Tabela 3** - Classificação desempenho do POC-CCA em relação aos indivíduos com Carga Parasitária Baixa

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Carga Baixa	Negativo	
Positivo	74	52	126
Negativo	44	64	108
<b>Total</b>	118	116	234

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 4 apresenta a análise de 148 indivíduos em um cenário considerando apenas indivíduos com carga parasitária intermediária (100 – 399 OPG) e negativos para o Kato-Katz. Os resultados são descritos a seguir: Sensibilidade: 81,13% (IC 95%: 64,90% – 91,90%); Especificidade: 55,17% (IC 95%: 50,70% – 58,10%); Valor Preditivo Positivo: 33,33% (IC 95%: 26,60% – 37,70%); Valor Preditivo Negativo: 91,43% (IC 95%: 84,00% – 96,30%); Acurácia: 60,81% (IC 95%: 53,70% – 65,40%); Razão de Verossimilhança Positiva: 1,81 (IC 95%: 1,31 – 2,19); Razão de Verossimilhança Negativa: 0,34 (IC 95%: 0,14 – 0,69); *Odds Ratio* Diagnóstica: 5,33 (IC 95%: 1,90 – 15,72).

**Tabela 4** - Classificação desempenho do POC-CCA em relação aos indivíduos com Carga Parasitária Intermediária

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Carga Intermediária	Negativo	
Positivo	26	52	78
Negativo	6	64	70
<b>Total</b>	32	116	148

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 5 apresenta a análise de 123 indivíduos em um cenário considerando apenas indivíduos com carga parasitária alta (igual ou acima de 400 OPG) e negativos para o Kato-Katz. Sensibilidade: 100,00% (IC 95%: 57,20% – 100,00%); Especificidade: 55,17% (IC 95%: 52,60% – 55,20%); Valor Preditivo Positivo: 11,86% (IC 95%: 6,80% – 11,90%); Valor Preditivo Negativo: 100,00% (IC 95%: 95,30% – 100,00%); Acurácia: 57,72% (IC 95%: 52,90% – 57,70%); Razão de Verossimilhança Positiva: 2,23 (IC 95%: 1,21 – 2,23); Razão de

Verossimilhança Negativa: 0,00 (IC 95%: 0,00 – 0,81); *Odds Ratio* Diagnóstica: 35,66 (1,49–1.954,20).

**Tabela 5** - Classificação desempenho do POC-CCA em relação aos indivíduos com Carga Parasitária Alta

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Carga Alta	Negativo	
Positivo	7	52	59
Negativo	0	64	64
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>116</b>	<b>123</b>

Fonte: Elaborado pelo autor

O resumo destas análises pode ser observado na tabela a seguir (Tabela 6).

**Tabela 6** - Desempenho do POC-CCA em relação à Carga Parasitária

	Geral (n=273)	Carga Baixa (n=231)	Carga Intermediária (n=148)	Carga Alta (n=123)
<b>Sensibilidade (IC 95%)</b>	68,2% (62,8% – 73,2%)	62,7% (56,0% – 69,2%)	81,1% (64,9% – 91,9%)	100% (57,2% – 100%)
<b>Especificidade (IC 95%)</b>	55,2% (47,9% – 62,00%)	55,2% (48,3% – 61,7%)	55,2% (50,7% – 58,1%)	55,2% (52,6% – 55,2%)
<b>Valor Preditivo Positivo (IC 95%)</b>	67,3% (62,0% – 72,3%)	58,7% (49,6% – 67,4%)	33,3% (26,6% – 37,7%)	11,9% (6,8% – 11,9%)
<b>Valor Preditivo Negativo (IC 95%)</b>	56,1% (48,8% – 63,1%)	59,3% (51,9% – 64,8%)	91,4% (84,0% – 96,3%)	100% (95,3% – 100%)
<b>Acurácia (IC 95%)</b>	62,6% (56,5% – 68,5%)	59,0% (52,2% – 66,3%)	60,8% (53,7% – 65,4%)	57,7% (52,9% – 57,7%)
<b>Razão de Verossimilhança Positiva (IC 95%)</b>	1,52 (1,21 – 1,93)	1,40 (1,08 – 1,80)	1,81 (1,31 – 2,19)	2,2 (1,21 – 2,23)
<b>Razão de Verossimilhança Negativa (IC 95%)</b>	0,58 (0,43 – 0,78)	0,68 (0,51 – 0,90)	0,34 (0,14 – 0,69)	0,00 (0,00 – 0,81)
<b>Odds Ratio Diagnóstica (IC 95%)</b>	2,63 (1,56 – 4,47).	2,07 (1,87 – 3,61)	5,33 (1,90 – 15,72)	35,66 (1,49 – 1.954,20)

Fonte: Elaborado pelo autor

O coeficiente de concordância *Kappa* de Cohen foi utilizado para avaliar o nível de concordância entre os métodos Kato-Katz e POC-CCA nos quatro cenários propostos. Após a análise, foi observado que as melhores concordâncias ocorreram com todos os 273 indivíduos

na análise geral, e com os indivíduos com carga parasitária média (Concordância Razoável) enquanto que nas outras análises foi observada uma concordância fraca entre os dois métodos. Os valores estão descritos na tabela abaixo na tabela abaixo (Tabela 7).

**Tabela 7** - Taxa de Concordância entre o Kato-Katz e o POC-CCA em relação a carga parasitária

Análise	Kappa	Erro Padrão de Kappa	Intervalo de Confiança (95%)	Interpretação
<b>Geral</b>	0,234	0,059	0,108 – 0,353	Concordância Razoável
<b>Carga Baixa</b>	0,179	0,043	0,053 – 0,309	Concordância Fraca
<b>Carga Intermediária</b>	0,240	0,063	0,102 – 0,329	Concordância Razoável
<b>Carga Alta</b>	0,123	0,044	0,022 – 0,123	Concordância Fraca

Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4.3.1 POC-CCA e características da urina

Para avaliar se o POC-CCA sofre influência das características físicas da urina, as amostras foram avaliadas com tiras reagentes e seus parâmetros comparados entre os grupos com resultado falso-negativo e verdadeiro-positivo, uma vez que para estes dois grupos é possível a confirmação visual do ovo do *S. mansoni*. No Período Pré-tratamento (D0), foram avaliadas as características de 131 (47,99%) amostras de urina que tinham o resultado das tiras reagentes de urina (Tabela 8).

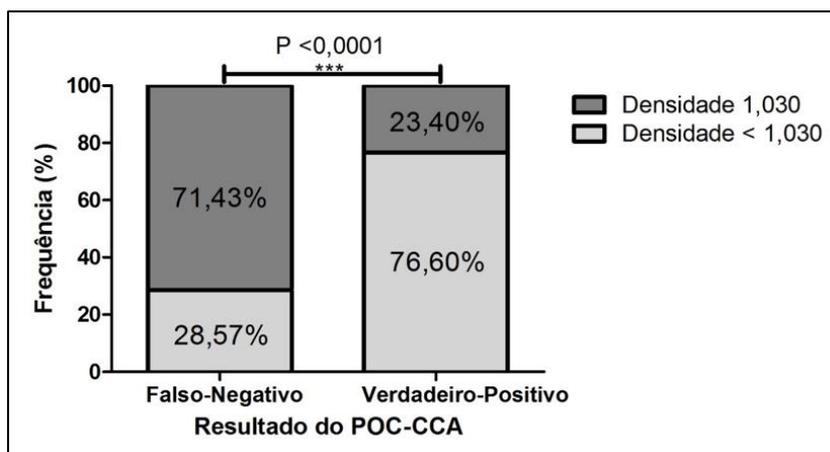
**Tabela 8** - Classificação dos 131 indivíduos com resultados do POC-CCA e Tiras de urina, de acordo com o resultado do Kato-Katz

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Positivo	Negativo	
<b>Positivo</b>	47 (VP)	24 (FP)	71
<b>Negativo</b>	28 (FN)	32 (VN)	60
<b>Total</b>	75	56	131

VP: Verdadeiro-Negativo; FN: Falso-negativo; FP: Falso-Positivo; VN: Verdadeiro Negativo.

Fonte: Elaborado pelo autor

Não houve diferença estatística para nenhum dos parâmetros avaliados entre os grupos classificados como falso-negativo e verdadeiro-positivo para o POC-CCA, com exceção da densidade – ( $p < 0,0001$ ; Figura 15). Foi observado que 71.43% ( $n = 20$ ) dos indivíduos do grupo falso-negativo apresentaram densidade 1,030, o valor mais elevado das tiras, enquanto 76.60% ( $n = 37$ ) dos indivíduos do grupo verdadeiro-negativo apresentaram densidades menores que 1,030. Quanto ao pH, 89,39% ( $n = 117$ ) apresentaram pH urinário ácido, variando entre (5,0 e 7,5).

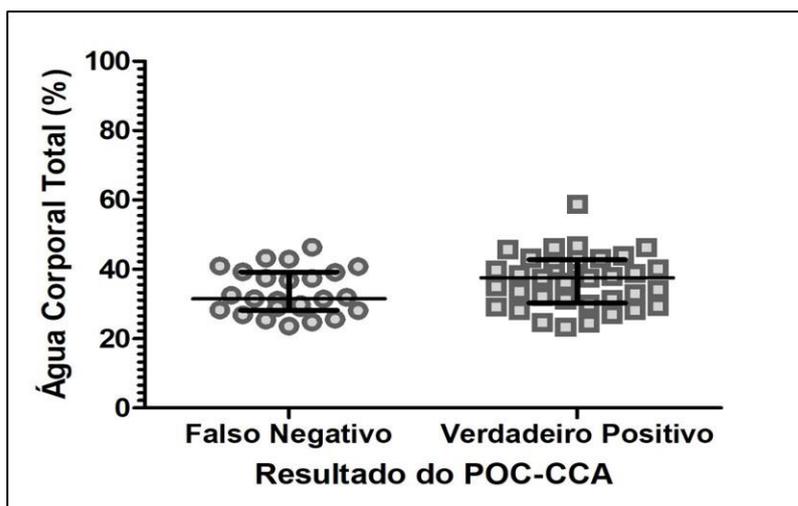


**Figura 16** - Representação gráfica da densidade da urina entre os grupos entre os grupos classificados de acordo com o resultado do POC-CCA.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

Como na fita de urina, o parâmetro da densidade é relacionado com a hidratação do indivíduo (TANAGHO; MCANINCH, 2007; MUNDT; SHANAHAN, 2012; LEITE et al., 2019), foi avaliada a relação da proporção de água corporal total dos indivíduos classificados como falso-negativos e verdadeiros-positivos. Estes dados complementares foram coletados em campo, por meio de um equipamento conhecido como bioimpedância, uma das ferramentas utilizadas para a avaliação nutricional dos indivíduos participantes do projeto principal, do qual esse estudo é derivado.

Para esta avaliação específica foram incluídos todos os 61 indivíduos (25 falso-negativos e 46 verdadeiro-positivos) que realizaram o exame da bioimpedância e tinham resultados do Kato-Katz e POC-CCA. Embora não tenha sido observada uma diferença significativa ( $p = 0,2910$ ) entre a proporção de água corporal total dos falso-negativos e verdadeiro-positivos, o primeiro grupo apresentou uma proporção de água corporal menor que o segundo grupo com média de 33,34% (média  $\pm$  DP 6,578) e 36,75% (média  $\pm$  DP 7,762) respectivamente, indicando uma possível relação entre densidade urinária alta e redução de água corporal conforme demonstrado na Figura 16.



**Figura 17** - Representação gráfica da Proporção de Água corporal total entre os grupos classificados de acordo com o resultado do POC-CCA. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, pode-se observar que indivíduos Falso-Negativos tendem a possuir um menor percentual de água corporal total.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

#### 4.3.2 Análises Complementares

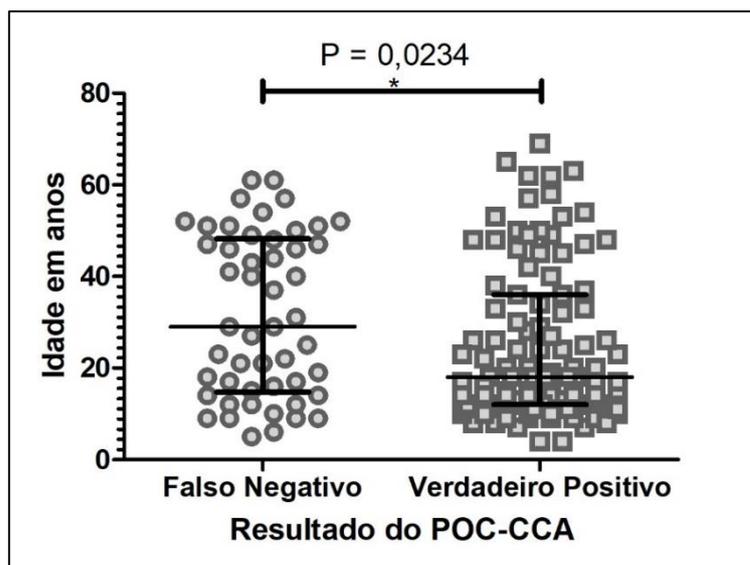
De modo a obtermos mais informações acerca do desempenho do POC-CCA neste estudo, nós avaliamos outras variáveis que possam justificar a ocorrência de resultados Falso Negativos no POC-CCA. Nestas análises foram avaliadas a idade, carga parasitária, sexo, infecção por *A. lumbricoides* e/ou *T. trichiura* em 157 indivíduos dos grupos Falso-negativos e Verdadeiros-Positivos com o resultado do POC-CCA no D0, a distribuição do número de indivíduos por grupo pode ser vista na tabela abaixo (Tabela 9).

**Tabela 9** - Distribuição dos 157 indivíduos que participaram das análises complementares, relacionados aos grupos Falso-negativos e Verdadeiros-Positivos do D0

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	107	52	159
Negativo	50	64	114
Total	157	116	273

**Fonte:** Elaborado pelo autor

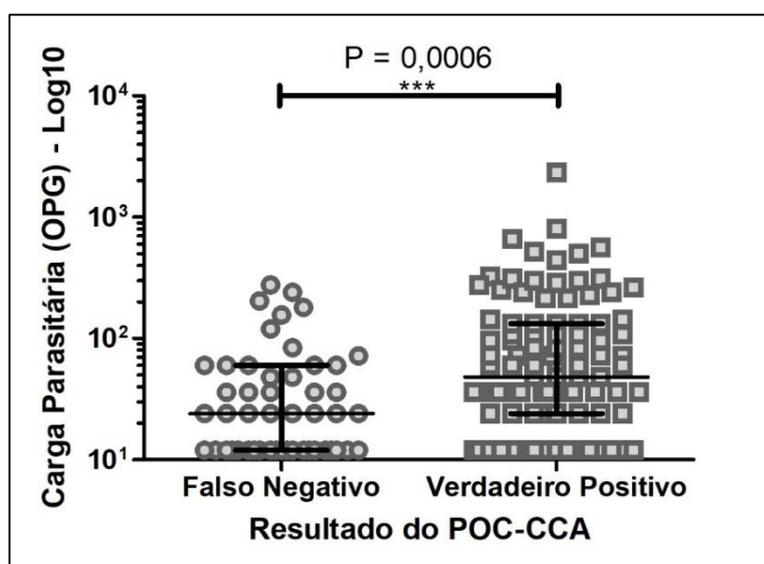
Em relação a idade foi observado que os indivíduos verdadeiro-positivos são mais jovens que os falso-negativos ( $p = 0,0234$ ). As medianas das idades foram de 18 (12 – 36) e 29 (15 – 48) anos, respectivamente. Porém, este resultado pode estar relacionado, à carga parasitária. Pois como já mostrado, indivíduos mais velhos tendem a apresentar uma carga parasitária menor, e esta tende a gerar resultados falso-negativos no POC-CCA, como demonstrado na figura abaixo (Figura 17).



**Figura 18** - Distribuição das idades dos indivíduos entre os grupos classificados de acordo com o resultado do POC-CCA.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

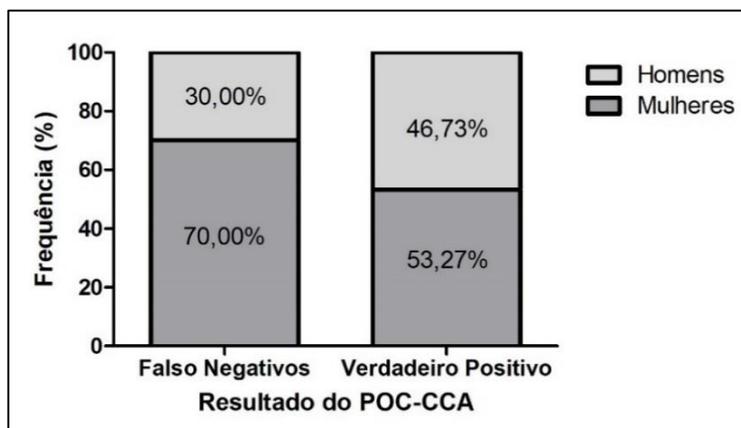
Em relação a carga parasitária, foi observado que os indivíduos falso-negativos apresentaram valores mais baixos do que os indivíduos verdadeiro-positivos ( $p = 0,0006$ ). Porém, este resultado já era esperado por nosso grupo, uma vez que na própria bula do POC-CCA, os fabricantes admitem a redução da sensibilidade em indivíduos com carga parasitária abaixo de 400 OPG.



**Figura 19** - Distribuição da carga parasitária dos indivíduos infectados pelo *S. mansoni* de acordo com a classificação do POC-CCA.

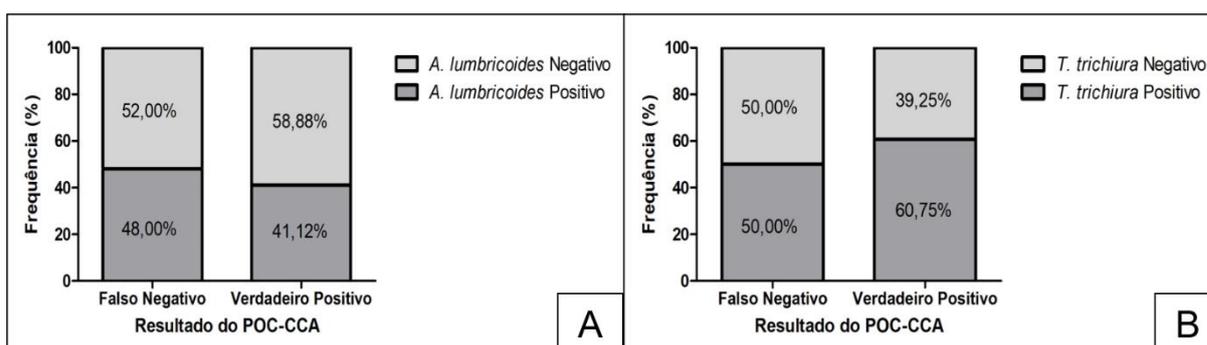
**Fonte:** Elaborado pelo autor

Em relação ao sexo e a presença de outros helmintos, não foram observadas diferença estatisticamente significativa entre o grupo Falso-Negativo e Verdadeiro-Positivo (Figuras 19 e 20).



**Figura 20:** Distribuição dos homens e mulheres entre os grupos classificados de acordo com o POC-CCA.

**Fonte:** Elaborado pelo autor



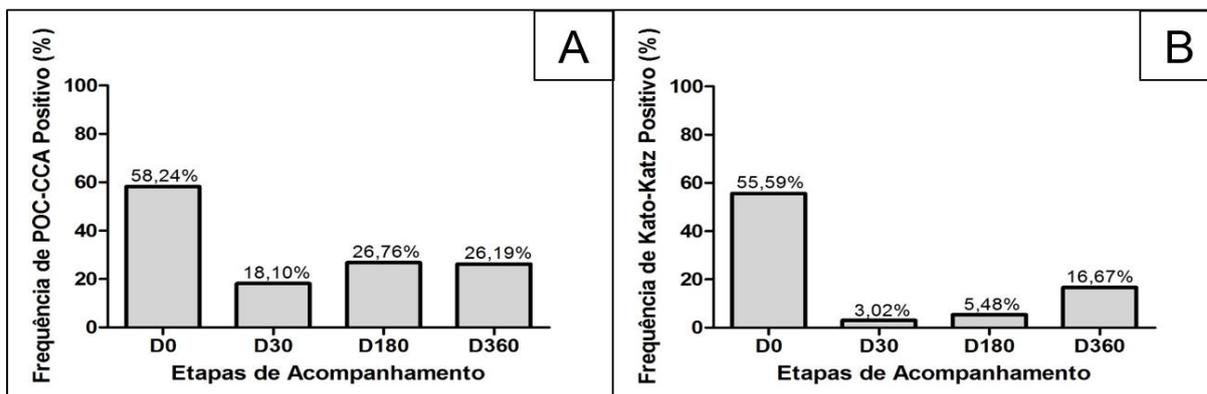
**Figura 21:** Distribuição dos indivíduos infectados pelo *A. lumbricoides* (A) e *T. trichiura* (B) entre os grupos classificados de acordo com o resultado do POC-CCA.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

#### 4.3.3 Avaliação Pós-tratamento

Para as avaliações pós-tratamento do POC-CCA, foram incluídos todos os indivíduos que apresentaram resultados para o POC-CCA no D30 (n = 210), D180 (n = 71) e D360 (n = 42).

No Controle de cura 30 dias após o tratamento (D30) das 210 amostras de urina testadas pelo método do POC-CCA, 18,10% (n = 38) foram positivas para o CCA. No D180, das 71 amostras avaliadas 26,76% (n = 19) foram positivas para o CCA. Já no D360 das 42 amostras recebidas, 26,19% (n = 11) foram positivas para o CCA. (Figura 21).



**Figura 22** - Frequência dos resultados positivos para o Antígeno Catódico Circulante (CCA) nas amostras de urina pelo método do POC-CCA (A) e para ovos de *S. mansoni* nas amostras de fezes pelo método Kato-Katz (B), de acordo com as etapas de acompanhamento.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

Em relação ao desempenho do POC-CCA durante as avaliações pós-tratamento, foram encontrados resultados falso-positivos em todos os pontos, exceto no D360.

Dos 210 indivíduos incluídos no D30, 1,43% ( $n = 3$ ) foram considerados falso-negativos; 17,14% ( $n = 36$ ) falso-positivos; 80,95% ( $n = 170$ ) verdadeiro-negativos e 0,48% ( $n = 1$ ) verdadeiro-positivo. No D180, 71 indivíduos foram incluídos e destes 2,82% ( $n = 2$ ) foram considerados falso-negativos; 25,35% ( $n = 18$ ) falso-positivos; 70,42% ( $n = 50$ ) verdadeiro-negativos e 1,41% ( $n = 1$ ) verdadeiro-positivo. Por fim, no D360, não houve resultados considerados como falso-negativos, contudo, 16,67% ( $n = 7$ ); 73,81% ( $n = 31$ ) e 9,52% ( $n = 4$ ) foram considerados como falso-positivos, verdadeiros-negativos e verdadeiro-positivos, respectivamente (Tabelas 10 – 12).

A Tabela 10 apresenta a análise de 210 indivíduos em um cenário considerando todos os positivos e negativos para o Antígeno Catódico Circulante (CCA) incluídos no D30. Os resultados são descritos a seguir: Sensibilidade: 25,00% (IC 95%: 0,13% – 77,80%); Especificidade: 82,52% (IC 95%: 82,10% – 83,5%); Valor Preditivo Positivo: 2,70% (IC 95%: 0,1% – 8,4%); Valor Preditivo Negativo: 98,27% (IC 95%: 97,70% – 99,50%); Acurácia: 81,43% (IC 95%: 80,50% – 83,40%); Razão de Verossimilhança Positiva: 1,43 (IC 95%: 0,07 – 4,73); Razão de Verossimilhança Negativa: 0,91 (IC 95%: 0,27 – 1,2); *Odds Ratio* Diagnóstica 1,57 (IC 95%: 0,06 – 17,76).

**Tabela 10** - Classificação dos indivíduos relacionada ao desempenho do POC-CCA de acordo com o resultado do Kato-Katz no D30

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	1	36	37
Negativo	3	170	173
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>206</b>	<b>210</b>

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 11 apresenta a análise de 70 indivíduos em um cenário considerando todos os positivos e negativos para o Antígeno Catódico Circulante (CCA) incluídos no D180. Os resultados são descritos a seguir: Sensibilidade: 33,33% (IC 95%: 0,18% – 87,20%); Especificidade: 73,13% (IC 95%: 71,70% – 75,50%); Valor Preditivo Positivo: 5,26% (IC 95%: 0,3% – 13,80%); Valor Preditivo Negativo: 96,08% (IC 95%: 94,20% – 99,20%) Acurácia: 71,43% (IC 95%: 68,70% – 76,00%); Razão de Verossimilhança Positiva: 1,24 (IC 95%: 0,06 – 3,57%); Razão de Verossimilhança Negativa: 0,91 (IC 95%: 0,17 – 1,37); *Odds Ratio* Diagnóstica 1,36 (IC 95%: 0,5 – 21,14).

**Tabela 11** - Classificação dos indivíduos relacionada ao desempenho do POC-CCA de acordo com o resultado do Kato-Katz no D180

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	1	18	19
Negativo	2	49	51
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>67</b>	<b>70</b>

A Tabela 12 apresenta a análise de 41 indivíduos em um cenário considerando todos os positivos e negativos para o Antígeno Catódico Circulante (CCA) incluídos no D360. Os resultados são descritos a seguir: Sensibilidade: 100,00% (IC 95%: 42,20% – 100,00%); Especificidade: 81,08% (IC 95% 74,80% – 81,10%); Valor Preditivo Positivo: 36,36% (IC 95%: 15,30% – 65,20%); Valor Preditivo Negativo: 100,00% (IC 95%: 92,30% – 100,00%); Acurácia: 82,93% (IC 95%: 71,60% – 82,90%); Razão de Verossimilhança Positiva: 5,29 (IC 95%: 1,68 – 5,29); Razão de Verossimilhança Negativa: 0,00 (IC 95%: 0,00 – 0,77); *Odds Ratio* Diagnóstica: 70,93 (IC 95%: 2,17 – 4.341,49).

**Tabela 12** - Classificação dos indivíduos relacionada ao desempenho do POC-CCA de acordo com o resultado do Kato-Katz no D360

POC-CCA	Kato-Katz		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	4	7	11
Negativo	0	30	30
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>37</b>	<b>41</b>

Fonte: Elaborado pelo autor

O resumo destas análises pode ser observado na Tabela 13.

**Tabela 13** - Desempenho do POC-CCA em relação durante as etapas pós-tratamento (D30, D180 e D360)

	<b>D30 (n=210)</b>	<b>D180 (n=70)</b>	<b>D360 (n=41)</b>
<b>Sensibilidade (IC 95%)</b>	25,0% (0,1% – 77,8%)	33,3% (0,2% – 87,2%)	100% (42,2% – 100%);
<b>Especificidade (IC 95%)</b>	82,5% (82,1% – 83,5%)	73,1% (71,7% – 75,5%)	81,1% (74,8% – 81,1%);
<b>Valor Preditivo Positivo (IC 95%)</b>	2,7% (0,1% – 8,4%)	5,3% (0,3% – 13,8%)	36,4% (15,3% – 65,2%);
<b>Valor Preditivo Negativo (IC 95%)</b>	98,3% (97,7% – 99,5%)	96,1% (94,2% – 99,2%)	100% (92,3% – 100%)
<b>Acurácia (IC 95%)</b>	81,4% (80,5% – 83,4%)	71,4% (68,7% – 76,0%)	82,9% (71,6% – 82,9%);
<b>Razão de Verossimilhança Positiva (IC 95%)</b>	1,43 (0,07 – 4,73)	1,24 (0,06 – 3,57%)	5,29 (1,68 – 5,29);
<b>Razão de Verossimilhança Negativa (IC 95%)</b>	0,91 (0,27 – 1,2)	0,91 (0,17 – 1,37)	0,00 (0,00 – 0,77);
<b>Odds Ratio Diagnóstica (IC 95%)</b>	1,57 (0,06 – 17,76)	1,36 (0,5 – 21,14)	70,93 (2,17 – 4.341,49).

Fonte: Elaborado pelo autor

O coeficiente de concordância *Kappa* de Cohen foi utilizado para avaliar o nível de concordância entre os métodos Kato-Katz e POC-CCA em todas as etapas de acompanhamento (D0, D30, D180 e D360). Para esta avaliação o número de indivíduos incluídos em cada etapa foi o mesmo da avaliação anterior (conforme descrito nas Tabelas 10 – 12). Após a análise, foi observado que as melhores concordâncias ocorreram no D0 e D360 (Razoável e Moderada, respectivamente) enquanto que no D30 e D180 fora observada uma concordância fraca entre os dois métodos (Tabela 14).

**Tabela 14** - Taxa de Concordância entre o Kato-Katz e o POC-CCA durante as etapas pós-tratamento (D30, D180 e D360)

<b>Etapa</b>	<b><i>Kappa</i></b>	<b>Erro Padrão de <i>Kappa</i></b>	<b>Intervalo de Confiança (95%)</b>	<b>Classificação</b>
<b>D0</b>	0,234	0,059	0,108 – 0,353	Concordância Razoável
<b>D30</b>	0,015	0,044	-0,033 – 0,122	Concordância Fraca
<b>D180</b>	0,018	0,079	-0,075 – 0,177	Concordância Fraca
<b>D360</b>	0,455	0,157	0,096 – 0,455	Concordância Moderada

Fonte: Elaborado pelo autor

## 5 DISCUSSÃO

O método de Kato-Katz é utilizado para identificação de casos ativos de infecção por *S. mansoni* e outros helmintos, que consiste na confecção de lâminas a partir de amostra de fezes (KATZ; CHAVES; PELLEGRINO, 1972). Apesar de ser o método recomendado no Brasil, pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2014) e no mundo (WHO, 2020) para a vigilância epidemiológica da infecção por *S. mansoni*, estudos questionam sua sensibilidade em áreas com infecções com baixa carga parasitária, sugerindo a possibilidade do uso de testes diagnósticos cuja sensibilidade seja maior (SIQUEIRA et al., 2016; CLEMENTS et al., 2017; FERREIRA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018).

Alguns estudos demonstraram que a sensibilidade do Kato-Katz depende do número de lâminas confeccionadas a partir de uma ou mais amostras coletadas em dias diferentes (BERHE et al., 2004; LAMBERTON et al., 2014; SIQUEIRA et al., 2016; FERREIRA et al., 2017). Este fato indica que a variação do Kato-Katz utilizada para estudos de vigilância no Brasil (duas lâminas a partir de uma única amostra de fezes) apresenta baixa sensibilidade, deixando de identificar indivíduos positivos para estas helmintíases.

Por exemplo, um estudo realizado no vilarejo de Cheretee, na Etiópia, utilizou uma, três e cinco lâminas de Kato-Katz provenientes de uma única amostra de fezes, e encontrou as prevalências de 31,3%; 45,7% e 52,1%, respectivamente. Os resultados apontam para uma maior capacidade diagnóstica quando se coleta pelo menos três amostras de fezes em dias alternados, a maioria dos indivíduos não detectados pelas outras variações do Kato-Katz eram portadores de carga parasitária baixa – 1-99 OPG (BERHE et al., 2004).

Outro estudo, realizado no vilarejo de Brejo do Amparo, Minas Gerais, Brasil, obteve resultados similares, no qual a sensibilidade e a detecção de indivíduos infectados por *S. mansoni* pelo Kato-Katz eram diretamente proporcionais ao número de lâminas confeccionadas e ao número de amostras utilizadas. A prevalência variou entre 20,4% (uma lâmina de uma amostra) até 29,9% (quatorze lâminas de uma única amostra), e quando confeccionadas duas lâminas de três amostras coletadas em dias alternados, a prevalência saltou para 38,3%, indicando que a possibilidade de detecção de indivíduos positivos, é maior quando se utiliza mais de uma amostra de fezes (OLIVEIRA et al., 2018).

Neste sentido, outros testes diagnósticos para esquistossomose são desenvolvidos e testados em todo o mundo. Dentre estes, podemos destacar métodos sorológicos, com pesquisa de antígeno ou anticorpos em soro, métodos parasitológicos com maior sensibilidade diagnóstica, como o Helmintex, métodos moleculares como a PCR, além de métodos de

imunocromatografia em urina, chamados também de testes rápidos, ou *Point of Care*. (DEELDER et al., 1976; BRASIL, 2014; SIQUEIRA et al., 2016; CLEMENTS et al., 2017; FAVERO et al., 2017; FERREIRA et al., 2017; LINDHOLZ et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; MAMBELLI et al., 2020)

Os principais antígenos utilizados atualmente no diagnóstico da esquistossomose são o Antígeno Catódico Circulante (CCA) e o Antígeno Anódico Circulante (CAA). O CCA é um polissacarídeo de baixo peso molecular positivamente carregado a um pH de 8,2, enquanto o CAA é um polissacarídeo de alto peso molecular negativamente carregado, são polissacarídeos a um pH de 8,2. Ambos podem ser encontrados tanto no soro, quanto na urina de indivíduos infectados, e são utilizados há muito tempo para a identificação de indivíduos infectados pelo *S. mansoni*. Atualmente o CCA é utilizado em testes rápidos em urina para a identificação de casos positivos para a infecção pelo *S. mansoni*, por meio de testes do tipo *Point of Care* (POC) (DEELDER et al., 1976; VAN LIESHOUT et al., 1995; BRASIL, 2021).

O POC-CCA possui a vantagem de apresentar o resultado em 20 minutos, e utilizar pouca amostra (duas a três gotas de urina). Além disso, diversos estudos demonstram que este método apresenta maior sensibilidade diagnóstica para a esquistossomose em áreas de baixa prevalência, revelando uma distribuição espacial dos indivíduos acometidos mais próxima à realidade (LAMBERTON et al., 2014; SIQUEIRA et al., 2016; CLEMENTS et al., 2017; FERREIRA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; PRADA et al., 2018).

O estudo conduzido em Brejo do Amparo utilizando o POC-CCA demonstrou uma prevalência de 47,4% para a esquistossomose, contra 38,3% da variação do Kato-Katz que apresentou a maior prevalência (duas lâminas por amostra coletadas em três dias diferentes). Entretanto, a sensibilidade do POC-CCA foi semelhante ao do Kato-Katz, sendo 64,9% e 66,7%, respectivamente (OLIVEIRA et al., 2018).

Um estudo realizado em Mwanza, na Tanzânia, utilizou seis lâminas de Kato-Katz, de três amostras coletadas em dias alternados (duas lâminas por amostra) obtendo uma prevalência de 42,6% contra 75,0% obtido de três amostras de urina com o POC-CCA (CASACUBERTA et al., 2016).

No presente estudo, o POC-CCA também apresentou uma prevalência ligeiramente maior para a detecção de infecção pelo *S. mansoni* em comparação ao Kato-Katz (58,24% e 55,59% respectivamente), em concordância com os demais estudos citados anteriormente.

Em um estudo de corte transversal realizado na Suíça em imigrantes originados da Eritreia, utilizando o Kato-Katz e sedimentação espontânea como padrão ouro, o POC-CCA apresentou uma sensibilidade de 90% (NEUMAYR et al., 2019). Em outro estudo, realizado na

Tanzânia, foram coletadas três amostras de urina para o POC-CCA e três amostras de fezes (das quais foram confeccionadas duas lâminas de Kato-Katz por amostra), o POC-CCA, apresentou sensibilidade de 94,7% demonstrando que três testes POC-CCA feito em dias seguidos apresentam uma sensibilidade maior do que duas lâminas de três amostras de Kato-Katz (CASACUBERTA et al., 2016).

No Brasil, estudos realizados nas cidades de Candeal-SE e Maruim-SE obtiveram com o POC-CCA a sensibilidade de 85,45% e 85,48%, respectivamente. O primeiro estudo (realizado em Candeal), no entanto, utilizou análise de classe latente para a avaliação dessa sensibilidade (LINDHOLZ et al., 2018; BEZERRA et al., 2021).

O POC-CCA também foi testado na cidade de Marau-RS, uma área indene para a esquistossomose. Para a avaliação foram utilizados o Kato-Katz (KATZ; CHAVES; PELLEGRINO, 1972) e o Helmintex (FAVERO et al., 2017). Como já esperado, por não ser uma área endêmica, o Kato-Katz e o Helmintex não identificaram ovos de *S. mansoni* nas amostras dos indivíduos recrutados para o estudo. Em contrapartida, o POC-CCA apresentou uma prevalência de 37,9%, sendo este resultado considerado pelos pesquisadores como falso-positivo, uma vez que nenhum dos indivíduos positivos para o POC-CCA viajaram para áreas endêmicas. Além disso, as mesmas amostras negativas, quando testadas para o CCA no momento da coleta, tornavam-se fortemente positivas após armazenadas a -20°C pelo período de um ano, o que mostra uma possível falta de reprodutibilidade do método (GRAEFF-TEIXEIRA et al., 2021).

Em nosso estudo, realizado em área endêmica para a esquistossomose, foi obtida uma sensibilidade de 68,15% para o POC-CCA no D0, porém quando avaliada a carga parasitária foi observada uma variação, chegando a 62,71%, 81,25% e 100,00% para as cargas parasitárias baixa (1-99 OPG), intermediária (100-399 OPG) e alta (>400 OPG), respectivamente, o que leva ao mesmo “problema” do Kato-Katz, a redução da sensibilidade em amostras de indivíduos com baixa carga parasitária.

Nós também observamos que indivíduos falso-negativos para o POC-CCA apresentaram amostras com densidade mais elevada, em comparação com os indivíduos verdadeiro-positivos. A densidade é um indicador da concentração da matéria dissolvida na urina, utilizada como índice de avaliação parcial da capacidade de concentração e diluição da urina pelos rins. Esta densidade varia ao longo do dia a depender da ingestão e das perdas de líquidos, estando, portanto, diretamente ligada a hidratação do indivíduo (MUNDT; SHANAHAN, 2012; LEITE et al., 2019).

É possível que a densidade da urina interfira no processo de cromatografia e no deslocamento das moléculas proteicas, uma vez que a concentração do analito em amostras de urina é influenciada pela capacidade renal ou hidratação do indivíduo (VAZ; TAKEI; BUENO, 2014).

Ao analisarmos os dados obtidos a partir da bioimpedância (para avaliação de água corporal total), não obtivemos uma diferença entre os grupos falso-positivos e verdadeiro-positivos, porém, pudemos observar que os indivíduos classificados como falso-negativos para o POC-CCA apresentam um percentual de água corporal total menor do que os verdadeiros-positivos.

Para contornar a baixa sensibilidade em cargas parasitárias baixas, Coelho e colaboradores (2016), propõem a liofilização da urina, de modo a concentrar o CCA. Em seu estudo, após a liofilização das amostras de urina, a prevalência de indivíduos infectados pelo *S. mansoni* aumentou de 2% para 32%, equiparando-se com as prevalências obtidas pelo Kato-Katz (duas lâminas de uma única amostra de fezes) e do Gradiente Salino, 30% (para ambos). A sensibilidade do POC-CCA também aumentou de 6% para 56% após a liofilização (COELHO et al., 2016).

Entretanto, procedimentos mais complexos como a liofilização do material biológico a ser utilizado (urina), acabam com o objetivo de avaliação *in loco*, rápida e fácil do POC-CCA, uma vez que esses procedimentos necessitam de pessoal treinado e de uma estrutura laboratorial mais complexa para ser executado.

Quanto aos demais parâmetros da urina avaliados em nosso estudo, a maioria dos participantes apresentaram-se dentro dos padrões de normalidade estipulado pelos fabricantes da tira reagente utilizada.

O POC-CCA, em nosso estudo, também demonstrou sofrer influência da idade dos participantes, no qual os verdadeiro-positivos para o POC-CCA apresentaram-se mais jovens que os falso-negativos, fato este, possivelmente relacionado com a carga parasitária, uma vez que esta é inversamente proporcional à idade. Ou seja, indivíduos mais velhos apresentam carga parasitária menor, e portanto, estão mais propensos a apresentarem resultados falso-negativos no POC-CCA (KABATEREINE et al., 1999; PINOT DE MOIRA et al., 2010).

Foram encontrados apenas alguns estudos que assim utilizam a fita de urina em conjunto com o POC-CCA. Um deles, publicado em 2019, utilizou as tiras apenas para confirmar a presença ou ausência de infecção urinária (nitrito) ou sangue na urina (hemoglobina) nas amostras de urina. O outro, publicado em 2021 e realizado com indivíduos negativos dos Países Baixos, mostra que o POC-CCA apresenta resultados falso-positivos em amostras de gestantes

e crianças que apresentem pH ácido (NEUMAYR et al., 2019; CASACUBERTA-PARTAL et al., 2021).

No presente estudo, não foi encontrada nenhuma relação entre o pH das amostras e o resultado do POC-CCA.

Ainda são necessários estudos mais aprofundados sobre o POC-CCA e como validá-lo para uso no Brasil. Nossos resultados mostraram que apesar de POC-CCA apresentar uma frequência de positividade ligeiramente mais elevada que o Kato-Katz (58,24% e 55,59%, respectivamente), não foi possível confirmar se indivíduos negativos para Kato-Katz e positivos para o POC-CCA estão realmente com esquistossomose, uma vez que faltou um teste que assumisse a posição de padrão-ouro. Além disso, ambos os testes apresentaram uma concordância classificada como razoável ( $\kappa=0,234$ ).

Também pudemos ver que a sensibilidade do POC-CCA varia de acordo com a carga parasitária, apresentando a mesma fragilidade que o Kato-Katz, sendo menos sensível em pessoas com carga parasitária mais baixa. A falta de um teste padrão-ouro afeta a avaliação de métodos qualitativos, quando se compara seu desempenho com um método quantitativo como o Kato-Katz, por este motivo, nós optamos apenas por avaliar o POC-CCA paralelamente ao Kato-Katz.

Observamos também que o POC-CCA apresentou um número considerável de resultados falso-negativos (18,32%), porém esse número salta para 37,29% quando consideramos apenas os indivíduos com carga parasitária baixa (1-99 OPG), e tem uma redução para 14,63% quando considerados apenas os indivíduos com carga parasitária intermediária. Nossos dados sugerem que esses resultados falso-negativos ocorram por conta da alta densidade de urina dos indivíduos deste grupo.

Quando analisamos o desempenho do POC-CCA de acordo com a carga parasitária, podemos observar que os maiores valores de sensibilidade se mostram nos indivíduos com carga parasitária intermediária e alta (81,25% e 100,00 respectivamente).

Apesar da elevada sensibilidade em pessoas com carga parasitaria alta, o uso do POC-CCA na população brasileira é inviável, uma vez que nas últimas décadas, devido principalmente as ações do Programa de Controle da Esquistossomose, houve uma redução no perfil da população infectada com o *S. mansoni*, principalmente no que diz respeito a carga parasitária, morbidade e mortalidade (KATZ, 2018).

Quando avaliamos o desempenho do POC-CCA por etapa de acompanhamento, a menor sensibilidade fica no D30 (25,00%), no qual o método apresentou 75,00% de resultados falso-negativos, impossibilitando seu uso como controle de cura. Neste cenário, apenas quatro

indivíduos apresentaram ovos nas fezes e tinham carga parasitária baixa (12, 12, 60 e 12 OPG), e densidade de urina abaixo de 1,030 (n=3).

Apesar de todos estes dados, é importante repetir a metodologia apresentada neste estudo em outras áreas (com baixa endemicidade e não endêmicas), além disso, a utilização de um padrão-ouro é de fundamental importância para uma avaliação mais precisa do método diagnóstico a ser testado, uma vez que a própria sensibilidade do Kato-Katz é questionada em pessoas com baixa carga parasitária, recém tratadas ou de áreas com baixa endemicidade. Por conta deste detalhe, nos limitamos apenas a trabalhar com os indivíduos que foram positivos para o Kato-Katz.

## 6 CONCLUSÃO

O POC-CCA, apesar de apresentar uma frequência de resultados positivos maior do que a trazida por duas lâminas de Kato-Katz de uma única amostra de fezes, apresenta uma quantidade importante de resultados falso-negativos, especialmente entre os indivíduos com baixa carga parasitária. Em relação à análise pré-tratamento, o POC-CCA apresentou fragilidades relacionadas à sensibilidade em amostras com baixa carga parasitária. Além disso, os indivíduos falso-negativo para o POC-CCA apresentaram amostras de urina com densidade mais elevada do que os indivíduos verdadeiro-positivos, fato esse que talvez possa ser resolvido recomendando a hidratação dos indivíduos pelo menos 24h antes da testagem, ou com o desenvolvimento de um tampão para diluir a amostra. Assim, a utilização em larga escala do POC-CCA, como inquérito populacional em populações de alta endemicidade do Brasil, não pode ser recomendada em seu formato atual. Adequações do kit ou mesmo do preparo do paciente poderiam então melhorar o desempenho do teste.

## REFERÊNCIAS

- ANASTASIOU, E. et al. Prehistoric schistosomiasis parasite found in the middle east. **Lancet Infect Dis**, v. 14, n. 7, p. 553-554, 2014.
- ARAUJO, M. I. A. S. et al. Impaired t helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. **The Journal of Infectious Diseases**, v., n., p., 2004.
- BAHIA. Esquistossomose | sesab Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/suvisa/vigilancia-epidemiologica/doencas-de-transmissao-vetorial/esquistossomose/#>>. Acesso em: Date Accessed
- BERHE, N. et al. Variations in helminth faecal egg counts in kato-katz thick smears and their implications in assessing infection status with schistosoma mansoni. **Acta Trop**, v. 92, n. 3, p. 205-212, 2004.
- BEZERRA, D. F. et al. Diagnostic comparison of stool exam and point-of-care circulating cathodic antigen (poc-cca) test for schistosomiasis mansoni diagnosis in a high endemicity area in northeastern brazil. **Parasitology**, v. 148, n. 4, p. 420-426, 2021.
- BRASIL. Consultas - agência nacional de vigilância sanitária Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351661601201542/?numeroRegistro=80954880012>>. Acesso em: Date Accessed
- \_\_\_\_\_. Esquistossomose: Causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/e/esquistossomose>>. Acesso em: Date Accessed
- \_\_\_\_\_. **Guia de vigilância em saúde**. 3ª Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p.
- \_\_\_\_\_. **Guia de vigilância em saúde**. 1ª ed. Atualizada Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 272 p.
- \_\_\_\_\_. **Vigilância da esquistossomose mansoni: Diretrizes técnicas**. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 144 p.
- \_\_\_\_\_. **Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica: Diretrizes técnicas: Programa de vigilância e controle da esquistossomose (pce)**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 178 p.
- CARDOSO, L. S. et al. Risk factors for asthma in a helminth endemic area in bahia, brazil. **J Parasitol Res**, v. 2012, n., p. 796820, 2012.
- CASACUBERTA-PARTAL, M. et al. Specificity of the point-of-care urine strip test for schistosoma circulating cathodic antigen (poc-cca) tested in non-endemic pregnant women and young children. v. 1, n. aop, p., 2021.
- CASACUBERTA, M. et al. Evaluation and optimization of the circulating cathodic antigen (poc-cca) cassette test for detecting schistosoma mansoni infection by using image analysis in

school children in mwanza region, tanzania. **Parasite Epidemiol Control**, v. 1, n. 2, p. 105-115, 2016.

CDC. Cdc - schistosomiasis Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/>>. Acesso em: Date Accessed

CLEMENTS, M. N. et al. Interpreting ambiguous 'trace' results in schistosoma mansoni cca tests: Estimating sensitivity and specificity of ambiguous results with no gold standard. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 12, p. e0006102, 2017.

COELHO, P. M. et al. 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, p. e0004778, 2016.

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

DEELDER, A. et al. Schistosoma mansoni: Demonstration of two circulating antigens in infected hamsters. **Exp Parasitol**, v. 40, n. 2, p. 189-197, 1976.

DI BELLA, S. et al. History of schistosomiasis (bilharziasis) in humans: From egyptian medical papyri to molecular biology on mummies. **Pathog Glob Health**, v. 112, n. 5, p. 268-273, 2018.

EICKEMBERG, M. et al. Bioelectric impedance analysis and its use for nutritional assessments. **Revista De Nutricao-Brazilian Journal of Nutrition**, v. 24, n. 6, p. 883-893, 2011.

FAVERO, V. et al. Optimization of the helmintex method for schistosomiasis diagnosis. **Exp Parasitol**, v. 177, n., p. 28-34, 2017.

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.

GRAEFF-TEIXEIRA, C. et al. Low specificity of point-of-care circulating cathodic antigen (poccca) diagnostic test in a non-endemic area for schistosomiasis mansoni in brazil. **Acta Trop**, v. 217, n., p. 105863, 2021.

GRANT, A. V. et al. High heritability but uncertain mode of inheritance for total serum ige level and schistosoma mansoni infection intensity in a schistosomiasis-endemic brazilian population. **J Infect Dis**, v. 198, n. 8, p. 1227-1236, 2008.

KABATEREINE, N. B. et al. Adult resistance to schistosomiasis mansoni: Age-dependence of reinfection remains constant in communities with diverse exposure patterns. **Parasitology**, v. 118 ( Pt 1), n., p. 101-105, 1999.

KATZ, N. **Inquerito nacional de prevalência da esquistossomose mansoni e geohemintoses**. Belo Horizonte: Fiocruz, 2018. 76 p.

KATZ, N.; CHAVES, A.; PELLEGRINO, J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 14, n. 6, p. 397-400, 1972.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis-part ii: Utilization in clinical practice. **Clin Nutr**, v. 23, n. 6, p. 1430-1453, 2004.

LAMBERTON, P. H. 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**, v. 8, n. 9, p. e3139, 2014.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. J. B. The measurement of observer agreement for categorical data. v., n., p. 159-174, 1977.

LEITE, S. B. et al. **Fluidos biológicos**. Porto Alegre SAGAH, 2019. 292 p.

LINDHOLZ, C. G. et al. Study of diagnostic accuracy of helmintex, kato-katz, and poc-cca methods for diagnosing intestinal schistosomiasis in candéal, a low intensity transmission area in northeastern brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 3, p. e0006274, 2018.

MAMBELLI, F. et al. Recombinant micro-exon gene 3 (meg-3) antigens from schistosoma mansoni failed to induce protection against infection but show potential for serological diagnosis. **Acta tropica**, v. 204, n., p. 105356, 2020.

MANSON, P. Report of a case of bilharzia from the west indies. **Br Med J**, v. 2, n. 2190, p. 1894-1895, 1902.

MCMANUS, D. P. et al. Schistosomiasis. **Nat Rev Dis Primers**, v. 4, n. 1, p. 13, 2018.

MUNDT, L. A.; SHANAHAN, K. **Exame de urina e de fluidos corporais de graff**. 2 Porto Alegre: Artmed, 2012. 351 p.

NEUMAYR, A. et al. Performance of the point-of-care circulating cathodic antigen (poc-cca) urine cassette test for follow-up after treatment of s. Mansoni infection in eritrean refugees. **Travel Med Infect Dis**, v. 28, n., p. 59-63, 2019.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia humana**. 11<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2004. 494 p.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia humana**. 13<sup>a</sup>.ed. São Paulo, 2016. 587 p.

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 Negl Trop Dis**, v. 12, n. 2, p. e0006232, 2018.

PARAENSE, W. L. Histórico do schistosoma mansoni. In: FIOCRUZ (ed.). **Schistosoma mansoni e esquistossomose: Uma visão multidisciplinar**. 1 Rio de Janeiro, 2008. cap. 1, p. 28-41

PINOT DE MOIRA, A. et al. Analysis of complex patterns of human exposure and immunity to schistosomiasis mansoni: The influence of age, sex, ethnicity and ige. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 9, p. e820, 2010.

PRADA, J. M. et al. Understanding the relationship between egg- and antigen-based diagnostics of schistosoma mansoni infection pre- and post-treatment in uganda. **Parasit Vectors**, v. 11, n. 1, p. 21, 2018.

REY, L. **Parasitologia : Parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos**. 4.ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN, 2008. 883 p.

SHANE, H. L. et al. Evaluation of urine cca assays for detection of schistosoma mansoni infection in western kenya. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 1, p. e951, 2011.

SILVA-FILHO, A. et al. Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea. **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: Projeto Diretrizes**, v., n., p., 2009.

SIQUEIRA, L. M. et al. Performance of poc-cca(r) in diagnosis of schistosomiasis mansoni in individuals with low parasite burden. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 3, p. 341-347, 2016.

TANAGHO, E. A.; MCANINCH, J. W. **Urologia geral de smith**. 16 Barueri: Manole, 2007. 848 p.

UN. **World economic situation and prospects 2020**. New York: United Nations, 2020. 214 p.

VAN LIESHOUT, L. et al. Immunodiagnosis of schistosomiasis mansoni in a low endemic area in surinam by determination of the circulating antigens caa and cca. **Acta Trop**, v. 59, n. 1, p. 19-29, 1995.

VAZ, A. J.; TAKEI, K.; BUENO, E. C. Imunoensaios: Fundamentos e aplicações. In: (ed.). **Imunoensaios: Fundamentos e aplicações**. 2014. cap., p. 372-372

WHO. Who|schistosomiasis Disponível em:

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>>. Acesso em: Date Accessed