

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Dinâmica da infecção e reinfecção por ancilostomídeos seguido ao tratamento anti-helmíntico em crianças residentes em seis comunidades dos municípios de Novo Oriente de Minas e Carai na região nordeste de Minas Gerais, Brasil

por

Vanderson Firmiano Valente

Belo Horizonte

Outubro/2013

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Dinâmica da infecção e reinfecção por ancilostomídeos seguido ao tratamento anti-helmíntico em crianças residentes em seis comunidades dos municípios de Novo Oriente de Minas e Carai na região nordeste de Minas Gerais, Brasil

por

Vanderson Firmiano Valente

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do Título de Mestre em Ciências na área de concentração de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientação: Dr. Rodrigo Correa de Oliveira

Belo Horizonte

Outubro/2013

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do CPqRR
Segemar Oliveira Magalhães CRB/6 1975

V154d Valente, Vanderson Firmiano.
2013

Dinâmica da infecção e reinfecção por ancilostomídeos seguido ao tratamento anti-helmíntico em crianças residentes em seis comunidades dos municípios de Novo Oriente de Minas e Carai na região nordeste de Minas Gerais, Brasil / Vanderson Firmiano Valente. – Belo Horizonte, 2013.

xv, 56 f.: il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f.: 65 - 71

Dissertação (Mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

1. Ancilostomíase/quimioterapia 2.
Ancylostoma/parasitologia 3. Criança I. Título. II. Oliveira,
Rodrigo Correa (Orientação).

CDD – 22. ed. – 616.965 4

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Dinâmica da infecção e reinfecção por ancilostomídeos seguido ao tratamento anti-helmíntico em crianças residentes em seis comunidades dos municípios de Novo Oriente de Minas e Carai na região nordeste de Minas Gerais, Brasil

por

Vanderson Firmiano Valente

Avaliada pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Dr. Rodrigo Correa de Oliveira (Presidente)

Dr. Paulo Marcos Coelho

Dr. Cristiano Lara Massara

Dissertação defendida e aprovada em: 09/10/2013

COLABORADORES:

Human Hookworm Vaccine Initiative - Centro de Pesquisas René Rachou - Belo Horizonte

Dr. David Diemert

Dr. Jeffrey Bethony

Renata Caldeira Diniz

Cássia Ronise Senra

Simone Pinto

Secretaria Municipal de Saúde de Novo Oriente de Minas, MG

Secretaria Municipal de Saúde de Carai, MG

SUPORTE FINANCEIRO

Albert B. Sabin Vaccine Institute

Human Hookworm Vaccine Initiative

1889 F Street, NW, Suite 200S Washington DC.

"Quando a terra se converte num altar, a vida se transforma numa reza..."

Mia Couto

Dedico este humilde trabalho às crianças dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a todas que vivem à margem do progresso. Que ele possa abrir uma fresta ao diálogo e reflexões que conduzam a ações possíveis. Que ele contribua para nortear as responsabilidades de cada ação na diminuição do sofrimento. Para que um dia assim como eu, elas tenham o direito a ter esperanças e fazer planos.

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente. Maestro da evolução? Não importa! Refúgio inspirador, proteção inalienável e fonte transbordante de coragem.

Aos meus pais, Alair e Terezinha pelos motivos de todos os dias. Minha irmã-cúmplice Priscilla por ser muito mais esperta do que eu. Minha avó pelo seu carinho tão doce.

Ao Dr. Rodrigo, pela abertura das portas e dos olhos para o quão bem se pode fazer ciência no Brasil. Por sua informalidade, sabedoria e paciência.

Ao Dr. David que tanto me enriqueceu ao promover minha imersão inicial ao mundo da pesquisa clínica. Agradeço a confiança em meu trabalho. Admiro sua disciplina.

A Human Hookworm Vaccine Initiative/ Albert B. Sabin Vaccine Institute e ao Centro de Pesquisas René Rachou - FIOCRUZ que possibilitaram a realização deste trabalho.

A Cássia, tão efetiva e afetivamente parceira nesses anos de trabalho de equipe.

A Renata por sua seriedade aprazível. Além da generosidade em compartilhar as ferramentas de sua experiência profissional, e por que não de vida, tão intensa.

A Simone por proporcionar tantas alegrias.

A Clari, uma flor. Agradeço imensamente a confiança.

A Niquita pelo combustível da vida preparado com mãos, pensamentos e sentimentos tão puros.

A Juliana pelas cabeças quebradas.

À Biblioteca do CPqRR em prover acesso gratuito local e remoto à informação técnico científica em saúde custeada com recursos públicos federais, integrante do rol de referências desta dissertação, também pela catalogação e normalização da mesma.

Aos nossos voluntários. Vidas às vezes tão marcadas pelo ciclo da miséria brasileira. Com quem me tornei melhor médico e pessoa humana..

Aos grandes amigos, por sua disponibilidade gratuita, amor e paciência.

Aos colegas Janaína, Frederico e Geraldo pelo companheirismo.

Aos colegas que se tornaram amigos na pós-graduação.

Aos demais membros do Laboratório de Imunologia Celular e Molecular que de uma maneira ou outra contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Cássio, por tudo que dividimos e por sua grande paciência.

SUMÁRIO

Lista de figuras	XI
Lista de tabelas	XI
Lista de Abreviaturas e símbolos	XIII
RESUMO	XIV
ABSTRACT	XV
1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Apresentação.....	17
1.2 Ciclo do parasita e infecção	18
1.3 Manifestações Clínicas	20
1.4 Rendimento escolar e queda da produtividade em adultos.....	22
1.5 Tratamento	23
1.6 A ancilostomíase em Minas Gerais	24
2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo Geral.....	29
2.2 Objetivos específicos	29
3 METODOLOGIA.....	30
3.1 Cálculo da amostra.....	32
3.2 Identificação da comunidade elegível.....	33
3.3 Desenho geral do estudo	35
3.4 Aplicação do termo de consentimento.....	36
3.5 Cadastramento	36
3.6 Procedimentos na primeira avaliação clínica (D000)	37
3.7 Tratamento das infecções nas visitas de acompanhamento	37
3.8 Coleta e processamento de espécimes clínicos.....	38
4 RESULTADOS	40
4.1 Parâmetros descritivos	42
4.2 A prevalência da infecção ao início do estudo (D000).....	43
4.3 Evolução da infecção nas visitas subsequentes	47
5 DISCUSSÃO.....	52
6 CONCLUSÃO.....	58

7 ANEXOS	60
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

Lista de figuras

Figura 1: Modelo esquemático do ciclo do parasita.....	19
Figura 2: Prevalência (linha contínua) e intensidade (linha pontilhada) para ancilostomídeos na área endêmica 2006.....	25
Figura 3: Comparação entre o número de tratamentos efetuados e de tratamentos esperados com albendazol entre crianças de seis comunidades dos municípios de Caraí e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, nos tempos D180, D360 e D540.....	49
Figura 4: Percentual dos tratamentos dentro e fora do protocolo realizados com albendazol entre as crianças atendidas em seis comunidades dos municípios de Caraí e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, nos tempos D180, D360 e D540.....	50
Figura 5: Evolução das prevalências dos principais helmintos encontrados em crianças de seis comunidades dos municípios de Caraí e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, num seguimento de 24 meses, entre os anos 2008 e 2012.....	51

Lista de tabelas

Tabela 1: Distribuição dos indivíduos nas seis comunidades trabalhadas dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008.....	42
Tabela 2: Distribuição dos participantes por sexo nas seis comunidades trabalhadas dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008	42
Tabela 3: Intensidade geral de infecção por ancilostomídeo entre os 500 indivíduos com amostras fecais válidas para o estudo em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008, no tempo D000.....	43
Tabela 4: Sexo e prevalência de infecção por ancilostomídeo no tempo D000 em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008.....	44
Tabela 5: Prevalência de ancilostomídeos e número de infectados em cada comunidade ao início do estudo.....	45
Tabela 6: Média de idade das 500 crianças infectadas por ancilostomídeo em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008, no tempo D000.....	46
Tabela 7: - Frequência e intensidade da infecção por ancilostomídeo em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, nas visitas de seguimento.....	47
Tabela 8: Intensidade de infecção por ancilostomídeo de crianças com informação em D000 e D720 nas seis comunidades trabalhadas nos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008-2012.....	48
Tabela 9: Intensidade de infecção por ancilostomídeos em 67 crianças em D000 e que permaneceram infectadas em D720.....	48
Tabela10: Percentagem de crianças parasitadas com carga alta por <i>Ascaris lumbricoides</i> e por ancilostomídeo dentre as tratadas com albendazol em seis comunidades dos municípios de Carai e novo Oriente de Minas, Minas Gerais, nos tempos D180, D360 e D540.....	50

Lista de Abreviaturas e símbolos

CPqRR - Centro de Pesquisas René Rachou

F - Sexo Feminino

LICM - Laboratório de Imunologia Celular e Molecular

M - Sexo Masculino

OMS - Organização Mundial de Saúde

opg - ovos por grama (de fezes)

PAC - Programa de aceleração do crescimento

PID - Numero de identidade pessoal - *Personal Identification*

RESUMO

A ancilostomíase é causada por parasitas nematoides das espécies *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. É uma das formas de infecção crônica mais comum em humanos com estimativa de 740 milhões de casos especialmente em áreas rurais pobres dos trópicos e subtropicais segundo a Organização Mundial de Saúde. As principais manifestações clínicas da doença resultam da perda crônica de sangue intestinal causada pela fixação dos vermes adultos à mucosa e submucosa dos intestinos. Quando a perda de sangue excede as reservas nutricionais, há deficiência de ferro e desenvolvimento de anemia, relacionada ao baixo rendimento escolar em crianças, apatia, adinamia e queda da produtividade em adultos. O enfoque atual para o tratamento da ancilostomíase e outras helmintoses transmitidas pelo solo consiste em administrações periódicas de anti-helmínticos da classe dos benzimidazólicos, tanto albendazol quanto mebendazol. Contudo, estudos têm demonstrado que a reinfeção ocorre rapidamente após o tratamento, o que na maioria das vezes resulta em administrações regulares de anti-helmínticos predispondo ao risco de aparecimento de resistência às drogas e manutenção de níveis endêmicos da doença. Diante disso, nosso objetivo nesse trabalho foi avaliar a evolução da intensidade de infecção pelo ancilostomídeo em crianças entre 1 a 10 anos de idade de seis comunidades em dois municípios na região nordeste de Minas Gerais, Brasil, após o tratamento com a droga mais comumente utilizada, o Albendazol, num período de dois anos, além da possibilidade de avaliar a velocidade com que a reinfeção ocorre. Nossos resultados mostraram que a intensidade da infecção pelo ancilostomídeo medida em ovos por grama de fezes foi reduzida pela administração do medicamento, com queda parcial na prevalência que se manteve estável durante o seguimento. Houve uma superutilização do albendazol além do esperado pelo protocolo em grande parte devido ao encontro de outros parasitas cujo tratamento também se baseia no uso dessa droga. A velocidade de reinfeção não pôde ser mensurada em virtude de limitações metodológicas do protocolo. Pudemos inferir com nossos resultados, a tendência encontrada na literatura de que isoladamente o tratamento farmacológico em massa interfere na intensidade das infecções, mas não controla os níveis de doença, conforme foi observado nos 24 meses de seguimento. São necessários novos estudos com melhor abordagem metodológica e tempo de seguimento para avaliar com mais precisão o efeito da terapia farmacológica sobre a velocidade em que a reinfeção se faz.

ABSTRACT

The hookworm infection is caused by parasitic nematode species *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus*. It forms one of the most common chronic infection in humans with an estimated 740 million cases especially in poor rural areas of the tropics and subtropics according to the World Health Organization the main clinical manifestations of the disease result from chronic intestinal blood loss caused by fixing adult worms from the intestinal mucosa and submucosa. When blood loss exceeds the nutritional reserves, appear iron deficiency and development of anemia, related to poor school performance in children, apathy, adynamia and decreased productivity in adults. The current approach for the treatment of helminthiasis hookworm and other soil-transmitted helminthiasis consists of periodic administration of anthelmintic class of benzimidazole, mebendazole so as albendazole. However, studies have shown that reinfection occurs rapidly after treatment, which in most cases results in regular administration of anthelmintic predisposing risk of the emergence of drug resistance and maintenance of the disease endemic levels. Therefore, our goal in this work was to evaluate the intensity of parasite infection in children aged 1-10 years from six communities in the municipalities of Novo Oriente de Minas e Carai in northeastern of Minas Gerais, Brazil, after treatment with the most commonly used drug, the Albendazole , a period of two years, plus the ability to assess the speed with which reinfection occurs. Our results showed that the intensity of hookworm infection measured in eggs per gram of feces was reduced by administration of the drug, with partial fall in prevalence that remained stable during follow-up. On the other hand, there was an overuse of albendazole, which according to the protocol should be dispensed for the treatment of heavy infections, largely due to the gathering of other parasites which treatment also based on the use of this drug. The rate of reinfection could not be measured due to methodological limitations of the protocol. We conclude our results with the tendency found in the literature of the pharmacological treatment in mass alone interfere with the intensity of the infection, but not controls the levels of disease, as was observed during the 24 month follow up. Further studies are needed to better methodological approach and follow-up time to more accurately assess the effect of drug therapy on the speed of reinfection.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação

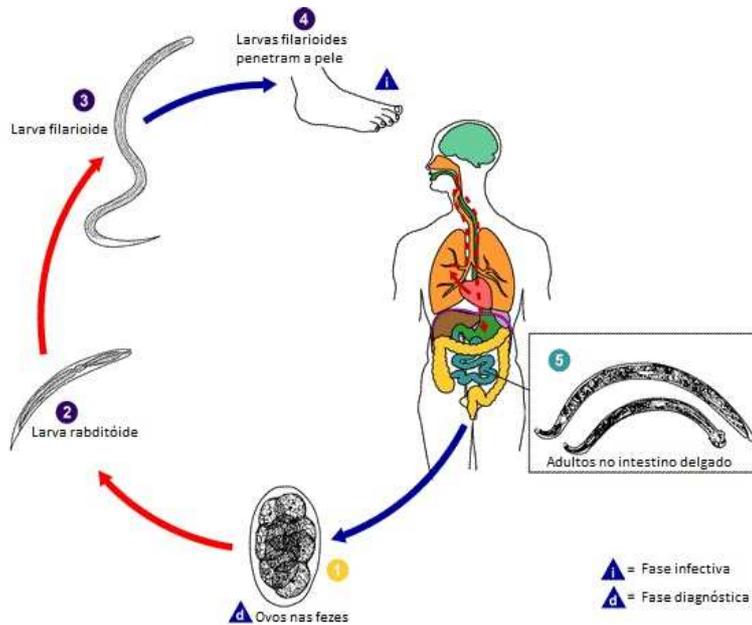
A ancilostomíase é uma infecção transmitida pelo contato com o solo contaminado, causada por parasitos nematoides das espécies *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. É uma das formas de infecção crônica mais comum em humanos com estimativa de 740 milhões de casos especialmente em áreas rurais pobres dos trópicos e subtropicais segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹. O maior número de casos de ancilostomíase ocorre na África subsaariana, Ásia e Américas¹. *Necator americanus* é a espécie mais comumente distribuída no mundo, incluindo as regiões do sul e sudoeste da China, sul da Índia, sudeste asiático, África subsaariana e Américas Central e do Sul, enquanto *Ancylostoma duodenale* tem distribuição geográfica mais restrita incluindo regiões de latitude mais boreal, de sul e oeste da China além da Índia, ocorrendo também no Egito, norte da Austrália e algumas localidades da América Latina como norte da Argentina, Paraguai, Peru, El Salvador e Honduras².

1.2 Ciclo do parasita e infecção

Ao serem eliminados nas fezes, em condições favoráveis do meio, os ovos de *N. americanus* e *A. duodenale* eclodem após 18 a 24 horas eliminando as lavas do primeiro estágio. Estas, chamadas de rabaditóides deslocam-se pela película líquida que envolve as partículas do solo, nutrindo-se aí de bactérias e material orgânico até se transformarem em larvas de segundo e terceiro estágio, ao fim de cinco a sete dias. As larvas de terceiro estágio são as únicas infectantes para o homem. Neste estágio, elas já não se alimentam, mas permanecem ativas na superfície do solo ou vegetais por semanas ou meses até que se esgotem suas reservas nutritivas. A penetração se faz principalmente pela pele das extremidades inferiores por meio do contato direto do hospedeiro com o meio ambiente.

Após a penetração elas chegam às vênulas subcutâneas e vasos linfáticos atingindo a circulação aferente do hospedeiro até atingirem os capilares pulmonares onde se alojam. Nesta fase atravessam a parede alveolar e entremeadas às secreções mucosas, sobem pela árvore brônquica, ganhando laringe e faringe onde são deglutidas chegando ao intestino delgado. No intestino ocorrem as últimas ecdises com crescimento das larvas para o estágio de vermes adultos tanto machos quanto fêmeas. É necessário intervalo de cinco a nove semanas entre a penetração cutânea das larvas e o desenvolvimento dos vermes adultos. As larvas de *A. duodenale* podem ser também infectantes por via oral³⁻⁵ (Figura 1).

Figura 1 - Modelo esquemático do ciclo do parasita



Adaptado de <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/hookworm.htm>⁶

Os ancilostomídeos em sua fase adulta podem viver por vários anos no intestino humano, sendo de um a três anos para *A. duodenale* e de três a dez anos para *N. americanus*. Este longo período de sobrevivência causa danos significativos na mucosa intestinal do hospedeiro, sendo um dos principais causadores das manifestações clínicas².

1.3 Manifestações Clínicas

Uma manifestação pruriginosa em qualquer parte do corpo, frequentemente envolvendo os pés, podendo evoluir a um exantema maculopapular com duração de até duas semanas. É a principal manifestação relacionada à penetração das larvas infectantes pela pele⁷.

Cerca de 10 dias após a penetração da larva, a sua presença nos pulmões pode cursar com um quadro de pneumonite semelhante à síndrome de Löeffler (associação de pneumonite e eosinofilia nos pulmões), porém de menor intensidade que na infecção por *Ascaris lumbricoides*, salvo nas infecções maciças, podendo demandar mais de um mês até que as larvas deixem completamente os pulmões e atinjam o trato gastrointestinal^{2 8}.

Sintomas gastrointestinais relacionados à presença do parasito no intestino tais como dor abdominal e vômitos costumam ocorrer de quatro a seis semanas após a exposição, precedendo o aparecimento de ovos nas fezes².

O processo fisiopatológico mais importante da infecção em humanos é a perda crônica de sangue intestinal causada pela fixação dos vermes adultos à mucosa e submucosa do intestino. Ela ocorre quando os vermes usam seu aparato bucal para aderir à parede intestinal contraindo seu esôfago quando então geram uma pressão negativa que suga um tampão de tecido em suas cápsulas bucais. Este processo leva ao rompimento de capilares e arteríolas não somente por efeito mecânico, mas também pela ação de enzimas hidrolíticas eliminadas pelo processo de alimentação do parasita. Para manter o fluxo de sangue, os vermes secretam anticoagulantes⁹ facilitando significativamente a sua alimentação e em consequência levando a uma maior perda sanguínea pelo indivíduo infectado. A ancilostomíase é, portanto, uma enfermidade que tem como principal consequência a anemia resultante da deficiência de ferro por ingestão contínua de sangue pelos parasitos.

Em virtude das reservas de ferro limítrofes, crianças, gestantes e puérperas são os principais grupos susceptíveis ao desenvolvimento de anemia causada pela infecção por ancilostomídeos. Entre crianças escolares e adultos residentes em regiões pobres, onde as reservas de ferro orgânicas se encontram costumeiramente diminuídas, é bem estabelecida a relação entre a infecção e os valores de hemoglobina¹⁰⁻¹².

Grávidas residentes em áreas endêmicas apresentam um quadro ainda mais grave, pois têm uma demanda fisiológica consideravelmente superior de ferro, o que lhes confere um risco

particular para o desenvolvimento de anemia, tornando-se um importante fator contribuinte para mortalidade materna, sobretudo no momento do parto e ainda estar relacionada ao baixo peso ao nascimento. O quadro clínico causado pela infecção contribui para o maior índice de mortalidade neonatal observadas em áreas endêmicas². Sabe-se que nesse grupo, a intensidade da infecção tem relação direta com a gravidade da anemia¹³.

1.4 Rendimento escolar e queda da produtividade em adultos

Durante o desenvolvimento infantil, a intensidade da infecção crônica, i.e. número de parasitas infectantes, adquire um caráter ascendente. Sabe-se que altos níveis de infecção associam-se a diminuição da função cognitiva e conseqüentemente do rendimento escolar, refletindo na vida adulta no que diz respeito ao déficit de aprendizado. Tal efeito pode ser atribuído à combinação de deficiência nas reservas de ferro e retardo do crescimento, o que é bastante evidenciado na literatura¹⁴. Vale ressaltar que não há evidência inequívoca de que o tratamento anti-helmíntico melhora o rendimento escolar, pois somente o tratamento não é capaz de corrigir os efeitos cumulativos da infecção crônica¹⁵. No entanto, estudo recente no Brasil mostra que o tratamento apresenta efeitos positivos na qualidade de vida, disposição para o trabalho e estudo¹⁶. Ensaio conduzido com crianças em idade escolar sugerem que o tratamento anti-helmíntico pode melhorar a função cognitiva daquelas com infecção parasitária grave ou acometidas por outras deficiências nutricionais associadas à infecção helmíntica¹⁷.

A ancilostomíase ocorre normalmente em ambientes agrícolas e há muito tempo já se refere na literatura algum efeito sobre a saúde dos trabalhadores, com referências encontradas da década de 50 na base do Pubmed às quais não conseguimos recuperar como parte da bibliografia desta dissertação. Além dos prejuízos à saúde acumulados desde a infância, a infecção pode afetar ainda a capacidade de trabalho aeróbio nos adultos que é significativamente diminuída pela deficiência de ferro¹⁸. É difícil, entretanto, estabelecer evidência direta entre a doença e a queda da produtividade pela ausência de estudos conduzidos especificamente para este fim, que possam gerar uma grandeza mensurável do incremento da atividade laboral somente com o tratamento anti-helmíntico². Tal dificuldade reside em estabelecer nexos causais de uma condição patológica de etiologia multifatorial, neste caso a anemia ferropriva que se relaciona a fatores determinantes de subdesenvolvimento principalmente a subnutrição¹⁹²⁰

1.5 Tratamento

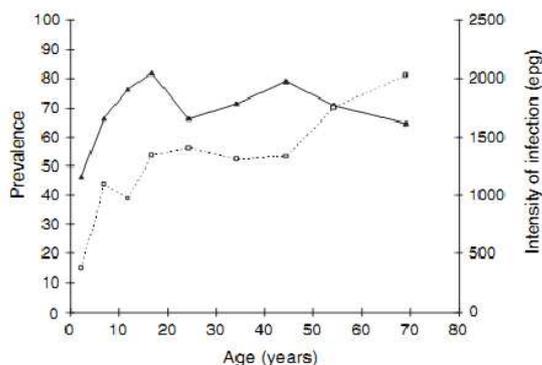
Para o tratamento da ancilostomíase estão atualmente disponíveis quatro medicamentos: levamisol, pamoato de pirantel, mebendazol e albendazol⁷²¹²², sendo os dois últimos pertencentes à classe dos benzimidazóis e mais utilizados em regiões onde ocorre a infecção²³²⁴. O uso dos benzimidazóis já foi contraindicado em grávidas, mas em 2002 a OMS concluiu que lactantes e grávidas são consideradas grupo de alto risco no que diz respeito às consequências causadas pela infecção e devem ser incluídas nas campanhas de tratamento²⁵.

1.6 A ancilostomíase em Minas Gerais

O estado de Minas Gerais é dividido em 13 macro regiões com ocorrência variada de infecção por ancilostomídeos. A região Nordeste, onde foi conduzido o estudo, apresenta geografia montanhosa e é caracterizada por um clima tropical com temperatura média de 24°C com longa estação chuvosa entre os meses de Novembro a Março. A média pluviométrica anual está entre 1300 e 2000 mm atingindo muitas vezes índices maiores que várias regiões do país. A maioria dos indivíduos da zona rural está envolvida com agricultura de subsistência incluindo o cultivo da mandioca, café e feijão. Criação de gado bovino é outra fonte importante de renda. As casas são predominantemente feitas de alvenaria ou de uma combinação de madeira e barro (pau-a-pique). Aproximadamente 50% das casas têm latrina e a população normalmente coleta água de fontes próximas. A maioria dos distritos rurais não possui rede de esgoto ou qualquer tipo de tratamento de água para uso pela população.

Baseados em dados de sensores remotos na macrorregião Nordeste de Minas as condições de vegetação, chuva e umidade são apropriadas para a manutenção do ciclo do parasito e consequentemente da transmissão da doença. Desde 2003 o Laboratório de Imunologia Celular e Molecular (LICM) do Centro de Pesquisas René Rachou (CPqRR) realiza estudos epidemiológicos nas microrregiões de Águas Formosas, especificamente ao redor da vila de Americaninha, município de Novo Oriente de Minas, região nordeste de Minas Gerais. Estes estudos indicaram que o principal ancilostomídeo humano presente na área é o *Necator americanus* com uma prevalência de 69,8%. A prevalência foi significativamente maior em homens do que em mulheres (74,9% vs 65,1% $p < 0,001$)²⁶. Ela aumenta marcadamente em crianças jovens atingindo o pico de infecção por volta dos 15 anos de idade quando então a prevalência tende a ser constante²⁷, conforme observado na Figura 2.

Figura 2 - Prevalência (linha contínua) e intensidade (linha pontilhada) para ancilostomídeos na área endêmica 2006.



Nota: Adaptado de Fleming FM; 2006.

A média geral da intensidade de infecção pelo ancilostomídeo foi de 1224 ovos por grama (opg) de fezes. A prevalência de carga parasitária alta pelo ancilostomídeo (> 3999 opg) foi de 9,3%. A intensidade média da infecção alcançou o menor nível quando a prevalência atinge um plateau, o que ocorre por volta dos 20 anos de idade, e aumenta novamente a partir dos 45 anos²⁶.

A força anual da infecção na área é estimada como 0,210 (210 casos/1000 pacientes/ano), que é similar a outras áreas de alta transmissão²⁶⁻²⁹. A epidemiologia da dinâmica de infecção na macrorregião nordeste de Minas Gerais é comparada a outras áreas como Papua Nova Guiné e África Subsaariana²⁸⁻³¹.

A alta prevalência nesta comunidade contrasta com dados de outras áreas do Brasil, como em estudo conduzido em dez municípios do Norte e Nordeste com prevalência geral de 12,2%³², em Salvador sendo encontrada prevalência < 1% em crianças que frequentavam creches³³ e maior ainda que os 47% encontrados em município de Pernambuco³⁴, assim como outras macrorregiões de Minas Gerais. No Oeste de Minas, por exemplo, uma estimativa baseada em escolas sugere que a prevalência de ancilostomídeos seja < 15%³⁵. A diferença na prevalência de ancilostomíase entre regiões do Brasil e de Minas Gerais, deve ser reflexo de condições favoráveis do ambiente e clima para transmissão, além de condições socioeconômicas e sanitárias inadequadas, como exemplo o nordeste do estado quando comparadas ao oeste de Minas Gerais.

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

O enfoque atual dos programas de controle da ancilostomíase e outras infecções helmínticas transmitidas pelo solo consiste em medicações periódicas com benzimidazóis em virtude da facilidade na administração em dose única e a não necessidade de pesar o paciente.

A razão de se concentrar o tratamento em larga escala nas escolas é sugerida desde 2001 pela OMS²⁵ e vem do princípio de que na faixa etária escolar ocorrem as maiores prevalências de infecção por outros parasitos intestinais como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e não intestinais como o *Schistosoma mansoni*⁵. Além disso, o ambiente escolar apresenta uma boa relação custo/benefício no que se refere à dispensação do antiparasitário. Albendazol pode ser administrado em dose única para todas as crianças resguardando suas características de peso e idade. Em comunidades com altas prevalências, médicos prescrevem o antiparasitário sem a necessidade de examinar todas as crianças. Com apoio dos sistemas de saúde locais, professores podem seguramente administrar os antihelmínticos²².

A efetividade do tratamento quimioterápico tem sido avaliada em vários estudos que convergem no sentido de que o índice de cura ou a redução da carga parasitária pode ser variável no que se refere aos ancilostomídeos considerando diferenças geográficas, de faixas etárias e até mesmo dependente da carga parasitária prévia ao tratamento, além de diferenças entre dose única ou doses repetidas³⁶.

Os benefícios diretos à saúde infantil do tratamento antiparasitário de escolares incluem aumento nos níveis de hemoglobina e ferro³⁷, crescimento físico³⁸, melhoria na cognição, desempenho educacional e absenteísmo escolar^{5 39}. Os benefícios podem inclusive atingir toda a comunidade na medida em que ocorre menor eliminação/diminuição significativa de larvas e ovos no ambiente e com isso menor possibilidade de transmissão pelo contato com o solo e/ou vegetação⁵, especialmente em se tratando de *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*³⁹. Esse efeito, no entanto, é menos óbvio para a ancilostomíase uma vez que em grande parte das vezes os prejuízos advindos da doença concentram-se na fase adulta, sobretudo em mulheres em idade reprodutiva, além das crianças em idade pré-escolar que são mais vulneráveis a efeitos da deficiência de ferro. Sendo assim, o tratamento baseado nas escolas pode perder importantes secções de população vulnerável aos efeitos da endemia⁵. Em contraste com o que se observa nas infecções por *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*, é incerto que o tratamento baseado em escolares reduz a transmissão de ancilostomíase.

Estudos prévios de quimioterapêutica baseados na classe farmacológica dos benzimidazóis já demonstravam que a reinfecção ocorre rapidamente entre 4 e 12 meses após o tratamento⁴⁰. O fato de os indivíduos se reinfectarem rapidamente pós-tratamento torna necessário tratamentos em intervalos regulares geralmente anuais. Um dos potenciais problemas que pode resultar essa prática é a redução da confiança no tratamento farmacológico com o passar do tempo. Outro problema, este ainda maior, é o potencial desenvolvimento de resistência à droga. Tal fato já foi observado em nematóides de bovinos e ovinos quando expostos a uma mesma classe de anti-helmínticos⁴¹. Portanto, deseja-se evitar a dependência baseada no uso somente dos benzimidazólicos realizado há mais de uma década. Isso denota a necessidade recorrente de desenvolvimento de novas abordagens contra a ancilostomíase, o que inclui o desenvolvimento de drogas e/ou vacinas²⁸.

Portanto, fica claro que o entendimento da dinâmica de infecção, reinfecção e tratamento de populações alvo ainda necessita de estudos mais aprofundados, no sentido de conhecermos melhor a complexidade desses fatores e o seu impacto real em crianças moradoras de áreas endêmicas.

2.1 Objetivo Geral

Determinar a intensidade de infecção pelo ancilostomídeo em crianças de seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, no nordeste do Estado de Minas Gerais, entre 1 e 10 anos de idade aos 6, 12, 18 e 24 meses seguintes ao tratamento com Albendazol.

2.2 Objetivos específicos

Determinar da velocidade de reinfeção pelo ancilostomídeo no período estudado após tratamento com Albendazol.

Avaliar se o tratamento repetido com Albendazol altera a velocidade de infecção em indivíduos com idade entre 1 e 10 anos.

3 METODOLOGIA

Para realização deste estudo, a abordagem das comunidades aconteceu em dois momentos distintos. Primeiramente foi realizada triagem das escolas de comunidades já inseridas nos estudos do nosso grupo e partindo da prevalência da infecção por ancilostomídeos entre os alunos, a comunidade do entorno pode ser incluída ou não. A partir da inclusão da comunidade, têm início os procedimentos específicos deste trabalho. Todo o processo será descrito a seguir.

3.1 Cálculo da amostra

O tamanho da amostra foi escolhido para estabelecer uma baixa amostragem de erro com intervalo de confiança de 95%, utilizando médias de ovos por grama de fezes ao início do seguimento, e a partir disso, projetando esse valor na comunidade 24 meses depois. Os cálculos foram feitos utilizando parâmetros (prevalência e carga parasitária) estimados de estudos em áreas vizinhas. Foi estabelecido então um valor mínimo de 500 crianças com perda esperada de até 20% de indivíduos.

3.2 Identificação da comunidade elegível

A partir do início dos estudos em 2003, possíveis áreas de alta prevalência na região foram identificadas baseadas na disposição ambiental definidas por estimativas de temperatura do solo e vegetação na macrorregião Nordeste de Minas Gerais.

A escolha das comunidades estudadas neste trabalho foi feita ainda, conforme a prevalência da ancilostomíase entre as crianças matriculadas nas escolas de cada comunidade, identificada em estudo anterior realizado pelo nosso grupo. Foi determinado o valor mínimo de 20% de prevalência para que a região do entorno da escola se tornasse elegível baseado no protocolo de quimioprofilaxia proposto pela OMS em 2006.

Em princípio foi gerada uma lista de escolas de ensino fundamental com pelo menos 15 estudantes nas áreas potenciais de alta prevalência fornecida pelas Secretarias de Educação locais. Em cada escola foram feitas reuniões com membros da comunidade para explicar o propósito do estudo, a metodologia e que a participação das crianças seria voluntária. Ressaltamos que termos de consentimento livre e esclarecido foram assinado pelos pais e lhes foi informado que todas as crianças estariam livres para deixar de participar do estudo a qualquer momento sem nenhum impacto no tratamento ou acompanhamento médico (termo em anexo).

Após a identificação dos estudantes frequentes da escola, todos foram posteriormente visitados pela equipe do LICM. As visitas foram feitas em todas as casas para obtenção do consentimento dos pais ou guardiões para a participação no estudo. As crianças cujos pais forneceram o consentimento escrito foram registradas com um número de identidade pessoal, PID em inglês. Um recipiente plástico identificado com nome, idade, sexo e PID foi fornecido aos pais/guardiões e estes orientados a recolher uma amostra de fezes da criança no frasco e devolvê-lo a escola no dia seguinte. A presença de ovos de helmintos foi identificada por técnicos do próprio LICM utilizando a técnica de sedimentação, ver seção. Fezes positivas para quaisquer helmintos foram analisadas posteriormente avaliadas pela técnica de Kato-Katz⁴² para identificar a intensidade de infecção (seção 3.8.1).

Naquelas escolas em que a prevalência para ancilostomídeos foi maior ou igual a 20%, todas as crianças da comunidade ao redor, com idade entre 1 e 10 anos, se tornaram candidatas a participar deste estudo. Nas escolas em que a prevalência foi menor que 20% para ancilostomídeo, a respectiva comunidade não foi considerada para participação. Os resultados

positivos de exame de fezes foram encaminhados ao Centro de Saúde de referência da comunidade que inclui a escola para o devido tratamento. Além disso, a comunidade foi referenciada a Fundação Nacional de Saúde para inclusão em programas para controle de helmintos em Minas Gerais.

Segundo os critérios de prevalência e tamanho de amostra, foram eleitas cinco comunidades nos municípios de Carai, MG, sendo estas Batatais, Maranhão, Pará, Peniche, Santa Cruz e uma comunidade do município de Novo Oriente de Minas, MG conhecida como Pedra Lanhada, ambos os municípios localizados na região nordeste do estado. Todas as comunidades carecem de serviço de tratamento de água além de rede de captação de esgoto. A comunidade de Maranhão que contou com a maioria dos participantes, apresenta-se como pequena área de aglomeração urbana e conta com pequena rede de comércio local. As demais comunidades são essencialmente rurais.

3.3 Desenho geral do estudo

Nas comunidades situadas no entorno das escolas eleitas, todas as crianças entre 1 e 10 anos identificadas como elegíveis foram convidadas a participar do estudo, com consentimento obtido dos pais/guardiões. Recipientes plásticos identificados foram distribuídos para coleta de amostra fecal e devolvida no dia seguinte. Da mesma forma que com os alunos da escola, a presença de helmintos foi identificada pela técnica de sedimentação e quando positiva, a intensidade medida pela técnica de Kato-Katz. Foi solicitado que cada criança fornecesse duas amostras de fezes em dias diferentes.

As crianças infectadas por , *A. lumbricoides* e *T. trichiura* e ancilostomídeos no início do estudo foram avaliadas por médico do LICM e tratadas com albendazol via oral. Para infecções por *S. mansoni* e *Taenia* spp. foi administrado praziquantel como detalhado na seção 3.6.

Os exames de fezes de seguimento foram realizados nos meses 6, 12, 18 e 24 seguintes ao primeiro tratamento. Da mesma forma, nas visitas subsequentes, foram coletadas novas amostras e realizados exames de sedimentoscopia para identificação de ovos de helmintos e a técnica quantitativa de Kato-Katz para quantificação de carga parasitária nos casos de sedimento com ovos. Crianças infectadas por ancilostomídeo, *A. lumbricoides* e *T. trichiura* foram novamente tratadas com albendazol caso a intensidade da infecção medida em opg configurasse uma infecção grave. Infecção por qualquer desses parasitos foi tratada na última visita do estudo (24 meses) independente da intensidade. Infecção por *S. mansoni* em qualquer momento do estudo foi tratada com praziquantel, conforme descrito na seção 3.7.

3.4 Aplicação do termo de consentimento

Foram realizadas reuniões com representantes comunitários antes do recrutamento individual, da mesma forma que na identificação das comunidades, com objetivo de explicar o propósito e a metodologia do estudo, que a participação era voluntária e que a retirada das crianças poderia ser feita a qualquer momento. Após o esclarecimento das atividades aos representantes, foi oferecido tempo hábil para que pudessem repassar as informações.

Todas as crianças de 1 a 10 anos do entorno das escolas eleitas foram convidadas a participar do estudo e da mesma forma foi fornecido o termo de consentimento livre e esclarecido a seus pais/guardiões. Este termo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisas René Rachou em 26 de janeiro de 2009.

Os pais/guardiões leram o formulário de consentimento ou foi-lhes explicado em caso de analfabetismo. Após esta etapa, algum membro da equipe do LICM aplicou um questionário de entendimento com perguntas fechadas falso/verdadeiro. Os pais/guardiões tiveram que responder corretamente todas as questões antes de seus filhos se tornarem elegíveis para o estudo. Cada resposta incorreta direcionava novo esclarecimento sobre assuntos específicos do termo, numa tentativa de esclarecer ao máximo os procedimentos do estudo (Anexo 2).

Somente após essa etapa os pais/guardiões puderam assinar o consentimento. Nos indivíduos analfabetos, foi recolhida impressão digital e uma testemunha independente assinou o formulário atestando que o pai/guardião entendeu o conteúdo do termo.

3.5 Cadastramento

Somente crianças de 1 a 10 anos das comunidades em que a escola foi eleita foram incluídas e então cadastradas no estudo.

3.6 Procedimentos na primeira avaliação clínica (D000)

Ao serem registradas no estudo, as crianças foram submetidas à primeira coleta de fezes e avaliação médica inicial (visita D000). Os participantes com infecções por *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilostomídeos foram tratados com dose única oral de albendazol (200 mg para menores de dois anos e 400 mg para maiores de 2 anos). Aqueles com infecção por *S. mansoni* ou *Taenia spp* foram tratados com uma única dose oral de praziquantel (40 a 60mg/kg) caso tivessem mais de 94 cm de altura. Os procedimentos utilizados neste estudo têm referência nas recomendações da OMS para tratamento de esquistossomose e geo-helmintoses²².

3.7 Tratamento das infecções nas visitas de acompanhamento

As crianças foram acompanhadas conforme o protocolo de pesquisa nos meses 6, 12, 18 e 24 após o tratamento inicial. A cada visita, duas amostras de fezes eram novamente coletadas em dias diferentes e todos os participantes eram submetidos a avaliação clínica. As crianças infectadas por ancilostomídeo, *A. lumbricoides* ou *T. trichiura* nos meses 6, 12 e 18 seguidos do tratamento inicial ou em qualquer outro período anterior a visita final aos 24 meses, foram tratados com uma dose de albendazol somente se a intensidade da infecção fosse maior ou igual a 4.000 opg para ancilostomídeos, 50.000 opg para *A. lumbricoides* e 10.000 opg para *T. trichiura*, o que configura uma infecção grave²² ou, em casos de infecção leve, de acordo com o julgamento clínico do médico do LICM.

Ao final do estudo, 24 meses após a visita inicial, todos os participantes infectados por qualquer dos três geo-helmintos foi tratado com albendazol. Para os infectados com *S. mansoni* foi administrado praziquantel nas doses já citadas.

A qualquer momento durante o estudo, participantes encontrados infectados com *S. mansoni* ou *Taenia spp* foram tratados com dose única de praziquantel (40 a 60 mg/kg). Em todas as visitas (inicial e de acompanhamento) os participantes foram avaliados clinicamente por médico do LICM.

3.8 Coleta e processamento de espécimes clínicos

3.8.1 Coleta e exames de fezes

Recipientes fechados com etiquetas contendo nome, idade, sexo, número do domicílio e PID foram distribuídos aos participantes ou seus pais/guardiões conforme descrito na pagina 32..

Sedimentação: Identifica a presença da infecção helmíntica pela visualização de ovos dos parasitas após processo simples de sedimentação das fezes.

Método Kato-Katz: Duas lâminas são preparadas dentro do período de 24 horas do recebimento das fezes no laboratório e são lidas no prazo de 90 minutos após a preparação da lâmina. As fezes são aplicadas em uma lâmina de vidro utilizando um aplicador calibrado. Coloca-se sobre as fezes uma lamínula de celofane que já tenha sido submersa em solução de verde malaquita/glicerol. A contagem de ovos é feita por microscopia com aumento de 10X e 40X e os resultados registrados com número de ovos por grama de fezes. Para quantificação dos ovos foi feita média aritmética da contagem das duas lâminas.

3.9 Coleta de dados

Os Formulários de Registro Clínico (CRFs) foram utilizados para o registro dos indivíduos inscritos no estudo. Documentos suplementares como registros de testes de laboratório, relatórios médicos e/ou hospitalares formam parte da documentação fonte do indivíduo participante.

Os dados foram tabulados em tabela do Excel, tendo como variáveis determinantes a idade, sexo e comunidade de residência e variável resposta a presença de ovos de parasitas nas fezes e sua quantificação em opg.

4 RESULTADOS

Inicialmente, a análise descritiva e exploratória dos dados baseou-se em medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão e variância). No caso de variáveis de natureza categórica, foram utilizadas as tabelas de distribuição de frequência.

Para avaliar a associação entre a prevalência de infecção e as variáveis de caracterização das crianças, foram utilizados o teste Qui-Quadrado (efeito de sexo e comunidade) e o teste t-Student para amostras independentes (efeito da idade).

O teste Qui-Quadrado também foi utilizado para avaliar a associação entre a prevalência de infecção e a indicadora de tratamento com Albendazol durante o experimento.

Para verificar a existência de diferença significativa na intensidade de infecção entre os tempos de acompanhamento foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon.

As análises estatísticas foram realizadas no *software* SPSS 13.0™. Em todas as análises, foi considerado o nível de significância igual a 0,05 (5%).

4.1 Parâmetros descritivos

Foram cadastradas no estudo 502 crianças de seis comunidades diferentes, conforme Tabela 1, distribuídas uniformemente entre os sexos (Tabela 2). A média de idade ao início do estudo foi de 6,33 anos (de 1 a 10,99 anos).

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos nas seis comunidades trabalhadas dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008.

		Frequência	Percentual	Média de idade
Validos	Batatais	81	16,1	6,17
	Maranhão	178	35,5	6,44
	Pará	105	20,9	6,01
	Peniche	37	7,4	5,65
	Pedra	69	13,7	5,84
	Lanhada	32	6,4	5,41
	Santa Cruz	32	6,4	5,41
	Total	502	100,0	6,10

Tabela 2 - Distribuição dos participantes por sexo nas seis comunidades trabalhadas dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008.

		Frequência	Percentual
Sexo	Feminino	245	48,8
	Masculino	257	51,2
	Total	502	100,0

4.2 A prevalência da infecção ao início do estudo (D000)

Os dados que indicam a prevalência da infecção em cada comunidade são fornecidos pela contagem de ovos pelo método de Kato-Katz em duas amostras de fezes colhidas em dias diferentes,. Foi feita média aritmética simples das duas amostras para obtenção de um valor único.

Foi observado que a contagem de ovos por grama de fezes durante o estudo não obedeceu a uma distribuição normal de seus valores. Sendo assim, a média simples dos valores na amostra não pôde ser tomada como medida representativa, pois há uma grande concentração dos valores próximo de zero. Preferiu-se então tomar a **mediana** como medida representativa da quantidade de ovos nas fezes das crianças residentes nas comunidades para a base de cálculo da intensidade de infecção.

Das 502 crianças cadastradas, duas não entregaram amostras de fezes na visita inicial. daquelas que entregaram, 162 crianças encontravam-se infectadas por ancilostomídeo. Todos os indivíduos infectados foram tratados como descrito anteriormente.

Considerando o valor representativo da intensidade de infecção, ou carga parasitária, entre os indivíduos infectados ao início do estudo obtiveram-se os achados descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Intensidade geral de infecção por ancilostomídeo entre os 500 indivíduos com amostras fecais válidas para o estudo em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008, no tempo D000.

INFECÇÃO EM D000	Média	N	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
NÃO INFECTADO	0,00	338	0,000	0,00	0	0
INFECTADO	1245,04	162	2262,073	465,00	3	17994
Total	403,39	500	1411,085	0,00	0	17994

As variáveis determinantes da prevalência de infecção ao início do estudo foram Sexo, comunidade e idade dos indivíduos participantes.

Não foi identificada associação estatisticamente significativa entre prevalência da infecção por ancilostomídeo e sexo (teste Qui-quadrado $p < 0,33$ - Tabela 4).

Tabela 4 - Sexo e prevalência de infecção por ancilostomídeo no tempo D000 em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008.

		PARTICIPANTES EM D000		Total	
		NÃO INFECTADO	INFECTADO		
SEXO DO INDIVÍDUO	Feminino	Valor absoluto	170	74	244
		Valor %	69,7%	30,3%	100,0%
	Masculino	Valor absoluto	168	88	256
		Valor %	65,6%	34,4%	100,0%
		Valor absoluto	338	162	500
Total		Valor %	67,6%	32,4%	100,0%

Associação estatisticamente significativa entre a comunidade de origem e a prevalência de infecção por ancilostomídeo dos participantes no início do estudo pôde ser observada. As comunidades de Batatais e Pedra Lanhada apresentaram maior prevalência de infectados. (Teste Qui-quadrado com $p=0,000$ IC 95% - Tabela 5).

Tabela 5 - Prevalência de ancilostomídeos e número de infectados em cada comunidade ao início do estudo.

		PARTICIPANTES EM D000			
		NAO INFECTADO	INFECTADO	Total	
COMUNIDADE	Batatais	Valor absoluto	41	40	81
		Valor %	50,6%	49,4%	100,0%
	Maranhão	Valor absoluto	148	28	176
		Valor %	84,1%	15,9%	100,0%
	Pará	Valor absoluto	67	38	105
		Valor %	63,8%	36,2%	100,0%
	Peniche	Valor absoluto	24	13	37
		Valor %	64,9%	35,1%	100,0%
	Pedra Lanhada	Valor absoluto	34	35	69
		Valor %	49,3%	50,7%	100,0%
	Santa Cruz	Valor absoluto	24	8	32
		Valor %	75,0%	25,0%	100,0%
Total		Valor absoluto	338	162	500
		Valor %	67,6%	32,4%	100,0%

Quando o teste de Levene, que avalia a diferença entre as variâncias das amostras, foi aplicado para a análise dos dados, concluiu-se que as variâncias entre os grupos de infectados e não infectados são significativamente diferentes ($p=0,000$). Sendo assim, foi aplicado o teste T para variâncias não iguais e observado que a média de idade dos participantes infectados é estatisticamente superior à dos não infectados ($p=0,000$ - Tabela 6).

Tabela 6 - Média de idade das 500 crianças infectadas por ancilostomídeo em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008, no tempo D000

		N	Média de idade	Desvio Padrão	Erro médio padrão
INFECCÃO EM D000	Não infectado	338	5,7615	3,04766	0,168
	Infectado	162	7,5668	2,20531	0,177

4.3 Evolução da infecção nas visitas subsequentes

Durante as visitas de seguimento do estudo, foi possível observar uma queda relativa da prevalência geral após o primeiro tratamento, mas sem variação significativa quando comparadas as visitas de seguimento. Por outro lado, a intensidade de infecção variou significativamente, quando comparadas no início e ao final do estudo. Aplicando o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparação das medianas de intensidade de infecção em D000 e D720, observou-se redução estatisticamente significativa da intensidade dos infectados no início e ao final do estudo ($p = 0,000$ - Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência e intensidade da infecção por ancilostomídeo em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, nas visitas de seguimento.

		N	%	% válido	Média intensidade (DP)	Mediana intensidade
D000	Infectado	162	32,3	32,4	1245,04 (2262,073)	465
	Não infectado	338	67,3	67,6	0 (0,0)	0
	Perdidos	2	0,4			
	Total	502	100			
D180	Infectado	129	25,7	27,8	786,88 (2862,517)	186
	Não infectado	335	66,7	72,2	0(0,0)	0
	Perdidos	38	7,6			
	Total	502	100			
D360	Infectado	134	26,7	29,8	630,16 (1531,084)	210
	Não infectado	315	62,7	70,2	0(0,0)	0
	Perdidos	53	10,6			
	Total	502	100			
D540	Infectado	120	23,9	28,3	764,88 (2459,764)	291
	Não infectado	304	60,6	71,7	0(0,0)	0
	Perdidos	78	15,5			
	Total	502	100			
D720	Infectado	103	20,5	26,1	636,96 (1871,822)	198
	Não infectado	291	58	73,9	0(0,0)	0
	Perdidos	108	21,5			
	Total	502	100			

Considerando as perdas, ao final do estudo chega-se a 394 crianças com informação em D000 e D720, e desse grupo, a intensidade da infecção também se mostrou estatisticamente menor ao final do estudo quando comparada à visita inicial (Wilcoxon $p = 0,000$ - Tabela 8).

Tabela 8* - Intensidade de infecção por ancilostomídeo de crianças **com informação** em D000 e D720 nas seis comunidades trabalhadas nos municípios de Caraí e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, 2008-2012.

	INTENSIDADE EM D000	INTENSIDADE EM D720
N	394	394
Média do grupo	461,76	166,52
Desvio padrão	1563,54	993,93
Mediana do grupo	0	0
Mínimo	0	0
Máximo	17994	17394

*Nota: Aqui somente crianças que se apresentaram e enviaram amostra de fezes para avaliação médica na visita inicial (D000) e na visita final (D720)

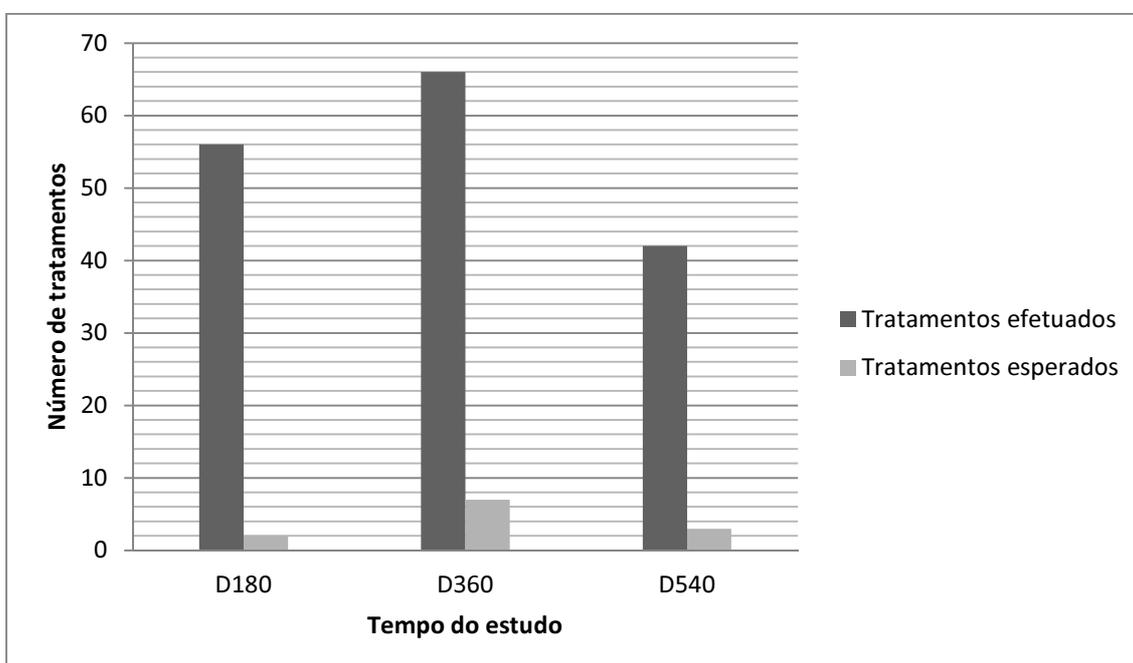
Considerando somente as 67 crianças infectadas em D000 e que foram encontradas assim em D720, a diferença entre as médias ou as medianas da intensidade de infecção permaneceu estatisticamente significativa, ou seja, houve uma redução da carga parasitária entre os que permaneceram infectados ao final do estudo (teste de Wilcoxon com $p = 0,000$ - Tabela 9).

Tabela 9 - Intensidade de infecção por ancilostomídeos em 67 crianças em D000 e que permaneceram infectadas em D720.

	INTENSIDADE EM D000	INTENSIDADE EM D720
N	67	67
Média	1741,70	827,51
Mediana	726,00	204,00
Desvio padrão	2883,740	2289,225
Mínimo	36	3
Máximo	17994	17394

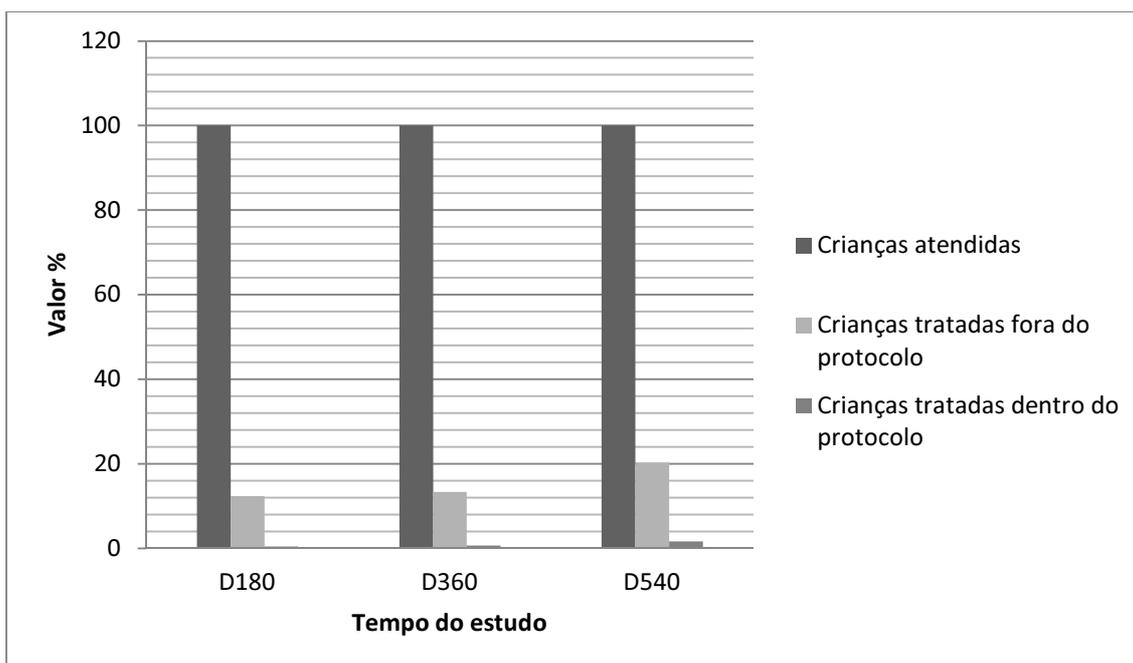
No decorrer do estudo, houve uma diferença significativa entre o número de tratamentos com albendazol esperados pelo protocolo de pesquisa e o número real de tratamentos realizados nas visitas intermediárias, quando a administração de albendazol era dependente da carga parasitária. Isso pode ser observado Figura 3.

Figura 3 - Comparação entre o número de tratamentos efetuados e de tratamentos esperados com albendazol entre crianças de seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, nos tempos D180, D360 e D540.



Tratamentos de natureza fora do protocolo foram observados em grande parte das crianças visitadas. A comparação entre os valores relativos dos tratamentos dentro e fora do protocolo e sua relação com o total de crianças atendidas pode ser observados na Figura 4.

Figura 4 - Percentual dos tratamentos dentro e fora do protocolo realizados com albendazol entre as crianças atendidas em seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, nos tempos D180, D360 e D540.



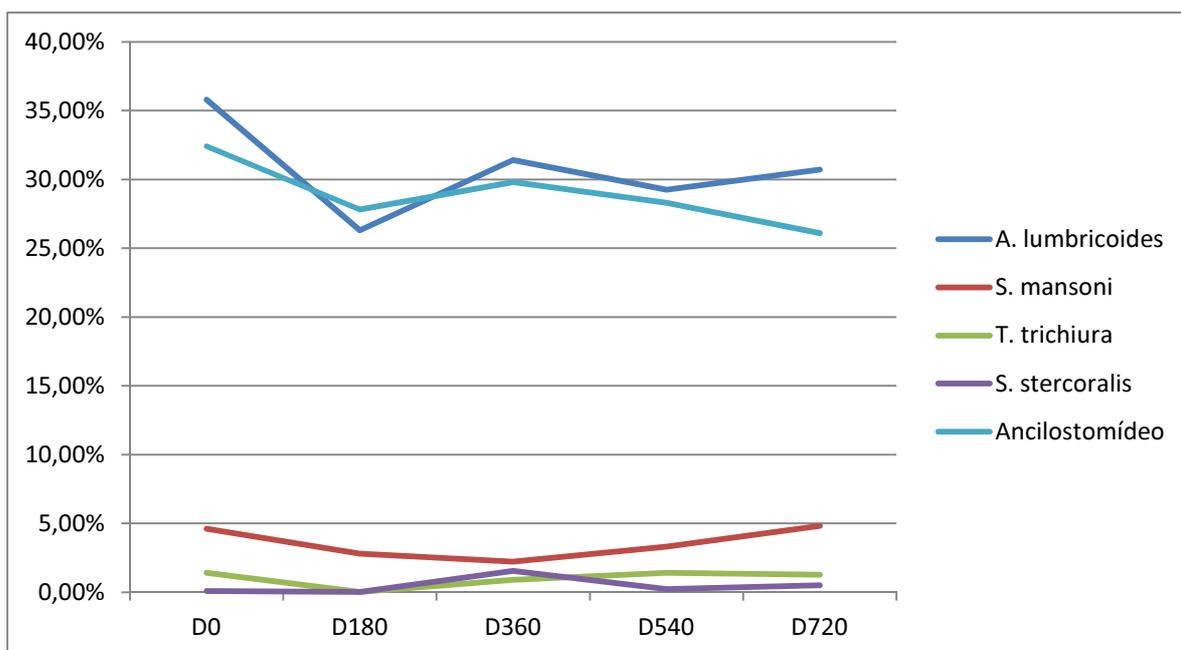
Ascaris lumbricoides foi o helminto mais frequentemente encontrado e com as mais altas cargas parasitárias motivando em grande parte o uso de albendazol para indicações que não a infecção por ancilostomídeo. A tabela 10 evidencia o impacto da infecção por *Ascaris lumbricoides* entre as crianças tratadas..

Tabela 10 - Percentagem de crianças parasitadas com carga alta por *Ascaris lumbricoides* e por ancilostomídeo dentre as tratadas com albendazol em seis comunidades dos municípios de Carai e novo Oriente de Minas, Minas Gerais, nos tempos D180, D360 e D540.

VISITA	PREVALÊNCIA		
	D180	D360	D540
<i>A. lumbricoides</i>	35,71%	28,78%	28,40%
Ancilostomídeo	1,78%	9,09%	2,27%

A prevalência da infecção por outros helmintos e sua evolução no decorrer do estudo está evidenciada na Figura 5.

Figura 5 - Evolução das prevalências dos principais helmintos encontrados em crianças de seis comunidades dos municípios de Carai e Novo Oriente de Minas, Minas Gerais, num seguimento de 24 meses, entre os anos 2008 e 2012.



5 DISCUSSÃO

Na avaliação das comunidades estudadas observamos uma relação homogênea entre os sexos, distribuídos uniformemente quanto à prevalência da infecção dentro da faixa etária estudada. Tal inferência pode ser verificada pela relação direta entre a infecção pelo ancilostomídeo com atitudes que a potencializam.

A diferença na média de idade entre indivíduos infectados e não infectados logo ao início do estudo segue a tendência encontrada na região em estudos prévios²⁶, com prevalência ascendente da infância enquanto até a idade escolar e pré-adolescência.

Vale notar que não há uma polarização de gêneros como ocorre frequentemente na população adulta e que pode variar quanto à frequência entre os sexos, provavelmente relacionada à atividade ocupacional, como previamente descrito em outros estudos no Vietnã⁴³, Mali⁴⁴ e Tanzânia³⁷.

Com relação às outras parasitoses identificadas durante o estudo, cuja descrição não é contemplada em nossos objetivos, observa-se destaque na prevalência de infecção por *Ascaris lumbricoides* com níveis ligeiramente maiores que a infecção por ancilostomídeos durante quase todo o estudo. Além disso, as duas infecções apresentaram um comportamento endêmico parecido quanto à variação de prevalência. A infecção por *S. mansoni* apareceu como a segunda mais frequente desconsiderando a infecção por ancilostomídeos, tendo apresentado níveis de prevalência variando a baixo de 5%. Outros parasitos encontrados apresentaram níveis de prevalência significativamente menores, variando entre 0 e 1,55% para *Strongiloides stercoralis* e entre 0 e 1,41% para *Trichuris trichiura* (Figura 5).

A diferença significativa na prevalência da infecção entre as comunidades, de *Batatais* e *Pedra Lanhada*, pode ser relacionada às condições sociais que as diferenciam das outras comunidades, pois estas são essencialmente rurais e a maior parte dos domicílios não conta com destino adequado para as fezes humanas, onde os dejetos acumulam-se aleatoriamente no peridomicílio, além de estarem localizadas em áreas geograficamente isoladas.

Ao contrário da expectativa inicial, em que se esperava a manutenção de níveis de intensidade de infecção para ancilostomídeo semelhantes no início e final do estudo, houve ao fim de dois anos de observação, uma redução na intensidade de infecção.

Como um dos determinantes para essa redução, pode-se considerar o uso de Albendazol para tratamento de crianças com carga parasitária abaixo da indicação do protocolo para

tratamento (<4000 opg) durante as visitas intermediárias. Isso reflete a utilização da medicação em níveis não contemplados pelo protocolo (Figuras 3 e 4)

Duas hipóteses podem contribuir para esse achado. A primeira, o uso de Albendazol como tratamento de outras parasitoses identificáveis ao exame de fezes. Durante todas as visitas do estudo, foram encontrados não só ancilostomídeos, mas também outros parasitas passíveis de visualização nos exames de sedimentação simples e na metodologia quantitativa. Desses, foi a infecção por *Ascaris lumbricoides* quem mais frequentemente apresentou cargas parasitárias altas, caracterizando infecção grave. Tais cargas que segundo o protocolo indicariam o uso da medicação representaram uma parcela considerável do total de tratamentos realizados (Tabela 10).

Outra explicação para o número de tratamentos maior do que esperado justifica-se na percepção clínica do médico avaliador. Aqui, tratamentos foram realizados baseados em critérios clínicos de avaliação, sinais, sintomas ou dados da história clínica que pudessem traduzir evolução desfavorável caso uma infecção abaixo limiar de carga parasitária admitido no protocolo não fosse tratada. Vale considerar que mesmo na ausência de infecção detectável ao exame de fezes, na presença de quadro clínico sugestivo, o tratamento foi administrado. Dentre todos os dados clínicos identificados, os principais motivadores do tratamento foram a dor abdominal recorrente e eliminação visual de vermes, seja por via anal ou pela boca ou narinas. Dados clínicos sugestivos de infecção por *Enterobius vermicularis* como prurido anal e presença de pequenos vermes encontrados na borda anal, vestíbulo vaginal ou roupas íntimas também motivou tratamento com Albendazol independentemente da detecção de ovos nas fezes, dado que os exames de sedimentação e o exame quantitativo de Kato-Katz não são suficientemente sensíveis para o diagnóstico de tal enfermidade⁸.

Há ainda que se considerar um possível efeito de redução da infecção por ancilostomídeo após o uso de Praziquantel isoladamente conforme descrito em estudo de esquistossomose nas Filipinas⁴⁵. Em nosso estudo, algumas crianças fizeram uso somente desse fármaco em casos de infecção isolada por *S. mansoni*.

Outro fator que pode contribuir para os dados obtidos são os relacionados ao ambiente e as atividades dos indivíduos dentre outros. No entanto, não foi analisada neste estudo se a melhoria de condições sócio ambientais das comunidades estudadas poderia contribuir para

redução da carga parasitária. Portanto, seria um tema pertinente para avaliações em estudos posteriores.

Em virtude a administração de albendazol numa frequência não contemplada pelo protocolo, nosso estudo permite alguma conexão com os trabalhos de quimioprofilaxia periódica realizados em diversas regiões do mundo. Os estudos disponíveis confirmam o benefício dos tratamentos em massa mostrando redução da prevalência da infecção por ancilostomídeos e o retorno a níveis iniciais com o passar do tempo, revelando a necessidade de novas doses em diferentes intervalos. Assim foi demonstrado na China, em que se identificou retorno de até 80% da prevalência pré-tratamento após 30 a 36 meses da administração de dose única de albendazol⁴⁶. Uma avaliação do programa de quimioterapia preventiva no Sri Lanka identificou que os índices de infecção por ancilostomídeos podem retornar aos níveis pré-tratamento após 10 anos de interrupção dos programas se não forem tomadas também medidas sanitárias e educacionais de controle⁴⁷. No entanto, redução notável na prevalência de infecção por ancilostomídeos e, por conseguinte de outras geo-heomintoses foi observada após 11 anos de quimioterapia profilática mantida em população infantil de risco na ilha de Zanzibar (Tanzânia) ⁴⁸.

Nossos resultados corroboram os achados de redução da prevalência e carga parasitária absoluta. Vale lembrar que os valores representativos da carga parasitária em nosso estudo (média e mediana) desde a primeira avaliação, estiveram a baixo do valor indicativo de intensidade de infecção grave (< 4000 opg), além da redução na prevalência se mostrar discreta comparada aos estudos citados que tiveram intervalos de acompanhamento maiores.

A comparação desse estudo aos trabalhos de tratamento torna-se limitada em consequência do menor tempo de acompanhamento das crianças. Em estudo também realizado na Tanzânia, numa avaliação após seis semanas da administração de albendazol + praziquantel a prevalência da ancilostomíase apresentou redução de 82%, mas 10 meses após a administração foi observado aumento da prevalência e após 15 meses, atingiu níveis próximos ao pré tratamento³⁷. Esse estudo, por exemplo, compartilha metodologia e objetivos semelhantes ao nosso, mas não contou com o nossos achados relacionados à necessidade de tratamentos em períodos intermediários ou simplesmente não considerou essa possibilidade. Isso é de grande relevância quando consideramos o acompanhamento clínico que revelou a ocorrência de outros problemas significativos como os já descritos que demandaram novas intervenções clínicas e terapêuticas durante o desenvolvimento do protocolo proposto.

A possibilidade de não se tratar uma infecção parasitária diagnosticada nas visitas intermediárias foi intensamente discutida. Os efeitos clínicos da infecção por ancilostomídeos e outros helmintos são proporcionais à intensidade de infecção. Isto se aplica ao ancilostomídeo em que a perda de sangue pelo intestino tem correlação direta com o número de vermes adultos na luz do trato gastrointestinal (TGI) do hospedeiro. O limiar de 4000 opg deriva do fato de que acima deste nível de infecção a quantidade de perda de sangue pelo TGI, estimado em mais de 5mg de hemoglobina por grama de fezes, é necessária para resultar em anemia clinicamente significativa⁴⁹. A magnitude de outros aspectos negativos de infecções helmínticas crônicas como desnutrição e déficits de crescimento e desenvolvimento cognitivo, é também proporcional à intensidade de infecção, mas requerem vários anos antes de se tornar aparentes⁵⁰. Sendo assim, é esperado que crianças ao se tornarem infectadas durante 24 meses com intensidades baixas de infecção não tenham qualquer dano a sua saúde ou impacto no desenvolvimento que possam necessitar novo tratamento antes do final do estudo. Foram resguardados os casos em que a opinião do médico do estudo indicou o retratamento antes de 24 meses.

O Ministério da Saúde do Brasil lançou em 2005 o Plano Nacional de Vigilância e Controle das Enteroparasitoses⁵¹ que tem objetivo de reduzir a prevalência, morbidade e mortalidade das enteroparasitoses no país, além de conhecer o comportamento epidemiológico dos enteroparasitos, sua relação com o clima e território, fatores de risco para infecção, estratégias de diagnóstico e não somente atuar no nível do tratamento farmacológico, mas desenvolver propostas de educação em saúde e monitoramento da água para consumo humano.

Quanto à abordagem clínica, o plano não contempla a dispensação de antiparasitários em massa, mas orienta o tratamento de acordo com o diagnóstico individual, baseado na história clínico-epidemiológica e exames complementares para confirmação diagnóstica.

Não há, portanto, orientação nacional de tratamento que leve em consideração os níveis de carga parasitária e a frequência de realização dos mesmos em áreas de alta endemicidade. Considerando somente a abordagem farmacológica do plano brasileiro, torna-se imprevisível o impacto dessa medida enquanto na literatura os planos nacionais que obtiveram incremento na redução da infecção consideram o tratamento periódico em massa como os realizados na China⁴⁶, Coreia⁵², Sri Lanka⁴⁷ e Tanzânia³⁷. Além disso, neste estudo pudemos observar que mesmo em comunidades isoladas, nos dois anos de acompanhamento, o tratamento baseado em diagnóstico parasitológico alterou pouco a prevalência durante o seguimento.

É importante considerar, ao lado da abordagem farmacológica, o desenvolvimento de atividades de educação em saúde e infraestrutura de saneamento básico que tem demonstrado o maior impacto na redução das geo-helminoses de maneira geral⁵²⁵³. Tais medidas poderão receber algum incremento para implementação já que o programa de enteroparasitoses está inserido desde 2007 no Programa de Aceleração do Crescimento, o PAC, que planeja e executa obras de infraestrutura social, urbana, logística e energética com objetivo de acelerar o crescimento do país de forma sustentável, o que poderá impactar fortemente no controle das enteroparasitoses no Brasil.

As medidas de velocidade de reinfecção não puderam ser calculadas por limitação da metodologia. Os estudos que avaliaram reinfecção promoveram coleta de fezes após tratamento em intervalo de tempo consideravelmente menor que em nosso estudo³⁷⁴⁰. Em um intervalo de seis meses, uma criança com fezes positivas após tratamento na visita anterior pode ter sido reinfecada a qualquer momento dentro do intervalo de seguimento. Trabalhamos com o tempo como variável discreta, marcado com intervalos de "seis em seis meses", inviabilizando a realização de modelos de sobrevivência, o que limitou nossa capacidade de análise.

6 CONCLUSÃO

Pudemos observar que a prevalência da ancilostomíase encontrada neste estudo confirma os dados observados em estudos prévios da área endêmica dentro da faixa etária estudada, além de uma tendência de carga parasitária menor que a observada na média da comunidade nos trabalhos anteriores.

Não pudemos observar a variação da carga parasitária de acordo com o esperado pelo protocolo em virtude das limitações já discutidas, mas foi possível notar que o tratamento aos moldes do que foi oferecido, ou seja, sob demanda clínica ou confirmação de cargas parasitárias altas, pode alterar a média/mediana da carga parasitária na comunidade, mas tem efeito limitado sobre a prevalência da ancilostomíase, visto que a principal queda ocorreu após seis meses da primeira abordagem, mantendo-se num patamar estável até o final do estudo.

A velocidade de reinfeção também por motivos metodológicos já discutidos também não pôde ser verificada. Isso traduz a necessidade de novos estudos que incluam controle de cura da parasitose a intervalos mais curtos que possibilitem a verificar o intervalo de tempo em que possa ter ocorrido reinfeção e assim medir sua velocidade.

Foi evidenciado aqui que o tratamento farmacológico isolado tem efeito limitado no controle da infecção, tal afirmação está em conformidade com o observado na literatura em que os melhores resultados encontrados no controle da ancilostomíase e conjuntamente as outras parasitoses leva em consideração medidas educacionais e de infraestrutura.

7 ANEXOS

infectado com vermes, nós lhe pediremos outra amostra de fezes, para estudar o grau da infecção que ele tem. Depois que o seu filho tiver dado a segunda amostra de fezes, nós daremos a ele o medicamento para o(s) verme(s) que ele tiver. Em alguns casos nós lhe pediremos mais três amostras de fezes a serem coletadas uma a cada dia, durante três dias depois do tratamento.

Caso sejam encontradas muitas crianças infectadas com ancilostomídeo em sua comunidade, vamos acompanhar o seu filho por dois anos. Durante este período, nós pediremos uma amostra de fezes do seu filho 6, 12 e 18 meses após o primeiro tratamento para novos exames. Se o seu filho estiver bastante infectado com vermes nestas coletas de fezes, nós daremos a ele medicação para tratar os vermes novamente, mas se a infecção for leve ou moderada ele só receberá tratamento nessa etapa se sua saúde estiver comprometida pela infecção. Seu filho não será examinado entre as visitas. Nós pediremos uma última amostra de fezes por volta de 24 meses após o primeiro tratamento. Nós daremos ao seu filho medicamento que irá tratar todos os vermes que ele tiver no final da pesquisa.

Caso não tenha muitas crianças com ancilostomídeo em sua comunidade, nós vamos oferecer tratamento para os vermes encontrados no seu filho. Mas, não continuaremos a pesquisa por dois anos nesta comunidade.

No começo da pesquisa nós colheremos sangue do braço do seu filho (até 15 mL, se o seu filho for menor de 3 anos de idade ou até 25 mL se o seu filho estiver entre 3 e 10 anos de idade). Nós também colheremos uma gota de sangue do dedo ou do calcanhar dele. Caso a sua comunidade tenha muitas crianças com ancilostomídeo, nós colheremos as mesmas quantidades de sangue um e dois anos após o começo da pesquisa. Nós queremos colher este sangue para fazer testes para anemia e ver como o corpo do seu filho reage contra a infecção com vermes.

Uma parte do sangue coletado do seu filho será armazenado na FIOCRUZ em Belo Horizonte, inicialmente por 5 anos, e se houver interesse, por mais tempo. Tanto o armazenamento por mais tempo como o uso em outras pesquisas somente poderão ser feitas desde que aprovadas pelo Comitê de Ética da FIOCRUZ.

POR QUANTO TEMPO A PESQUISA IRÁ DURAR E O QUE VAI ACONTECER NO FINAL?

A pesquisa irá durar aproximadamente 24 meses. No final da pesquisa, nós faremos exame de fezes do seu filho e oferecemos o medicamento caso ele esteja infectado com vermes.

SEU FILHO PODERÁ SE FERIR POR TOMAR PARTE DESTA PESQUISA?

Não há riscos por fornecer fezes ou responder as perguntas que faremos para o seu filho. As medicações para vermes que nós devemos dar ao seu filho podem algumas vezes causar: dor de cabeça; cansaço; dor de estômago; diarreia; febre; coceira; vermelhidão na sua pele; ou mudanças nas funções do fígado ou do sangue. Com qualquer medicação há uma pequena chance de acontecer reações alérgicas sérias e algumas vezes mortais. Estas sensações podem começar com inchaço na sua língua, sensação de desmaio ou uma grande dificuldade de respirar. Os médicos pesquisadores e enfermeira tomarão todas as medidas necessárias para preservar a saúde do seu filho, caso ele sofra qualquer efeito relacionado à medicação.

Entre a primeira e a última coleta de fezes da pesquisa, nós iremos tratar o seu filho somente se ele tiver uma infecção pesada para vermes. Infecções por vermes leves ou moderadas usualmente não causam mal, exceto se ele estiver subnutrido. Infecções por vermes podem causar dor de estômago, diarreia, e algumas vezes anemia ou sangue ralo. Entretanto, os médicos pesquisadores e enfermeiras irão examiná-lo cuidadosamente a cada visita, e se eles perceberem que o seu filho está doente por causa da infecção por vermes, o tratamento com a medicação adequada será feito mesmo que ele tenha uma infecção leve ou moderada.

A coleta de sangue para exames deve causar uma pequena dor quando a agulha for colocada no braço do seu filho, é muito comum ocorrer choro em crianças nessa etapa. Mais tarde o braço pode

ficar com alguns pontos roxos ou sangramento onde a agulha foi colocada e tem chance de ficar infeccionado (isso raramente acontece). Algumas vezes a coleta de sangue pode causar em algumas pessoas a sensação de escurecimento da vista ou mesmo desmaio.

O QUE ACONTECE SE O SEU FILHO FICAR MACHUCADO DURANTE ESTA PESQUISA?

Se o seu filho se machucar como resultado do tratamento para vermes, nós lhe daremos cuidados médicos. Os médicos pesquisadores e enfermeira garantirão que ele receba tratamento para qualquer dor ou machucado que resulte por fazer parte desta pesquisa. Você não receberá dinheiro se o seu filho se machucar por estar fazendo parte nesta pesquisa.

HÁ ALGUM BENEFÍCIO EM ESTAR NESTA PESQUISA?

Seu filho terá o benefício do tratamento para vermes. Em adição, caso seu filho tenha anemia (contagem baixo de sangue), ofereceremos o tratamento para o mesmo. A participação nesta pesquisa irá também ajudar os pesquisadores a escolher um bom lugar para testarem novas vacinas contra ancilostomídeo. A pesquisa irá também ajudar a planejar outros estudos de vacina no futuro. Uma vacina contra ancilostomídeo impeça as pessoas de se tornarem infectadas com ancilostomídeo.

O SEU FILHO TEM ALGUMA OUTRA OPÇÃO A NÃO SER PARTICIPAR DA PESQUISA?

O seu filho não tem que ficar na pesquisa, e ninguém ficará chateado se você decidir tirar o seu filho da pesquisa. Cuidados médicos e exames de fezes estão disponíveis no posto de saúde do Município local.

COMO AS INFORMAÇÕES DO SEU FILHO SERÃO MANTIDAS EM SEGREDO?

Nós manteremos os registros de seu filho na pesquisa de forma privada. Pessoas que precisam ter certeza de que a pesquisa esteja sendo bem feita, podem olhar os seus registros. Estas pessoas incluem:

- O Comitê de Ética da FIOCRUZ em Belo Horizonte
- O Patrocinador da pesquisa ou pessoas que trabalhem para ele

As informações que identificam o seu filho não serão fornecidas para pessoas que não estejam trabalhando na pesquisa.

QUEM VOCÊ PODERÁ CONTACTAR SE TIVER PERGUNTAS?

Para perguntas sobre os direitos de seu filho como voluntário em pesquisa:

Comitê de Ética em Pesquisa: Dr. João Carlos Pinto Dias
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)
Centro de Pesquisas René Rachou.
Av. Augusto de Lima 1715, Barro Preto, Belo Horizonte.
(31)-3292-7780

Para perguntas sobre a pesquisa:

Investigadores: David Diemert
Jeffrey Bethony
FIOCRUZ, Belo Horizonte
(31)-3292-9643

Para perguntas sobre a pesquisa ou se você quiser reportar qualquer doença:

Gerente do Campo: Renata Caldeira Diniz
FIOCRUZ, Belo Horizonte
(31)-3292-9643 ou
(33)-3532-7014

Se você assinar o seu nome abaixo, isto significa que você concordou que o seu filho participe desta pesquisa. Será dado a você uma cópia deste formulário depois que você o tiver assinado.

Eu li e discuti este termo de consentimento e o entendi. Minhas perguntas foram respondidas. Eu concordo livremente que o meu filho faça parte desta pesquisa.

Nome da criança: _____ PID: _____
(por favor, em letra de forma)

Nome do Pai/Guardião
(por favor, em letra de forma)

Assinatura/Impressão digital _____ Data (d/m/a) _____

Nome da pessoa da pesquisa
(por favor, em letra de forma)

Assinatura _____ Data (d/m/a) _____

O pai/guardião pode ler? Sim Não

Testemunha:

Nome da testemunha *(por favor, em letra de forma)* _____

Assinatura _____ Data (d/m/a) _____

NÃO ASSINAR APÓS A DATA DE EXPIRAÇÃO DE: 3/25/2012



26 de Janeiro de 2009

Versão #4



Página 4 de 4

(PAIS/GUARDIÕES)

QUESTIONARIO DE COMPREENSÃO DO ESTUDO

Dinâmica da re-infecção por ancilostomídeo seguida ao tratamento antihelmíntico em crianças residentes em Minas Gerais, Brasil

PID # (criança) _____

Nome da criança (primeiro e último) _____

Nome do pai/guardião (primeiro e último) _____

1. Como parte da pesquisa, nós pediremos que o seu filho nos dê algumas fezes..... V F
2. A pesquisa vai durar por volta de dois anos..... V F
3. Caso você esteja de acordo, nós colheremos sangue do seu filho como parte desta pesquisa..... V F
4. Se o seu filho estiver infectado com vermes no começo da pesquisa, nós não daremos a ele nenhum medicamento para tratá-lo..... V F
5. Pode ser que há mais do que um tipo de verme que pode estar nas fezes do seu filho..... V F
6. Nós daremos a seu filho uma vacina nesta pesquisa..... V F
7. Se você decidir que não quer o seu filho nesta pesquisa depois que tenha começado, você poderá tirá-lo V F

➤ Número total correto antes da revisão _____

➤ Número total correto após da revisão _____

Revisada por: _____

Data / /
 d m a

Assinatura do voluntário _____
ou impressão digital

Data / /
 d m a

Assinatura da _____
Testemunha:

Data / /
 d m a

Versão 2 (7 Novembro 2008)



8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial de Saúde [home Page na internet]. Programmes and Projects. Parasitic diseases: hookworm disease [acesso em 24 Jul 2013].
2. Brooker S, Bethony J, Hotez PJ. Human Hookworm Infection in the 21st Century. *Adv Parasitol* 2004;58:197-288.
3. Rey L. Um século de experiência no controle da ancilostomíase. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001 Jan-Fev;34(1):61-67.
4. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, Hotez PJ. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis and hookworm. *Lancet* 2006 May;367(9521):1521-32.
5. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *N Engl J Med* 2004;351(8):799-807.
6. Centers for Disease Control and Prevention [Homepage da Internet]. DPDx – Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern. Hookworm. *Parasite Biology*. Atlanta 2013 [acesso em 29 Set 2013]. Disponível em <http://www.cdc.gov/dpdx/hookworm/index.html>
7. American Academy of Pediatrics. Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2012.
8. Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases: Expert Consult - Online and Print. 6th ed. Philadelphia:Elsevier;2009
9. Pearson MS, Tribolet L, Cantacessi C, Periago MV, Valero MA, Jariwala AR, et al. Molecular mechanisms of hookworm disease: stealth, virulence, and vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jul;130(1):13-21.
10. Francis L, Kirunda BE, Orach CG. Intestinal Helminth Infections and Nutritional Status of Children Attending Primary Schools in Wakiso District, Central Uganda. *Int J Environ Res Public Health* 2012 Aug; 9: 2910-2921.
11. Ahmed A, Al-Mekhlafi HM, Al-Adhroey AH, Ithoi I, Abdulsalam AM, Surin J. The nutritional impacts of soil-transmitted helminthes infections among Orang Asli schoolchildren

in rural Malaysia. *Parasit Vectors* [periódico da internet] 2012 Jun 15 [acesso 13 Jan 2013];5:119. Disponível em <http://www.parasitesandvectors.com/content/5/1/119>

12. Osazuwa F, Ayo OM, Imade P. A significant association between intestinal helminth infection and anemia burden in children in rural communities of Edo state, Nigeria. *N Am J Med Sci* 2011 Jan;3(1):30-4.

13. Egwunyenga AO, Ajayi JA, Nmorsi OP, Duhlińska-Popova DD. Plasmodium/intestinal helminth co-infections among pregnant Nigerian women. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001 Nov;96(8):1055-9.

14. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):649S-666S.

15. Dickson R, Awasthi S, Williamson P, Demellweek C, Garner P. Effects of treatment for intestinal helminth infection on growth and cognitive performance in children: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2000 Jun 24;320(7251):1697-701.

16. Jardim-Botelho A, Raff S, Rodrigues Rde A, Hoffman HJ, Diemert DJ, Corrêa-Oliveira R, Bethony JM, Gazzinelli MF. Hookworm, *Ascaris lumbricoides* infection and polyparasitism associated with poor cognitive performance in Brazilian schoolchildren. *Trop Med Int Health*. 2008 Aug;13(8):994-1004.

17. Drake LJ, Jukes MCH, Sternberg RJ, Bundy DAP. Geohelminth infections (ascariasis, trichuriasis, and hookworm): Cognitive and developmental impacts. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2000 Oct;11(4):245-251.

18. Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):676S-688S; discussion 688S-690S.

19. Gilgen DD, Mascie-Taylor CG, Rosetta LL. Intestinal helminth infections, anemia and labour productivity of female tea pluckers in Bangladesh. *Trop Med Int Health*. 2001 Jun;6(6):449-57.

20. Olds GR. Deworming the world. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124:265-74.

21. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008 Apr 23;299(16):1937-48.

22. World Health Organization [homepage da internet]. Preventive chemotherapy in human helminthiasis. Coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual of health professionals and programme managers. Geneva 2006 [acesso em 13 Jan 2013]. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547103_eng.pdf
23. Hu Y, Ellis BL, Yiu YY, Miller MM, Urban JF, Shi LZ, Aroian RV. An extensive comparison of the effect of anthelmintic classes on diverse nematodes. *PLoS One* [periódico da internet]. 2013 Jul [acesso em 23 Ago 2013];15;8(7):e70702. Disponível em <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0070702>
24. Steinmann P, Utzinger J, Du ZW, Jiang JY, Chen JX, Hattendorf J, Zhou H, Zhou XN. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and *Taenia* spp.: a randomized controlled trial. *PLoS One* [periódico da internet]. 2011 [acesso em 13 Jan 2013];6(9):e25003. Disponível em <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0025003>
25. WHO Expert Committee. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis [homepage da internet]. World Health Organ Tech Rep Ser. 2002 [acesso em 10 Dez 2012];912:i-vi,1-57. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_912.pdf
26. Jardim-Botelho A, Brooker S, Geiger SM, Fleming F, Souza Lopes AC, Diemert DJ, Corrêa-Oliveira R, Bethony JM. Age patterns in undernutrition and helminth infection in a rural area of Brazil: associations with ascariasis and hookworm. *Trop Med Int Health*. 2008 Apr;13(4):458-67.
27. Fleming FM, Brooker S, Geiger SM, Caldas IR, Correa-Oliveira R, Hotez PJ, Bethony JM. Synergistic associations between hookworm and other helminth species in a rural community in Brazil. *Trop Med Int Health*. 2006 Jan;11(1):56-64.
28. Quinnell RJ, Slater AF, Thige P, Walsh EA, Keymer AE, Pritchard DI. Reinfection with hookworm after chemotherapy in Papua New Guinea. *Parasitology* 1993;106(Pt 4):379-85.
29. Cundill B, Alexander N, Bethony JM, Diemert D, Pullan RL, Brooker S. Rates and intensity of re-infection with human helminthes after treatment and the influence of individual, household, and environmental factors in a Brazilian community. *Parasitology*. 2011 Sep;138(11):1406-16.

30. Behnke JM, De Clercq D, Sacko M, Gilbert FS, Ouattara DB, Vercruysse J. The epidemiology of human hookworm infections in the southern region of Mali. *Trop Med Int Health* 2000;5(5):343-54.
31. Silva N, et al. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends in Parasitology*, In Press. 2003.
32. Fonseca EO, Teixeira MG, Barreto ML, Carmo EH, Costa Mda C. Prevalência e fatores associados a geo-helminthíases em crianças residentes em municípios com baixo IDH no Norte e Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Publica*. 2010 Jan; 26 (1):143-52.
33. Lander RL, Lander AG, Houghton L, Williams SM, Costa-Ribeiro H, Barreto DL, Mattos AP, Gibson RS. Fatores que influenciam o crescimento e parasitoses intestinais em pré-escolares de creches filantrópicas em Salvador, Região Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Publica* . 2012 Nov; 28 (11):2177-88.
34. Zani LC, Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS. Impacto do tratamento anti-helmíntico sobre a infecção por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e ancilostomídeos em Covas, uma comunidade rural de Pernambuco, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2004 Mar-Apr; 46(2):63-71.
35. Carvalho OS, Guerra HL, Campos YR, Caldeira RL, Massara CL. Prevalência de helmintos intestinais em três regiões do estado de Minas Gerais state. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(6):597-600.
36. Vercruysse J, Behnke JM, Albonico M, Ame SM, Angebault C, Bethony JM, et al. Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Negl Trop Dis* [periódico da internet]. 2011 Mar 29 [acesso em 10 Dez 2012];5(3):e948. Disponível em <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0000948>
37. Guyatt HL, Brooker S, Kihamia CM, Hall A, Bundy DA. Evaluation of efficacy of school-based anthelmintic treatments against anemia in children in the United Republic of Tanzania. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):695-703.
38. Mwandawiro CS, Nikolay B, Kihara JH, Ozier O, Mukoko DA, Mwanje MT, Hakobyan A, Pullan RL, Brooker SJ, Njenga SM. Monitoring and evaluating the impact of national school-based deworming in Kenya: study design and baseline results. *Parasit Vectors*

- [periódico da internet]. 2013 Jul 5 [acesso em 25 Ago 2013];6:198. doi: 10.1186/1756-3305-6-198. Disponível em <http://www.parasitesandvectors.com/content/6/1/198>
39. de Silva NR. Impact of mass chemotherapy on the morbidity due to soil-transmitted nematodes. *Acta Trop*. 2003 May;86(2-3):197-214. Review.
40. Albonico M, Smith PG, Ercole E, et al. Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with mebendazole or albendazole in a highly endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89(5):538-41.
41. Geerts S, Gryseels B. Drug resistance in human helminths: current situation and lessons from livestock. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(2):207-22.
42. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosoma mansoni*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 1972, 14 (supl 6):397- 400.
43. Needham C, Kim HT, Hoa NV, Cong LD, Michael E, Drake L, Hall A, Bundy DA. Epidemiology of soil-transmitted nematode infections in Ha Nam Province, Vietnam. *Trop Med Int Health*. 1998 Nov;3(11):904-12.
44. Behnke JM, De Clercq D, Sacko M, Gilbert FS, Ouattara DB, Vercruyse J. The epidemiology of human hookworm infections in the southern region of Mali. *Trop Med Int Health*. 2000 May;5(5):343-54
45. Shaw JG, Aggarwal N, Acosta LP, Jiz MA, Wu HW, Leenstra T, et al. Reduction in hookworm infection after praziquantel treatment among children and young adults in Leyte, the Philippines. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Aug;83(2):416-21.
46. Zheng Q, Chen Y, Zhang HB, Chen JX, Zhou XN. The control of hookworm infection in China. *Parasit Vectors* [periódico da internet]. 2009 Sep 24 [acesso em 10 Dez 2012];2(1):44. Disponível em <http://www.parasitesandvectors.com/content/2/1/44>
47. Gunawardena K, Kumarendran B, Ebenezer R, Gunasingha MS, Pathmeswaran A, de Silva N. Soil-transmitted helminth infections among plantation sector schoolchildren in Sri Lanka: prevalence after ten years of preventive chemotherapy. *PLoS Negl Trop Dis* [periódico da internet]. 2011 Sep [acesso em 10 Dez 2012];5(9):e1341. Disponível em <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001341>

48. Knopp S, Mohammed KA, Rollinson D, Stothard JR, Khamis IS, Utzinger J, Marti H. Changing patterns of soil-transmitted helminthiasis in Zanzibar in the context of national helminth control programs. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Dec;81(6):1071-8.
49. Stoltzfus RJ, Chwaya HM, Tielsch JM, Schulze KJ, Albonico M, Savioli L. Epidemiology of iron deficiency anemia in Zanzibar schoolchildren: the importance of hookworms. *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):153-9.
50. Bundy DAP, Chan MS, Medley GF, Jamison D, Savioli L. Intestinal nematode infections. In: Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, ed *Global epidemiology of infectious disease: Global burden of disease*. Geneva: World Health Organization, 2004.
51. Carmo EH, Perez EP, Gerolomo M, Silva MP, Alves RMS. Plano nacional de vigilância e controle das enteroparasitoses [acesso em 16 Jan 2013]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Enteroparasitoses_Pano_nacional_%2006%2007%202005.pdf.
52. Hong ST, Chai JY, Choi MH, Huh S, Rim HJ, Lee SH. A successful experience of soil-transmitted helminth control in the Republic of Korea. *Korean J Parasitol.* 2006 Sep;44(3):177-85.
53. Ziegelbauer K, Speich B, Mäusezahl D, Bos R, Keiser J, Utzinger J. Effect of sanitation on soil-transmitted helminth infection: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [periódico da internet]. 2012 Jan [acesso em 10 Dez 2012];9(1):e1001162. Disponível em <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001162>