



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**  
**MESTRADO EM PATOLOGIA**

**ANA LÚCIA DE PAULA HANEMANN**

**ALTERAÇÕES RENAIIS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSONI**  
**CRÔNICA EM ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE DO ESTADO DO CEARÁ:**  
**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TUBULAR E GLOMERULAR**

**FORTALEZA**

**2012**

ANA LÚCIA DE PAULA HANEMANN

ALTERAÇÕES RENAIIS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSONI  
CRÔNICA EM ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE DO ESTADO DO CEARÁ:  
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TUBULAR E GLOMERULAR

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra.

Co-orientadora: Profa. Dra. Elizabeth de Francesco Daher

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

- 
- H214a Hanemann, Ana Lúcia de Paula.  
Alterações renais em pacientes com esquistossomose mansoni crônica em área de baixa endemicidade do Estado do Ceará: avaliação da função glomerular e tubular / Ana Lúcia de Paula Hanemann. – 2012.  
78 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2012.  
Orientação: Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra.  
Coorientação: Profa. Dra. Elizabeth de Francesco Daher.
1. *Schistosoma mansoni*. 2. Esquistossomose mansoni. 3. Quimiocina CCL2 4. Rim I. Título.

ANA LÚCIA DE PAULA HANEMANN

ALTERAÇÕES RENAIS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSONI  
CRÔNICA EM ÁREA DE BAIXA ENDEMICIDADE DO ESTADO DO CEARÁ:  
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TUBULAR E GLOMERULAR

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra (UFC)  
Orientador

---

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório (UNIFOR)  
Membro da Banca Examinadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Jânia Teixeira (UFC)  
Membro da Banca Examinadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria de Fátima Oliveira (UFC)  
Membro da Banca Examinadora

Primeiramente a Deus, que sempre me deu força em todos os momentos e pelo amor sempre presente.

Aos meus pais Arold e Maria de Lourdes pelo amor, confiança, carinho e compreensão.

Aos meus queridos (as) amigos (as), que perto ou distante sempre torceram pela minha felicidade.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me ajudar a agir sempre com sabedoria, prudência e pela ciência dos conselhos.

Ao Dr. Alexandre Braga Libório, pela competência, atenção, exemplo de compromisso com a pesquisa e por viabilizar a grande ajuda na execução deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra, pelo incentivo na realização deste trabalho, pela oportunidade e confiança em mim depositada.

À minha co-orientadora Dra. Elizabeth de Francesco Daher, cuja disponibilidade e competência contribuíram para o meu projeto.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Walter Cantídio, em especial a Dra. Heliane Baltasar Ribeiro, por conceder espaço e oportunidade para a realização de alguns exames laboratoriais.

A todos os meus amigos, especialmente os conquistados durante essa trajetória. Agradeço pelo companheirismo e pela troca de experiência.

Ao Laboratório de Cultivo Celular (LCC/FFOE/UFC), em especial a Dra. Alice Maria Martins e sua equipe, pela parceria concedida e o apoio durante a maioria das análises clínicas realizadas neste trabalho.

Ao Laboratório Hemogram, pelo auxílio financeiro concedido.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisa em Parasitologia e Biologia de Moluscos (LPPBM/FFOE/UFC), que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

À toda a equipe do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicologia (LACT/FFOE/UFC), que me auxiliaram na realização de alguns exames laboratoriais.

A Secretaria de Saúde de Maranguape, em especial ao Dr. Paulo Sérgio-Coordenador do serviço de controle de zoonoses e sua equipe, que me ajudaram nos trabalhos de campo.

Aos professores do curso de pós-graduação em patologia, por terem me oferecido a oportunidade de iniciar a minha carreira como pesquisadora.

Aos pacientes que participaram da pesquisas, pois sem eles não teria sido possível a realização deste trabalho.

## RESUMO

O envolvimento renal na esquistossomose mansoni é raramente descrito e pode ser caracterizada principalmente por alterações glomerulares, podendo permanecer assintomática, daí a importância de biomarcadores que possam detectar precocemente alterações da função renal. O objetivo foi caracterizar as alterações renais em pacientes portadores de esquistossomose mansoni, antes e após tratamento na fase intestinal, procedentes de uma área de baixa endemicidade no Estado do Ceará. Trata-se de um estudo transversal, de caráter avaliativo e de natureza quantitativa e intervencionista, incluindo 85 pacientes com diagnóstico parasitológico (Kato-Katz) confirmado de esquistossomose mansoni. Os pacientes foram divididos em três grupos: Grupo I (G-I) - grupo controle com 24 indivíduos não infectados; Grupo II (G-II) - grupo com 30 indivíduos infectados por *S. mansoni* e Grupo III (G-III) - grupo com 31 indivíduos infectados por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento. A função renal foi avaliada através de marcadores renais tubular e glomerular, incluindo dosagem do pH urinário, estimativa da fração de excreção dos eletrólitos (FE), estimativa do ritmo de filtração glomerular (eRFG), albumina urinária e MCP-1/CCL2 urinário (proteína quimiotática de monócitos-1). Dados do presente estudo mostram que a maioria dos indivíduos estavam dentro da faixa etária em torno de  $23,2 \pm 13$  anos, sendo 39 (45,88%) homens e 46 (54,11%) mulheres. Quando os marcadores renais tubulares foram analisados verificou-se que não houve diferença entre os grupos. Com relação aos marcadores renais glomerulares foi observado que MCP-1 foi o único que apresentou diferença, sendo maior no G-II ( $178 \pm 97$ pg/mcg-Cr) e no G-III ( $175 \pm 87$ pg/mcg-Cr), quando comparado com o G-I ( $123 \pm 48$ pg/mcg-Cr),  $p=0,009$  e  $p=0,007$ , respectivamente. Não houve diferença quando os grupos G-II e G-III ( $p=0,892$ ) foram comparados. Apesar da albumina urinária não ter apresentado diferença entre os três grupos, ela correlacionou-se com MCP-1 ( $r=0,463$ ;  $p=0,01$ ). Em suma foi observado um aumento significativo dos níveis urinários de MCP-1 nos pacientes com esquistossomose mansoni. Como esta proteína desempenha um importante papel no recrutamento de monócitos para os sítios de lesões e infecções, o seu aumento na urina sugere que há uma inflamação renal e isso não se reverteu após o tratamento desta doença.

**Palavras-chave:** *S. mansoni*. esquistossomose mansoni. MCP-1. alterações renais.

## ABSTRACT

Renal involvement in schistosomiasis is rarely reported and can be characterized mainly by glomerular and may remain asymptomatic, hence the importance of biomarkers that can detect early changes in renal function. The objective was to characterize renal changes in patients with schistosomiasis mansoni before and after treatment in the intestinal phase, coming from an area of low endemicity in the state of Ceará. This is a cross-sectional study of character evaluation, quantitative and interventionist, including 85 patients with parasitological (Kato-Katz) confirmed schistosomiasis. Patients were divided into three groups: Group I (GI) - control group of 24 uninfected individuals, Group II (G-II) - a group of 30 individuals infected with *S. mansoni* and Group III (G-III) - group with 31 individuals infected with *S. mansoni*, processed and evaluated after treatment. Renal function was assessed by renal tubular and glomerular markers, including measurement of urinary pH, estimation of fractional excretion of electrolytes (FE), estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin and urinary MCP-1/CCL2 ( Monocyte chemoattractant protein-1). Data from this study show that most subjects were within the age range around  $23,2 \pm 13$  years, 39 (45,88%) men and 46 (54,11%) women. When the renal tubular markers were analyzed it was found that there was no difference between groups. With respect to renal glomerular markers was observed that MCP-1 was the only one that was different, being higher in G-II ( $178 \pm 97\text{pg/mcg-Cr}$ ) and G-III ( $175 \pm 87\text{pg/mcg-Cr}$ ) when compared with the GI ( $123 \pm 48\text{pg/mcg-Cr}$ ),  $p = 0,009$  and  $p = 0,007$ , respectively. There was no difference among the groups G-G-II and III ( $p = 0,892$ ) were compared. Although the albumin excretion did not provide a difference between the three groups, it was correlated with MCP-1 ( $r= 0,463$ ,  $p= 0.01$ ). In short there was a significant increase in urinary levels of MCP-1 in patients with schistosomiasis. As this protein plays an important role in the recruitment of monocytes to sites of injury and infection, its increase in urine suggests that there is an inflammation of the kidneys and this is not reversed after treatment of this disease.

**Keywords:** *S. mansoni*. schistosomiasis mansoni. renal disorders.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Áreas endêmicas e focos da esquistossomose mansoni no Brasil.....	15
Figura 2 – Esquema dos efeitos diretos e indiretos de MCP-1 em humanos nas células epiteliais tubulares (TEC).....	30
Figura 3 – Mapa do Estado do Ceará demonstrando a localização do município de Maranguape-CE.....	35
Figura 4 – Foto da localidade Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE.....	36
Figura 5 – Organograma dos Grupos de estudo, 2011.....	37
Figura 6 – Organograma dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais realizados durante o estudo, 2011.....	38
Figura 7 – Diferença dos níveis de MCP-1 urinário nos grupos: não infectado, infectado por <i>S. mansoni</i> e infectado por <i>S. mansoni</i> , tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011.....	48
Figura 8 – Correlação MCP-1 urinário e albumina urinária nos grupos: não infectado, infectado por <i>S. mansoni</i> e infectado por <i>S. mansoni</i> , tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011.....	48

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características quanto ao sexo e idade dos grupos: não infectado, infectado por *S. mansoni* e infectado por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011..... 45
- Tabela 2 – Relação dos marcadores renais tubulares dos grupos: não infectado, infectado por *S. mansoni* e infectado por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011..... 46
- Tabela 3 – Relação dos marcadores renais glomerulares dos grupos: não infectado, infectado por *S. mansoni* e infectado por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011..... 47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
SVS	Secretária de Vigilância em Saúde
DNOCS	Departamento Nacional de Obras Contra as Secas
SN	Síndrome Nefrótica
PECE	Programa Especial de Controle da Esquistossomose
GNMP	Glomerulonefrites Membranosas
GN	Glomerulonefrites
DRC	Doenças Renais Crônicas
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
LRA	Lesão Renal Aguda
IRA	Insuficiência Renal Aguda
ITU	Infecção do Trato Urinário
FAMC	Fator Ativador de Macrófagos
LPS	Lipopolissacarídeos
IL	Interleucina
MCP	Proteína Quimiotática de Monócitos
PKC	Proteína cinase C
PTC	Células epiteliais do túbulo proximal
FE	Filtração de excreção
eRFG	estimativa do Ritmo de Filtração Glomerular
EAS	Elementos Anormais do sumário de urina
LPPBM	Laboratório de Pesquisa em Parasitologia e Biologia de Moluscos
LCC	Laboratório de Cultivo Celular
CG	Cockcroft-Gault
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa
FG	Filtração Glomerular
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	13
1.1	Epidemiologia da esquistossomose.....	13
1.2	Esquistossomose- A doença.....	17
1.2.1	<i>Formas anatomoclínicas da esquistossomose</i> .....	17
1.2.2	<i>Fase aguda</i> .....	17
1.2.3	<i>Fase crônica</i> .....	18
1.3	Alterações renais na esquistossomose.....	19
1.3.1	<i>Prevalência do envolvimento renal na esquistossomose</i> .....	20
1.3.2	<i>Glomerulopatia esquistossomótica: Patologia</i> .....	20
1.4	Marcadores renais. ....	23
1.4.1	<i>Eletrólitos</i> .....	23
1.4.2	<i>Creatinina</i> .....	25
1.4.3	<i>Albumina</i> .....	25
1.5	Novos biomarcadores renais .....	26
1.6	Proteína Quimiotática de Monócitos MCP-1/CCL2.....	27
1.7	MCP-1 e doenças renais.....	28
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	34
2.1	Objetivo geral.....	34
2.2	Objetivo específicos .....	34
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	35
3.1	Delineamento do estudo.....	35
3.2	Área e população de estudo .....	35
3.2.1	<i>População e período do estudo</i> .....	35
3.2.2	<i>Critério de Inclusão</i> .....	36
3.2.3	<i>Critério de Exclusão</i> .....	37
3.2.4	<i>Grupo de estudo</i> .....	37
3.2.5	<i>Dados demográficos, clínicos e laboratoriais</i> .....	38
3.3	Coleta do material biológico para análises laboratoriais .....	39
3.3.1	<i>Coleta do material fecal</i> .....	39
3.3.2	<i>Coleta de sangue</i> .....	39
3.3.3	<i>Coleta da urina</i> .....	39
3.4	Métodos laboratoriais.....	40
3.4.1	<i>Parasitológico</i> .....	40

3.4.1.1	Método de kato-katz .....	40
3.4.2	Sorológico .....	40
3.4.2.1	Creatinina sérica .....	40
3.4.2.2	Dosagens dos eletrólitos séricos .....	41
3.4.3	Urinário.. .....	41
3.4.3.1	Sumário de urina (EAS) .....	41
3.4.3.2	Dosagem do pH urinário .....	41
3.4.3.3	Dosagens dos eletrólitos urinários.....	41
3.4.3.4	Dosagem da albumina urinária .....	42
3.4.3.5	Dosagem do MCP-1/CCL2 urinário .....	42
3.5	Cálculos utilizados .....	43
3.6	Tratamento .....	43
3.7	Aspectos legais e éticos da pesquisa .....	44
3.8	Análise estatística.....	44
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>45</b>
4.1	Características dos indivíduos quanto ao sexo e idade .....	45
4.2	Resultado de Kato-Katz .....	45
4.3	Marcadores renais de função tubular .....	46
4.4	Marcadores renais de função glomerular e biomarcador MCP-1 .....	46
4.5	Corelação de MCP-1 urinário e albumina urinária .....	48
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>57</b>
	<b>REFÊRENCIAS</b> .....	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>74</b>
	A - Questionário socioambiental.....	74
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>75</b>
	A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido .....	75
	B - Documento do Comitê de Ética em Pesquisa .....	78

## 1 INTRODUÇÃO

*Schistosoma mansoni* (SABON, 1907) parasito causador da esquistossomose intestinal, também conhecida como Xistose ou doença de Manson e Pirajá da Silva, teve provavelmente sua origem na África, veio para o Brasil com o tráfico de escravos e daí se dispersou para a América do Sul, Central e Caribe (FILES, 1951). É um parasito heteroxênico que requer como hospedeiro intermediário, caramujos do gênero *Biomphalaria*. O homem constitui, em condições naturais, o principal hospedeiro definitivo, onde ocorre o ciclo sexuado. O caramujo hospedeiro intermediário é um molusco aquático da família *Planorbidae*, incluído no gênero *Biomphalaria*, cujo “habitat” natural são cursos de água doce de pouca ou nenhuma correnteza, lagos de pequeno porte, brejos, valetas de irrigação, hortas e outros (PASSOS; AMARAL, 1998).

Classificada entre as doenças tropicais negligenciadas (MOLYNEUX; HOTEZ, 2005), a esquistossomose continua sendo uma das mais importantes doenças parasitárias nos trópicos e regiões subtropicais, constituindo um importante problema de saúde pública (VANDERWERF *et al.*, 2003; STEINMANN *et al.*, 2006).

No Brasil, a transmissão do *S. mansoni* acontece em ambientes hídricos de água com salinidade de até 0,6%, habitados por caramujos planorbídeos das espécies *glabrata*, *tenagophila* e *straminea*, apesar de evidências experimentais demonstrarem a susceptibilidade de outras espécies de *Biomphalaria*. A presença dessas espécies é essencial para a introdução e manutenção dos focos da esquistossomose mansoni, mas o sucesso da instalação e manutenção desses focos necessita da convergência de uma série de fatores biológicos e ambientais que, conforme a maior ou menor intensidade, determinam as diferentes prevalências e morbidades dessa infecção. Além dos fatores biológicos e ambientais, deficiências do saneamento básico favorecem a transmissão do parasito (TELES, 2005).

### 1.1 Epidemiologia da esquistossomose

A esquistossomose mansoni acomete mais de 200 milhões de indivíduos no mundo (BINA; PRATA, 2003), dos quais 20 milhões apresentam morbidade grave. Além disso, 15 mil mortes por ano são associadas às seqüelas da infecção (OMS, 2002). A esquistossomose é endêmica em 76 países e territórios. Em meados de 2003, calculou-se que 779 milhões de pessoas estavam dentro da população de risco e 207 milhões de pessoas

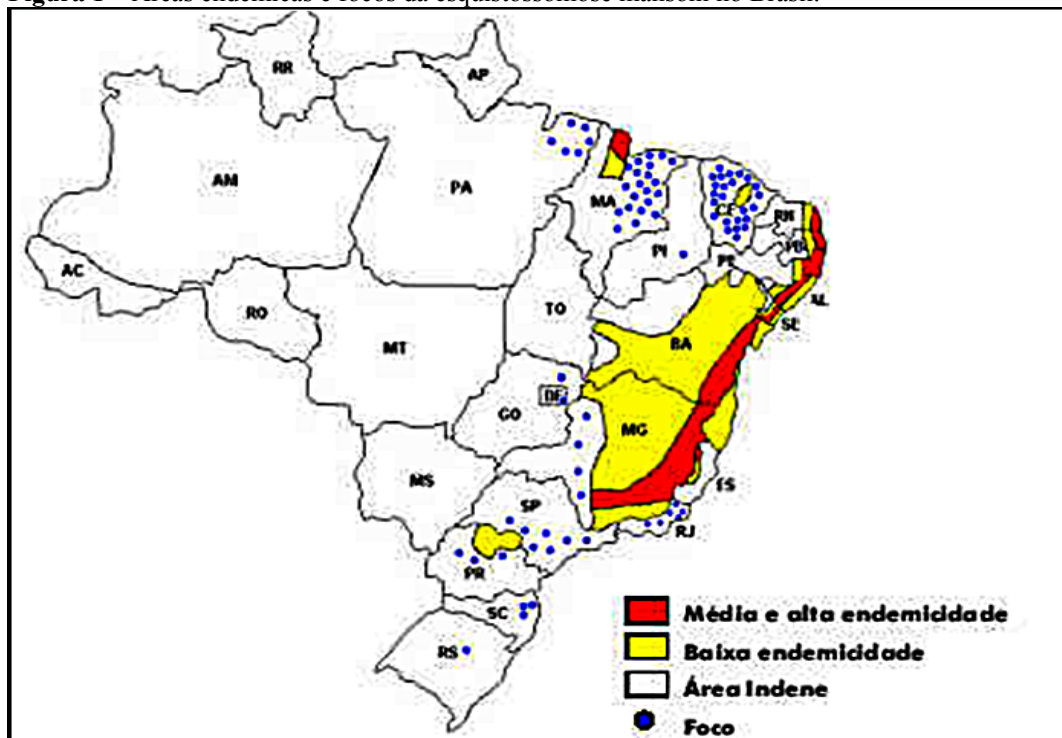
estavam infectadas (OMS, 2008). A relevância da esquistossomose como problema de saúde pública diz respeito à sua cronicidade, ampla distribuição geográfica e impacto na economia e pelas suas repercussões sobre a atividade produtiva da população infectada (RESENDES; SOUZA; BARBOSA, 2005).

O Brasil, apesar dos esforços para controlar a doença, é o país da América do Sul onde se concentra o maior número de casos registrados, estimando-se que afete 4,6% da população, ou seja, aproximadamente 8 milhões de indivíduos (PASSOS; AMARAL, 1998; KATZ; PEIXOTO, 2000; RESENDES; SOUZA; BARBOSA, 2005).

Atualmente o Ministério da Saúde através da SVS (Secretaria de Vigilância em Saúde), realiza um Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose e Geohelmintoses com o objetivo de prever, com mais exatidão, a real prevalência da esquistossomose no Brasil e a partir daí poder reavaliar as ações do programa de controle da doença.

A doença é encontrada em aproximadamente 19 estados (Figura 1), deixando cerca de 26 milhões de habitantes sob risco de contraí-la (GAZZINELLI *et al.*, 2002). No Nordeste, onde ocorre a maioria dos casos, a esquistossomose constitui-se como um dos principais problemas médicos, em virtude de suas variadas e graves formas de manifestações clínicas (RESENDES; SOUZA; BARBOSA, 2005). Pernambuco é o estado mais afetado do Nordeste, sendo a doença considerada historicamente endêmica na zona rural. A área endêmica do estado corresponde a 17,5% de sua área total, estimando-se que 62% da população esteja sob risco de se infectar (COUTINHO *et al.*, 1997).

**Figura 1** – Áreas endêmicas e focos da esquistossomose mansoni no Brasil.



Fonte: Esquistossomose/ C GVEP/ CDTV/CENEPI/FUNASA/MS, (2005).

No Brasil, segundo Ferreira e Silva (2007), a mortalidade por esquistossomose foi reduzida em aproximadamente 62,9% entre os anos de 1980 a 2003. Embora essa redução possa ser um ótimo indicador do sucesso das ações de controle, dados da literatura mostram que a esquistossomose ainda continua sendo um grave problema de saúde pública (KATZ; ALMEIDA, 2003).

Alguns estudos regionais mostram uma situação preocupante e ainda longe da erradicação do parasito ou do controle da sua transmissão (CUTRIM; CHIEFFI; DE MORAES, 1998), ocasionando sérias conseqüências para o desenvolvimento sócio-econômico do país (RESENDES; SOUZA; BARBOSA, 2005; FERREIRA; SILVA, 2007).

No Estado do Ceará têm-se as primeiras notificações da esquistossomose a partir dos trabalhos científicos publicados por Maciel em 1925, o qual encontrou positividade de 2,8% dos 114 marinheiros cearenses estudados. A seguir, em 1934, Davis realizando diagnóstico da febre amarela em 7.387 amostras de fígado colhidas no Ceará, encontrou positividade de 0,66% para *S. mansoni*. Mas apenas em 1940 foi realizado o primeiro inquérito coproscópico no Estado, por Alencar, que encontrou casos autóctones na cidade de Redenção, com positividade de 12,2% em 199 amostras estudadas (ALMEIDA, 1999).

Pontes *et al.* (1999), em um projeto financiado pelo Ministério da Saúde e pelo Banco Mundial para avaliação das ações de controle da esquistossomose e delimitação das



áreas endêmicas, no período de 1977 a 1994, nos Estados do Ceará, Bahia, Pernambuco, Maranhão e Minas Gerais, apontaram quatro focos principais como área endêmica em nosso Estado: a Região Hidrográfica Pacoti-Choró-Pirangi, onde as maiores prevalências eram nas localidades banhadas pelo Rio Pacoti e Rio Choró, sendo o Maciço do Baturité o principal foco por abranger 10 municípios com altos índices de positividade; a Região Hidrográfica do Rio Curu, área que na época possuía um projeto de irrigação do Departamento Nacional de Obras Contra as Secas – DNOCS e onde a alta densidade de caramujos transmissores da esquistossomose, nos canais de irrigação, contribuía para a persistência do foco; a cidade de Quixadá e localidades periféricas, que tinham seus focos alimentados pelos canais de irrigação que provinham do Açude Cedro e do Rio Sitiá, afluente do Rio Jaguaribe e a Região Hidrográfica do Rio Jaguaribe, que abrangia os municípios de Barbalha, Crato, Juazeiro do Norte e Missão Velha.

No início das ações do Programa Especial de Controle da Esquistossomose – PECE no Ceará, segundo semestre de 1977, o município de Maranguape pertencia à Região da Bacia Hidrográfica Pacoti-Choró-Pirangi e possuía 283 localidades, destas 278 (98%) foram trabalhadas, apresentando 85 (31%) localidades positivas (PONTES *et al.*, 1999).

Em outro trabalho apresentado pelos mesmos pesquisadores, em que são avaliados os indicadores epidemiológicos e o impacto das ações de controle sobre a doença, Maranguape apresentou inicialmente coeficiente de prevalência de 2,5%; decaindo 12,5 vezes nos anos seguintes e voltando a aumentar 7,5 vezes no último ano da pesquisa. O número de localidades positivas caiu para 29, porém é importante ressaltar que o número de localidades trabalhadas foi menos de 50% das estudadas inicialmente. Estes fatos nos levam a pensar na possibilidade de um agravamento da doença neste município (PONTES *et al.*, 1999).

Dados do Programa de Controle da Esquistossomose – PCE, que substituiu o PECE a partir de 1979, indicam que até o ano de 2008, Maranguape possuía a localidade com maior índice de positividade para a esquistossomose no Estado, denominada Planalto do Cajueiro, a localidade estudada neste trabalho. Nessa localidade, a prevalência da doença tem aumentado a cada ano. Segundo os últimos levantamentos realizados pela Secretaria de Saúde da localidade, a prevalência era de 8,53% em 2006, passando para 13,76% em 2007, com aumento de 64% no número de casos positivos em apenas um ano, visto que o número de exames realizados foi aproximadamente o mesmo.

Dados recentes mostram que atualmente Maranguape apresenta uma baixa prevalência da doença. A localidade do Planalto do Cajueiro, após trabalhos desenvolvidos

através da utilização de diferentes métodos parasitológicos (PINHEIRO, 2010) e moleculares (CARNEIRO, 2011) tem hoje uma das mais baixas prevalências do Estado do Ceará.

## **1.2 Esquistossomose – A doença**

### ***1.2.1 Formas anatomoclínicas da esquistossomose***

A esquistossomose se apresenta no homem sob uma forma aguda e duas formas crônicas. Destas, uma das formas crônicas é leve, geralmente assintomática, atingindo a maioria dos indivíduos infectados que vivem nas áreas endêmicas, sendo chamada por vezes de forma hepatointestinal. A outra forma crônica é rara, e se manifesta geralmente com hepatoesplenomegalia e outros sinais de hipertensão porta, sendo usualmente designada como forma avançada ou hepatoesplênica (GRYSEELS *et al.*, 2006).

### ***1.2.2 Fase aguda***

Esta fase pode ser caracterizada, quanto a patologia, pela presença, em vários órgãos, especialmente no fígado, no intestino e no pulmão, de numerosos granulomas periovulares, ditos ‘hiperérgicos’, isto é, granulomas grandes, com predominante componente exudativo, com muitos eosinófilos, periferia pouco delimitada e freqüente necrose central ou halo de necrose periovular. Esta necrose pode assumir o aspecto hialino do chamado ‘fenômeno de Hoeppli’, ocorrendo um precipitado resultante da interação antígeno-anticorpo (KEPHART; ANDRADE; GLEICH, 1988).

A fase aguda ocorre várias semanas após a penetração das cercárias, sendo considerada uma reação alérgica toxêmica à migração e maturação das larvas do *S. mansoni*. Em geral os sintomas são febre, tosse seca, fraqueza, dor de cabeça, sintomas abdominais, urticária e/ou angioedema. A gravidade do quadro clínico varia de acordo com a carga parasitária e a resposta imunológica aos antígenos do parasito, sendo que imunocomplexos circulantes são encontrados em 55-93% dos pacientes com esquistossomose aguda. O padrão particular de citocinas apresentado, com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias como Interleucina (IL)-1, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e uma resposta pobre do tipo Th2 (IL-4 e IL-5), pode explicar o estado geral alterado durante esta fase. Além disso, a toxicidade direta dos eosinófilos também desempenha um papel importante, pois durante a ativação de células há liberação do conteúdo dos seus grânulos, contribuindo para o

agravamento da doença, afetando diretamente os vasos do coração e do cérebro (MOUNTFORD, 2005).

Uma grande parte dos indivíduos infectados, contudo, pode permanecer assintomática, dependendo de vários fatores e, principalmente, da intensidade da infecção (PRATA, 1997). A fase sintomática aguda é descrita principalmente em indivíduos não-imunes (muitas vezes turistas) expostos à água contaminada em áreas endêmicas (CORACHAN, 2002). Nas áreas consideradas hiperendêmicas (taxas de infecções > 90%), a fase aguda da doença é rara; nas áreas não endêmicas, essa fase é mais comum e apresenta maior gravidade (GELFAND, 1964; DOMINGUES; DOMINGUES, 1994; LAMBERTUCI *et al.*, 2000). Caso não seja diagnosticada e tratada corretamente, a doença pode evoluir para a fase crônica (KATZ; ALMEIDA, 2003).

As manifestações clínicas são caracterizadas por prostração, febre e eosinofilia, que podem surgir alguns dias após a exposição cercariana ou, mais frequentemente, cerca de um mês depois, coincidindo com o começo da eliminação de ovos nas fezes, o que pode provocar dores abdominais e diarreia, acompanhado de muco e sangue. Daí se dizer que a forma aguda pode ser pré ou pós- postural (HYATT *et al.*, 1979).

### **1.2.3 Fase Crônica**

Apesar do aparecimento de casos agudos, a esquistossomose é considerada uma doença crônica, com uma tendência impressionante a exibir um padrão bipolar, com cerca de 90% de formas leves, sendo os pacientes muitas vezes assintomáticos, e de 4-10% de formas graves ou avançadas, com correlação positiva com o grau de transmissibilidade de uma determinada área geográfica endêmica (ANDRADE; DE QUEIROZ, 1968).

A fase crônica pode ser dividida em três formas clínicas: intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica, sendo a forma hepatoesplênica subdividida em compensada e descompensada (BINA, 1981).

A forma intestinal é muito comum nas áreas endêmicas (90 a 95%), sendo mais frequentemente encontrada em pacientes cronicamente infectados que, geralmente, são assintomáticos. Na maioria dos casos, os sintomas permanecem discretos enquanto a carga parasitária for baixa e o acúmulo de ovos nos tecidos for pequeno. Nessa forma, as lesões hepáticas são moderadas e os sintomas tais como, perda de apetite, desconforto abdominal, astenia, cólicas intestinais, diarreia e disenteria são geralmente brandos e bastante variáveis, podendo persistir durante anos, pela dificuldade de diagnóstico, além de haver sintomas

similares a outros tipos de doença (DOMINGUES; DOMIGUES, 1994; LAMBERTUCCI *et al.*, 2000).

A medida que os ovos são arrastados pela circulação e se alojam no fígado, a parasitose se agrava, levando o paciente a desenvolver a forma hepatointestinal. Embora a sintomatologia de ambas as formas seja semelhante, as lesões hepáticas na forma hepatointestinal são mais intensas que na intestinal, com baço e fígado discretamente palpáveis. O quadro clínico pode evoluir e o paciente desenvolver a forma hepatoesplênica, que se caracteriza pelo comprometimento e aumento considerável do fígado e baço (DOMINGUES; DOMINGUES, 1994).

A forma hepatoesplênica compensada é caracterizada por hepatoesplenomegalia com discreta hipertensão portal. Nessa fase, há pacientes que permanecem na sua forma clínica estacionária ou compensada conservando, um bom estado geral, com sintomatologia de pequena intensidade ou podendo evoluir para a forma mais grave da doença, a hepatoesplênica descompensada, a qual acomete uma porcentagem pequena da população infectada (cerca de 10%), dependendo da área de estudo (ANDRADE; VAN MARCK, 1984). A mortalidade por esquistossomose ocorre, principalmente, nessa forma, sendo suas principais manifestações clínicas a ascite, circulação colateral e formação de varizes gastroesofágicas, decorrentes da hipertensão portal, ocasionada pela fibrose hepática de Symmers. Quando essas varizes rompem, ocorrem hemorragias digestivas graves, muitas vezes fatais (PRATA, 1997; BRASIL, 2006).

### **1.3 Alterações renais na esquistossomose**

A doença causada pelo *S. mansoni* pode acometer os rins de forma indireta causando uma disfunção nesse órgão, chamada glomerulonefrite membranoproliferativa esquistossomótica (ANDRADE; ROCHA, 1979). Trata-se de uma reação de hipersensibilidade do tipo III, onde o complexo antígeno-anticorpo pode chegar aos glomérulos, produzindo uma lesão tecidual em consequência da sua capacidade de ativar o sistema complemento. Histologicamente, esse distúrbio caracteriza-se por alterações da membrana basal, proliferação de células glomerulares e infiltração por leucócitos. A nefrite intersticial resultante pode apresentar síndrome de disfunção tubular antes da doença renal crônica progressiva (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

A possível associação entre a infecção por *S. mansoni* e lesões renais foi levantada pelos clínicos há algum tempo. Observações anteriores foram baseadas em características tais

como proteinúria e presença de anormalidades morfológicas nas biópsias renais ou em materiais de autópsias (ANDRADE; VAN MARCK, 1984).

### ***1.3.1 Prevalência do envolvimento renal na esquistossomose***

A prevalência do envolvimento renal na esquistossomose mansoni é variável, dependendo da análise. Os diversos estudos, entretanto, têm demonstrado o envolvimento renal de 12% a 15% dos pacientes, sendo mais freqüente nos pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni (ANDRADE; DE QUEIROZ, 1978; ZATZ; ROMÃO; NORONHA, 2003).

Estudando material de autópsia, Andrade e De Queiroz em 1978, encontraram uma prevalência de glomerulonefrite esquistossomótica de 10% a 12% em pacientes hepatoesplênicos. Em um estudo clínico prospectivo, Rocha *et al.* (1976), encontraram manifestações renais em 15 dos 100 pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica, achado equivalente ao relatado por Barsoum, no Egito em 1993. Os dados apresentados não refletem a real prevalência do envolvimento renal na esquistossomose mansoni devido os pacientes terem sido avaliados em hospitais e algumas dessas análises foram incluídas apenas pacientes com a forma hepatoesplênica da parasitose.

Em um estudo longitudinal realizado em uma zona endêmica na Bahia, Bina (1981) encontraram presença de proteinúria em 14,8% dos pacientes, sendo 24,7% na forma hepatoesplênica e 4,6% na forma hepatointestinal da esquistossomose mansoni. Embora um grupo controle não tenha sido incluído no estudo, é possível que esta represente uma prevalência mais próxima ao real.

### ***1.3.2 Glomerulopatia Esquistossomótica: Patogenia***

A glomerulopatia membranoproliferativa (GNMP) é entidade clínico-patológica caracterizada pelo aumento da celularidade mesangial (proliferação) e pela presença de depósitos eletrodensos na membrana basal dos glomérulos, associada à síndrome nefrótica (SN) ou proteinúria não-nefrótica com micro-hematúria e mais raramente hematúria isolada (GLASSOCK, 1986). Este tipo de lesão glomerular tem recebido outras designações, mas a maioria dos autores aceita preferencialmente GNMP e glomerulonefrite (GN) mesângio-capilar como sinônimos (KINCAID, 1972; DONADIO, 1989). A GNMP é entre todas as glomerulonefrites crônicas a que apresenta um dos piores prognósticos (DONADIO, 1989;

SCHENA, 1988). É considerada primária quando ocorre isoladamente, ou secundária, quando ocorre em associação com outras alterações clínicas, como as associações com as doenças sistêmicas por imunocomplexos, as doenças neoplásicas, as infecciosas e as hepáticas, além da lipodistrofia parcial e algumas discrasias sanguíneas (JONES, 1977; DONADIO, 1988).

A GNMP também pode ser subdividida em três tipos, de acordo com a localização dos depósitos eletrodensos. O tipo I apresenta depósitos de imunoglobulinas e complemento na região subendotelial dos capilares glomerulares e a membrana basal glomerular apresenta-se com aspecto de duplo contorno. Na imunofluorescência observam-se estes depósitos distribuídos de forma granular na região subendotelial e no mesângio. No tipo II, ou doença de depósito denso, observa-se que a membrana basal do glomérulo, do túbulo, da cápsula de Bowman e a parede das arteríolas apresentam-se espessadas com depósitos refrateis intramembranosos de material eletrodense, alternados com segmentos normais. Estes depósitos distribuem-se, muitas vezes linearmente, com áreas de interrupção, quando observados por imunofluorescência. O tipo III apresenta depósitos subendoteliais e subepiteliais, valendo lembrar, entretanto, que alguns autores consideram este tipo como variante da GNMP tipo I (GALLE, 1963; HABIB *et al.*, 1975; BEGER; CAMERON *et al.*, 1983). Do ponto de vista de apresentação e evolução, contudo, observam-se poucas diferenças entre os três tipos de GNMP (BOHLE, 1974; PONTICELLI; PASSERINI, 1994).

Descrição a respeito da GNMP no Brasil é escassa, entretanto, levantamentos epidemiológicos demonstram correlação com doenças endêmicas, sobretudo com a esquistossomose mansoni (MARTINELLI; PEREIRA; ROCHA, 1987). Na Bahia, observou-se GNMP em 32% de 61 biópsias renais realizadas em pacientes que apresentavam síndrome nefrótica, sendo que 1/3 dos casos estavam associados a esquistossomose (QUEIROZ; BRITO; MARTINELLI, 1987a). Em São Paulo, entre 450 biópsias renais realizadas no Hospital São Paulo, entre 1978 e 1994, observou-se GNMP em 10%, sendo que 14% destas estavam associados a esquistossomose, hepatite B ou C, hanseníase ou sífilis (LOPES, 1985).

A glomerulopatia esquistossomótica constitui-se num exemplo de nefropatia parasitária induzida por complexos imune (ANDRADE; ROCHA, 1979; ANDRADE; VAN MARCK, 1984). Há indicações de que a sua prevalência nos casos de esquistossomose hepatoesplênica continua a mesma de uns trinta anos atrás, mas como os casos dessa última condição diminuíram, os exemplos da nefropatia se tornaram raros na atualidade (MARTINELLI; SILVEIRA; ROCHA, 1999).

O interessante é que tal tipo de glomerulopatia foi um dos raros casos em que foi possível se demonstrar os antígenos e anticorpos envolvidos, bem como o mecanismo da

produção da lesão glomerular e seus aspectos ultra-estruturais (ANDRADE; ROCHA; 1979; ANDRADE; VAN MARCK, 1984). Acredita-se que a alteração renal inicial seja secundária ao depósito de imunocomplexos circulantes, ou formados *in situ*, pois já foi demonstrada a presença de antígenos derivados do parasito ou de seus ovos em glomérulos humanos (BARSOUM, 1993).

Na esquistossomose hepatoesplênica há um desvio de sangue portal, transportando a carga principal de antígenos para a circulação sistêmica, sendo o principal mecanismo pelo qual o fígado pode ser excluído do processamento dos antígenos esquistossomóticos, favorecendo a oferta de antígenos para os rins. O antígeno principal parece ser um polissacarídeo de alto peso molecular, oriundo do revestimento do tubo digestivo do verme adulto. Este antígeno é quase totalmente seqüestrado pelas células de Kupffer na sua passagem pelos sinusóides hepáticos e assim não aparecendo na circulação nos casos de infecção aguda. Na presença de hipertensão portal, a circulação colateral desvia o antígeno gerado pelos vermes na circulação mesentérica para a circulação geral, e assim chega aos rins e é depositado na região mesangial dos glomérulos. Além disso a gravidade das lesões glomerulares, bem como proteinúria, pode ser correlacionada com a insuficiência da função hepática por macrófagos (BARSOUM, 1993).

A doença parasitária associada com antígeno glomerular pode explicar a presença de lesões renais não só na esquistossomose hepatoesplênica, mas também em pacientes com a forma hepato-intestinal da doença (ABENSUR *et al.*, 1992). Entretanto, a carga parasitária e a duração da infecção são importantes, já que a glomerulopatia também aparece na forma hepato-intestinal (BARSOUM, 1993; SOBH, 1987).

Vários padrões de patologias glomerulares foram descritos associados à esquistossomose mansoni e uma classificação histopatológica foi sugerida por Barsoum, em 1993: Grupos com diferentes graus de glomerulonefrite mesangioproliferativa, glomerulonefrite exudativa (associado com infecção por *Salmonella*), membranoproliferativa tipo I (mais comum) e glomerulonefrite tipo III, glomeruloesclerose focal e segmentar, e amiloidose. A progressão destes grupos tem sido demonstrada, particularmente, entre as formas mesangioproliferativa e membranoproliferativa observados em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (BRITO *et al.*, 1999).

Sobh *et al.* (1987), usando um anticorpo monoclonal, demonstraram depósitos de antígenos esquistossomóticos por técnicas de imunofluorescência em 12 dos 17 pacientes com diferentes padrões de doenças glomerulares crônicas, mas com predomínio de

glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I. A imunofluorescência é inespecífica e segue os padrões das formas primárias (DE BRITO *et al.*, 1970; HOUBA, 1979).

A apresentação clínica é variável, sendo a glomerulopatia assintomática em até 35% dos pacientes. Entretanto, como o diagnóstico é realizado de forma tardia, a glomerulopatia encontra-se avançada com predominância dos mecanismos não-imunológicos da doença renal progressiva, como a síndrome nefrótica, hipertensão arterial e hipocomplementemia (MARTINELLI; SILVEIRA; ROCHA, 1999).

#### **1.4 Marcadores renais**

As lesões renais podem ser causadas por infecções, toxinas, isquemia, hipertensão, alterações genéticas ou distúrbios metabólicos, doenças auto-imunes ou rejeição de enxertos renais. Estas alterações podem induzir uma lesão renal aguda com redução súbita da função renal ou na produção urinária, podendo evoluir para a doença renal crônica (DRC). As alterações renais funcionais ou estruturais podem persistir por pelo menos 3 meses (KDOQI, 2002).

Determinar a natureza e a gravidade destas lesões o mais cedo possível é uma meta primordial para fins terapêuticos, para a intervenção e tratamento do paciente. Marcadores biológicos (biomarcadores), que identifiquem processos patogênicos ou respostas ao tratamento, são ferramentas valiosas para determinar a condição de um paciente, podendo ser utilizados para avaliar a predisposição de uma doença ou detectar anormalidades biológicas. Estes biomarcadores são mais utilizados para diagnosticar condições patológicas ou para fazer um prognóstico sobre o desenvolvimento da doença (TESCH, 2010).

##### **1.4.1 Eletrólitos**

A reserva funcional dos rins e seus mecanismos compensatórios podem prevenir as falhas funcionais por um período de tempo variável. Quando esgotadas as possibilidades de adaptação e as alterações morfológicas atingirem um ponto crítico, ocorre o início do déficit funcional, caracterizado principalmente por diminuição da capacidade de concentrar a urina, manifestada por poliúria e dificuldade para manter a homeostase de água e eletrólitos. Quando restam menos de 25% destes, o paciente entra no quadro clínico denominado uremia, causando desequilíbrio hidroeletrólítico e o hiperparatireoidismo secundário renal que, por



sua vez, tem consequências dramáticas (FINCO, 1995; POLZIN; OSBORNE, 1995; BROWN *et al.*, 1997; RUBIN, 1997).

Nos rins, o movimento de água está relacionado, de várias maneiras, ao transporte de sódio. A reabsorção de sódio no túbulo proximal se produz de modo isosmótico e está regulada para manter o volume sanguíneo, enquanto que na porção espessa ascendente da alça de Henle, a reabsorção do sódio constitui a base, tanto para a excreção do excesso de água, como para a conservação da água, mediante a produção de urina diluída ou concentrada (GLEADHILL; MITCHELL, 1999).

O potássio é filtrado pelo glomérulo e parcialmente reabsorvido no túbulo proximal, juntamente com outros eletrólitos que participam da reabsorção isosmótica de líquido e parte deste pode ser secretado no túbulo distal. Cerca de 98% do potássio encontrado no organismo está localizado dentro das células e estas têm um papel relevante nos mecanismos de regulação do íon, ou seja, no balanço dos rins (ROSA; WILLIAMS; EPSTEIN, 1992; BERLINER; GLEIBISH, 1998).

O cálcio presente no sangue encontra-se ligado à proteínas plasmáticas (principalmente albumina), formando complexos com pequenos ânions ou sob a forma ionizada. Em seu estado normal o cálcio não ligado às proteínas é filtrado pelos glomérulos e amplamente reabsorvido pelos túbulos renais, recuperando assim mais de 90% do cálcio filtrado (ROSOL; CAPAPEN, 1996). De um modo geral, a concentração sérica de cálcio total (SCat) reflete a concentração de cálcio ionizado (Cai), contudo, no paciente com insuficiência renal crônica (IRC), esta relação se perde (CHEW; NAGODE, 1990).

O fósforo é o sexto elemento mais abundante no organismo e, dentre suas inúmeras funções, pode ser destacado o fornecimento de energia para as atividades celulares. Portanto, o fosfato orgânico ocorre sob a forma de compostos de alta energia, tais como fosfocreatina e ATP. Cerca de 85% do fosfato estão contidos nos ossos sob forma de hidroxiapatita, 14% estão nas células de tecidos moles como constituintes de compostos orgânicos e 1% está presente no líquido extracelular. Do total de fosfatos no sangue, 30% apresentam-se sob forma orgânica como constituintes moleculares das hemácias e 70% são íons plasmáticos livres sob formas denominadas fosfato inorgânico (Pi) (BERNDT; KNOX, 1992; KNOCH, 1992). A excreção deste diminui com a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e gera alterações no balanço de cálcio e fósforo (KNOCH, 1992).

O magnésio (Mg) é considerado uma medida de função tubular, pois é reabsorvido pelos túbulos renais. Elevações do Mg indicam a perda do fluxo capilar peritubular resultando na lesão do túbulo-intersticial (DEEKAJORNDCH, 2007).

### ***1.4.2 Creatinina***

A creatinina é um produto residual da creatina e sua transformação acontece no tecido muscular. Cerca de 1% a 2% da creatina livre se converte espontânea e irreversivelmente em creatinina todos os dias. Logo, a quantidade de creatinina produzida é dependente da massa muscular e não apresenta grandes variações diárias. Ela é filtrada livremente no glomérulo. Ao contrário da uréia, a creatinina é ativamente secretada em uma pequena parcela, mas o suficiente para superestimar a TFG. A quantidade secretada não é constante e depende do indivíduo e da concentração plasmática desse analito, dificultando sua determinação (SODRE; COSTA; LIMA, 2007).

A determinação da medida da depuração da creatinina é realizada pela dosagem de creatinina no sangue e na urina de 24 horas, utilizando o método Jaffé ou testes enzimáticos. O comprometimento da função renal é classicamente detectada através da medição da creatinina sérica, que é então utilizada para estimar a TFG (SODRE; COSTA; LIMA, 2007).

A creatinina sérica é um dos métodos mais empregado para detectar alterações renais, mas este teste apresenta limitações analíticas importantes, como a interferência de substâncias exógenas e endógenas na sua medida, além de apresentar baixa sensibilidade para detectar alterações na função renal. Além disso, sofre influências decorrentes do gênero, idade e etnia, ocasionadas por variações da massa muscular e não por mudanças na função renal propriamente dita (PERRONE; MADIAS; LEVEY, 1992).

Em geral a creatinina deve ser considerada como parâmetro de referência para a função renal com cautela, pois suas concentrações podem não se alterar, até que uma quantidade significativa da função renal tenha sido perdida, o que significa que a lesão renal pode já estar presente (NGUYEN; DEVARAJAN, 2008).

### ***1.4.3 Albumina***

A albumina é uma das proteínas mais abundantes, durante o funcionamento renal normal, e é pouco excretada pelos rins (<30 mg/dia). No entanto, após uma lesão renal, a filtração glomerular da albumina está aumentada, enquanto a reabsorção e a degradação da albumina no túbulo renal estão reduzidas, resultando no aumento dos níveis de albumina intacta na urina, ou seja, albuminúria (TESCH, 2010).

Microalbuminúria define-se como a excreção urinária de albumina entre 30 e 300 mg/dia ou 20-200 ug/minuto, em duas determinações separadas por um intervalo superior a 3 meses (KRIMHOLTZ; SMITH; VIBERTI, 2004). Utiliza-se sobretudo na identificação de doentes com diabetes em risco de nefropatia e na avaliação do risco cardiovascular, por exemplo, em doentes hipertensos. Da totalidade de proteínas diariamente excretadas na urina, 20 a 30 mg correspondem a albumina, 10 a 20 mg a proteínas plasmáticas de baixo peso molecular (como as cadeias leves de imunoglobulinas) e 40 a 60 mg a proteínas secretadas pelo ramo ascendente da alça de Henle e túbulo distal, destacando-se a proteína de Tamm-Horsfall e a Imunoglobulina A (FLOEGE; FEEHALLY, 2007).

A dosagem da albumina é usualmente realizada em urina coletada durante a noite com tempo marcado ou em 24 horas com ou sem tempo marcado. Estes tipos de coletas apresentam algumas desvantagens, como o incômodo para o paciente de realizar a coleta em 24 horas e anotar os horários, além da possibilidade de o paciente cometer erros durante o procedimento, como desprezar alguma das micções ou anotar o tempo de maneira incorreta. Com o objetivo de facilitar e diminuir os custos do diagnóstico da microalbuminúria, o rastreamento pode ser realizado com a medida da albumina em uma amostra de urina casual e, se alterado, deve ser confirmado com uma nova coleta de urina em amostra casual ou em 24 horas com tempo marcado (ZELMNOVITZ *et al.*, 1997).

A albumina é utilizada como um marcador precoce de lesão renal, porque muitas vezes precede do declínio da função renal. No entanto, não distingue diferentes tipos de doença renal e não prevê a progressão da doença impedindo assim a eficácia terapêutica (POLKINGHORNE, 2006).

### **1.5 Novos biomarcadores renais**

Os marcadores mais utilizados para a detecção renal não mostram com precisão o início decorrente da lesão renal aguda, pois apresentam pouca sensibilidade e especificidade para indicar esta lesão (MORRI; NAKAO, 2007). A creatinina sérica não reflete com precisão a estimativa do RFG durante a insuficiência renal aguda (IRA), provavelmente superestimando a taxa de filtração glomerular (TFG). Assim, pequenas alterações na creatinina refletem a diminuição substancial da TFG (BELLOMO *et al.*, 2004). Portanto, novos biomarcadores são necessários, não só para auxiliar no diagnóstico precoce, mas também para servir a vários outros fins, como na IRA e seus subtipos exigentes como pré-renal/intrínseca ou pós-renal. Ajudando a identificar o sítio primário da lesão intra-renal

provocada, diferindo entre túbulo proximal, túbulo distal, interstício e da vasculatura. Também é importante para o auxílio da identificação de etiologias subjacentes como isquemia, toxinas, sepse, distinguindo de outras formas de doença renal aguda como a infecção do trato urinário (ITU), glomerulonefrite e nefrite intersticial. Para superar esses obstáculos, uma extensa pesquisa para marcadores laboratoriais mais adequados à monitorização da função renal é necessária (URBSCHAT; OBERMULLER; HHAFERKAMP, 2011).

As ferramentas da ciência moderna têm proporcionado novos biomarcadores promissores para lesão renal aguda (LRA), com mais sensibilidade e especificidade. Estes incluem o NGAL, Cistatina C, IL-18, KIM-1 e o MCP-1/CCL2. Estes representam biomarcadores seqüenciais, sendo úteis para: detectar a lesão renal aguda, avaliar a duração renal e ajudar a distinguir entre os vários tipos de etiologias da insuficiência renal aguda.

Diante desses dados, neste trabalho procurou-se estudar alguns biomarcadores tradicionais e um biomarcador renal mais sensível e específico, no caso, MCP-1/CCL2 para avaliar a função renal em indivíduos com esquistossomose mansoni.

## **1.6 Proteína quimiotática de monócitos-1 MCP-1 /CCL2**

A Proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1/CCL2), também conhecida como fator ativador de macrófagos, é membro da superfamília CC das quimiocinas (GU; TSENG; ROLLINS, 1999).

As quimiocinas, família de citocinas quimiotáticas, contribuem para a resposta inflamatória, dada a capacidade de induzirem recrutamento e ativarem populações de leucócitos e induzirem a degranulação, além de levarem à liberação de mediadores inflamatórios de células efetoras, tais como basófilos, mastócitos, neutrófilos e eosinófilos (YOSHIMURA *et al.*, 1987; ZLOTNIK; MORALES; HEDRICK, 1999). A riqueza de dados demonstraram que as quimiocinas, as selectinas e as integrinas atuam como sinalizadoras para ordenar e dirigir a migração de leucócitos efetores (WIEDERMANN *et al.*, 1993; BAGGIOLINI; DEWALD; MOSER, 1997; WEBER *et al.*, 1999). As quimiocinas atuam ligando-se a receptores específicos e regulando a atividade das células-alvo (BAGGIOLINI; DEWALD; MOSER, 1997; CHUNG, 2001). Esses receptores são altamente específicos e costumam estarem presentes em pequeno número nas células não ativadas. No entanto, este número aumenta rapidamente após a ativação celular podendo interferir tanto nas células que

as produziu como nas células-alvo, podendo potencializar ou bloquear a ação de outras citocinas através de sua atuação na expressão dos receptores (CHUNG, 1999).

Os receptores das quimiocinas são receptores acoplados à proteína G com sete domínios transmembrana presentes na superfície celular (HORUK *et al.*, 1994; MURPHY *et al.*, 1996; YAMAGATA; ICHINOSE, 2006). A nomenclatura utilizada para descrever esses receptores é baseada na classe de ligantes de quimiocinas (C, CC, CXC, e CX<sub>3</sub>C) que interagem com o receptor (LUSTER, 1998). A expressão diferencial dos receptores de distintos subconjuntos de leucócitos é um componente importante da especificidade de ação das quimiocinas (LUSTER, 1998; MANTOVANI *et al.*, 1998). MCP-1 é um ligante para o receptor CCR2 (CHARO *et al.*, 1994).

MCP-1 atua como um potente ativador de monócitos/macrófagos (MATSUSHIMA *et al.*, 1989; JIANG *et al.*, 1992). Além disso, a MCP-1 pode ativar outros tipos de células como as células NK, células T, eosinófilos, basófilos e células hepáticas (CARR *et al.*, 1994; LOESTCHER *et al.*, 1996). É uma quimiocina cuja produção é regulada por um gene localizado no cromossomo 17, na região 17q11,2-q12 (ROLLINS, 1990). É produzida pelas células mesangiais renais (KOHAN, 1992; IKEDA *et al.*, 1992), endoteliais (LUSTER, 1998), epiteliais tubulares (SCHMOUDER *et al.*, 1993), musculares lisas e inflamatórias (CARR *et al.*, 1994), em resposta à interleucina-1 $\beta$  (SICA *et al.*, 1990), interferon- $\gamma$  (SCHMOUDER *et al.*, 1993), angiotensina II (RUIZ-ORTEGA *et al.*, 1998), lipoproteína de baixa densidade (LDL) (ROVIN; TAN, 1993), imunocomplexos de IgG (HORA *et al.*, 1992) e TNF- $\alpha$  (SCHONOUDEK *et al.*, 1993), sendo que a sua expressão é inibida pela prostaglandina E (JOCK *et al.*, 1996).

Elevados níveis de MCP-1 em humanos têm sido associados com várias doenças, como sepse, doença de Crohn, nefrite lúpica, esclerose amiotrófica, esclerose múltipla, artrite reumatóide, pancreatite aguda e aterosclerose (BOSSINK *et al.*, 1995; KUSANO *et al.*, 2004) e em vários cânceres, incluindo o carcinoma gástrico, esôfago, ovário, pâncreas, bexiga e câncer de mama (OHTA *et al.*, 2003).

### **1.7 MCP-1 e doenças renais**

Há um grande número de evidências de que MCP-1 desempenha um papel importante na patogênese da insuficiência renal progressiva e em diferentes tipos de doenças renais baseado em observações em vários modelos animal e humano (SEGERER *et al.*, 2000).

Durante as doenças renais ocorre a infiltração de monócitos/macrófagos e células T, tendo um papel central na fibrose intersticial e na progressão da insuficiência renal crônica. Durante este processo, ocorre a ligação das citocinas, substâncias vasoativas, quimiocinas nas suas respectivas células-alvo. Essa interação pode contribuir para a cura ou a progressão da lesão renal (BOHLE *et al.*, 1992).

As quimiocinas contribuem de maneira importante para a inflamação glomerular ou inflamação do túbulo-intersticial (ZOJA, 1991; HORA *et al.*, 1992; ROVIN; YOSHIUMURA; TAN, 1992; SATRIANO *et al.*, 1993; STAHL *et al.*, 1993; LUCKOW; SCHLONDORFF; WOLF, 1995; SCHONDORFF *et al.*, 1997; GERRITSMA *et al.*, 1998). Todos os tipos de células renais (endoteliais, mesangiais, tubular epiteliais, células intersticiais e podócitos) são capazes de produzir quimiocinas em uma célula em estímulo de forma específica. Em geral, os estímulos pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , e lipopolissacarídeos (LPS), principalmente em conjunto, rapidamente podem induzir CCL2, CXCL8, e CXCL10 (ROVIN; YOSHIAMURA; TAN, 1992; SATRIANO *et al.*, 1993; DECKERS *et al.*, 1998; BANAS *et al.*, 1999). Os complexos imunes IgG e IgA expressos por células mesangiais também podem induzir o aumento da regulação de CCL2, CXCL8, e CXCL10.

Estudos abordando quimiocinas mostraram que MCP-1 desempenha um papel central na infiltração de leucócitos e no recrutamento de monócitos glomerulares. A infiltração de células inflamatórias desempenha um papel importante no desenvolvimento de glomerulonefrites, acompanhadas pela deposição de matriz extracelular. Portanto, a inibição dessas células inflamatórias pode ser uma medida importante na prevenção de cicatrizes renais (FENG; XIA; WILSON, 1995; WU; DOLECKI; LEFKOWITH, 1995; TANG; QI; WARREN, 1996; WADA *et al.*, 1996; FUJINAKA *et al.*, 1997).

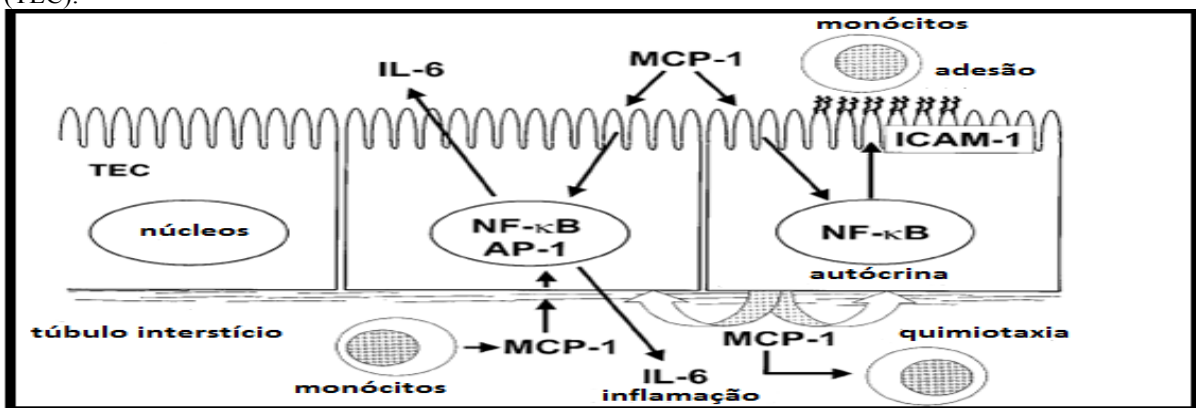
MCP-1 pode ativar células epiteliais tubulares *in vitro* (VIEDT *et al.*, 2002), causando um aumento no tempo de secreção da interleucina-6 (IL-6) e induzindo a expressão da molécula de adesão-1 (ICAM-1), através da via Gi-proteína, proteína cinase C (PKC) e dependente de cálcio intracelular (Figura 2). Outra ação intracelular importante é a ativação do fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), fator de transcrição envolvido na resposta imunológica e inflamatória, e a ativação da proteína-1 (AP-1), fator de transcrição envolvido na resposta inflamatória.

IL-6 tem contribuído para a progressão da doença renal (FUKATSU *et al.*, 1991; LEONARD *et al.*, 1999), devido correlacionar-se com o grau de hiperproliferação celular, atrofia tubular e a intensidade do infiltrado intersticial (RANIERI *et al.*, 1996; RYFFEL *et al.*,

1994). O aumento da expressão da molécula de adesão ICAM-1 nas células tubulares ou glomerulares tem sido observado em diferentes formas de glomerulonefrites e na inflamação túbulo intersticial (BRADY, 1994). Assim, os efeitos de MCP-1 observados nas células epiteliais tubulares *in vitro* podem ser etapas críticas durante a progressão *in vivo*.

As quimiocinas produzidas pelas células tubulares proximais podem ser induzidas pela albumina, que são atraídas para suprir os efeitos da proteinúria, podendo causar danos nos glomérulos ou no túbulo intersticial (WANG *et al.*, 1997; ZOJA *et al.*, 1998). Em resumo, a ação quimiotática de MCP-1 pode exacerbar a resposta inflamatória renal pela indução de citocinas e expressão de moléculas de adesão nas células epiteliais tubulares (TERKELTAUB, 1994).

**Figura 2** – Esquema dos efeitos diretos e indiretos de MCP-1 em humanos nas células epiteliais tubulares (TEC).



Fonte: VIETD *et al.*, (2002).

As alterações patológicas glomerulares ou tubulares ativam as células renais intrínsecas, causando uma produção local de mediadores pró-inflamatórios. Podem ser causadas por alterações imunológicas, tóxicas, isquêmicas ou mecânicas, que podem ter como alvo um tipo específico de célula renal como as células endoteliais, mesangiais, epiteliais ou intersticiais. A expressão de quimiocinas e os seus receptores em conjunto com os mediadores inflamatórios (como IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , ativador de plaquetas, espécies reativas de oxigênio, etc), promovem a regulação e a ativação de selectinas e integrinas nos leucócitos e nas células endoteliais levando a adesão, migração transendotelial e infiltração de subconjuntos específicos de leucócitos (BRADY, 1994).

Durante a fase de amplificação, fatores pró-inflamatórios presentes nos glomérulos podem chegar aos capilares peritubulares através da circulação renal, causando a perda da barreira por ultrafiltrados celulares, principalmente quando ocorre a proteinúria.

Além disso, as proteínas e os lipídios podem escapar através destes glomérulos causando um "stress" nas células tubulares proximais e em conjunto com os mediadores inflamatórios podem levar a ativação das células tubulares e intersticiais e uma produção de quimiocinas adicionais, resultando em um infiltrado de células mononucleares intersticiais. Da mesma forma, as células parietais da cápsula de Bowman podem ser ativadas, liberando quimiocinas para o interstício. Este processo pode ajudar a explicar a causa acentuada da infiltração periglomerular vista em algumas doenças renais. O infiltrado periglomerular pode desempenhar uma ruptura da cápsula de Bowman, abrindo as portas para as células T, macrófagos e fibroblastos que podem invadir o espaço urinário e danificar as células epiteliais, resultando em uma lesão glomerular irreversível. Assim, um ciclo iniciado com os danos glomerulares na ausência de sinais de regulação pode causar uma lesão tubular, inflamação intersticial e fibrose na fase de progressão. É claro, que as inflamações renais nem sempre terminam em lesões crônicas, mas os eventos iniciados durante a inflamação normalmente causam a evolução da doença (SEGERER; NELSON; SCHLONDORFF, 2000).

As lesões das células epiteliais do túbulo proximal e a inflamação intersticial têm sido relatadas como pré-requisitos para a deposição da matriz extracelular desenvolvendo assim a fibrose intersticial (EDDY; GIACHELLI, 1995). A gravidade da proteinúria está correlacionada com a lesão do túbulo-intersticial, tanto em modelo humano como animal em doenças renais (EDDY; GIACHELLI, 1995). O aumento da síntese de citocinas e quimiocinas por infiltrado de células inflamatórias e células renais tem sido relatado em várias formas de glomerulonefrite e nefrite do túbulo-intersticial (SEGERER; NELSON; SCHLONDORFF, 2000). Evidências no processo da inflamação intersticial, derivadas de estudos *in vitro*, demonstraram que a proteinúria urinária causa o aumento da produção de citocinas quimiotáticas, proteínas da matriz e altera a expressão de moléculas de superfície de adesão nas células epiteliais do túbulo proximal (ZOJA *et al.*, 1991).

Grandaliano *et al.* (1997), estudando a regulação de MCP-1 em culturas de células mesangiais demonstraram que estas células sintetizam e liberam pelo menos três formas diferentes de MCP-1 e que o IFN- $\gamma$  e outras citocinas regulam a secreção de MCP-1. Em outro estudo com células mesangiais, Rovin e Tan (1994) mostraram que MCP-1 não está presente nos glomérulos sem nefropatia proliferativa.

Na nefropatia diabética, a fonte predominante de MCP-1 são os túbulos corticais (CHOW *et al.*, 2006), semelhante em outras doenças inflamatórias renais (TESCH *et al.*, 1999). O acúmulo de macrófagos e miofibroblastos em torno desses túbulos estão associados com a lesão tubular levando ao agravamento da função renal (CHOW *et al.*, 2004).



O papel de MCP-1 e do seu receptor CCR2 na progressão da nefropatia diabética ainda permanece incerto. Chow *et al.* (2006), induziram a nefropatia diabética tipo 1 com estreptozotocina em camundongos deficientes para MCP-1 e em camundongos selvagens (não deficientes para MCP-1) para estudarem a progressão dessa nefropatia. Os autores observaram que nos camundongos selvagens ocorreu desenvolvimento da nefropatia diabética associado ao aumento da produção de MCP-1 pelo rim, principalmente pelos túbulos, enquanto que em camundongos deficientes de MCP-1 ocorria proteção de macrófagos no glomérulo e intertício.

Kanamoci *et al.* (2007), demonstraram que camundongos portadores de nefropatia diabética tipo 1, após o uso de antagonista de MCP-1/CCR2 evoluíram com redução da glomerulosclerose sugerindo, assim, um papel crucial de MCP-1 na progressão da doença.

Zoja *et al.* (1997), estudando camundongos NZB/W, um modelo genético de doença por imunocomplexos que mimetiza o Lupus em humanos, demonstraram um aumento progressivo da expressão do ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) de MCP-1 no glomérulo e nas células tubulares, correlacionados à progressão da doença e em associação com o aumento da infiltração das células monucleares. Esses camundongos, quando tratados com ciclofosfamida, mostraram diminuição da expressão do RNAm de MCP-1 no tecido renal, baixo influxo de células inflamatórias e preservação das estruturas glomerulares e tubulares.

Tesch *et al.* (1999), descreveram uma redução importante no infiltrado de células monucleares no tecido renal, diminuição da proteinúria e aumento da sobrevivência, além de diminuição da expressão de CCR2, em camundongos lúpicos MRL/FAZ<sup>lpr</sup>, geneticamente deficientes para MCP-1 quando comparados com camundongos lúpicos MRL/FAZ<sup>lpr</sup> selvagens.

Em seres humanos, os estudos de Noris *et al.* (1995) e Li *et al.* (2006), mostraram que pacientes lúpicos apresentavam níveis mais elevados de MCP-1 urinário e sérico do que em voluntários saudáveis, e que também pacientes lúpicos com nefrite lúpica ativa apresentavam níveis mais elevados de MCP-1 urinário que pacientes com nefrite lúpica em remissão. O estudo de Wada *et al.* (1996), no entanto, não demonstrou relação entre MCP-1 urinário ou sérico com número de macrófagos no interstício, sedimento urinário e níveis de anti-DNA, porém mostrou relação com o tratamento, uma vez que os pacientes que apresentavam níveis elevados de MCP-1, urinário evoluíram com queda significativa, após remissão induzida por corticóides.

Também já foi mostrado o aumento da expressão gênica e da proteína MCP-1 em biopsias renais de pacientes submetidos a transplante renal, os quais apresentaram rejeição

celular aguda. Nestes mesmos pacientes, o aumento da excreção urinária de MCP-1 correlacionava-se com a expressão tissular e havia uma significativa redução dos níveis de MCP-1 urinários naqueles pacientes que respondiam ao tratamento anti-rejeição (GRANDALIANO *et al.*, 1997).

Os níveis de MCP-1 também podem estar presentes na patogênese de outras doenças. Sabendo que as células espumosas, derivadas dos monócitos são os principais componentes do ateroma. Neilken *et al.* (1991), estudaram placas provenientes de endarterectomia de carótidas e evidenciaram expressão de MCP-1 principalmente nos macrófagos oriundos do ateroma, com isso sugeriram o potencial papel de MCP-1 na patogênese desta doença. Os níveis de MCP-1 estão significativamente aumentados no líquido sinovial de pacientes portadores de artrite reumatóide quando comparados com o líquido de pacientes portadores de osteoartrose, assim como o nível sérico de MCP-1 está aumentado, quando comparado com voluntários saudáveis (KOCH *et al.*, 1992).

Chensue *et al.* (1996), estudando a contribuição de MCP-1 para a infiltração granulomatosa, mediada por Th1 e Th2, em modelos de camundongos CBA com micobactéria tuberculose e em modelos de camundongos CBA com *S. mansoni*, observaram que MCP-1 contribui mais para a inflamação mediada por citocinas do tipo Th2 do que Th1.

O envolvimento renal na fase intestinal da esquistossomose é pouco relatado na literatura. Diante disso, procuramos saber se indivíduos de uma área de baixa endemicidade com esquistossomose mansoni crônica apresentam alterações renais.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Caracterizar as alterações renais em pacientes portadores de esquistossomose mansoni crônica no grupo pré-tratamento e no grupo pós-tratamento, provenientes de uma área de baixa endemicidade no Estado do Ceará.

### 2.2 Objetivos Específicos

1- Avaliar as características relacionadas ao sexo e idade nos indivíduos não infectados, infectados por *Schistosoma mansoni* e nos indivíduos pós-tratamento para esquistossomose mansoni;

2- Avaliar a função renal tubular e glomerular nos indivíduos não infectados, infectados por *Schistosoma mansoni* e nos indivíduos pós-tratamento para esquistossomose mansoni;

3- Detectar possíveis alterações renais através do biomarcador molecular MCP-1 (Proteína Quimiotática de Monócitos humanos) nos indivíduos não infectados, infectados por *Schistosoma mansoni* e nos indivíduos pós-tratamento para esquistossomose mansoni.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Delineamento do estudo

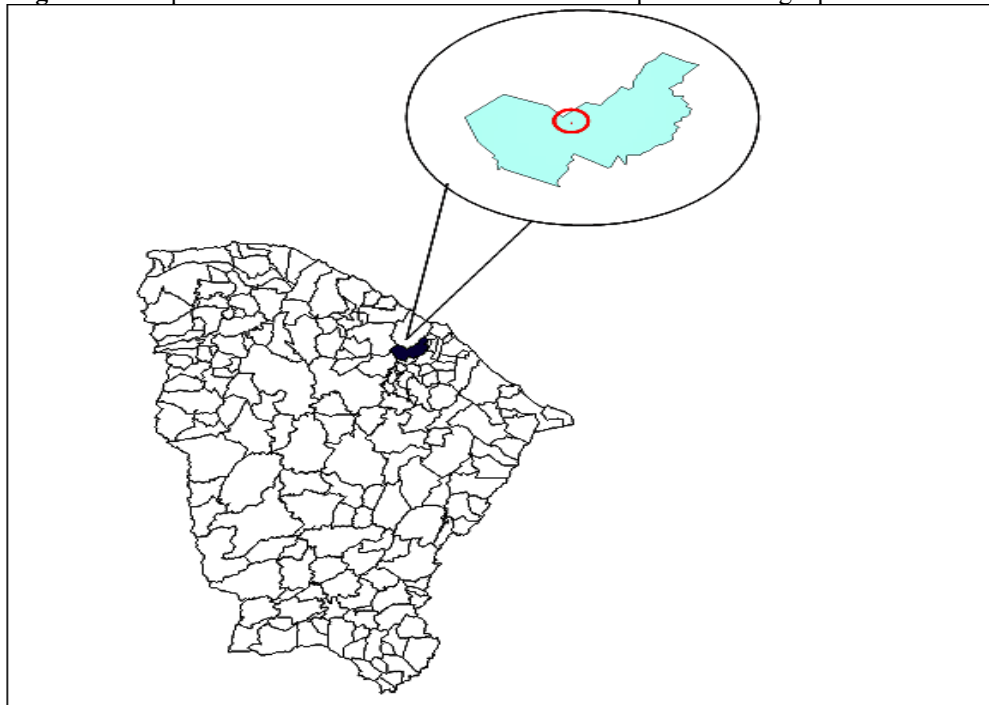
Trata-se de um estudo transversal, de caráter avaliativo e de natureza quantitativa e intervencionista.

#### 3.2 Área e população de estudo

##### 3.2.1 População e período do estudo

O estudo foi desenvolvido na localidade Planalto do Cajueiro localizado no município de Maranguape próximo a Fortaleza, nordeste do Ceará. O município possui uma área de aproximadamente 590, 886 km<sup>2</sup> com uma população estimada de 113.561 habitantes (IBGE, 2010), localizado no sopé da serra, a 68,57 m de altitude (Figura 3).

**Figura 3** – Mapa do Estado do Ceará destacando o município de Maranguape.



Fonte: TABWIN, (2011).

O Planalto do Cajueiro é uma pequena comunidade com uma estimativa de 903 habitantes, distribuídos em cinco quarteirões e delimitado por dois córregos (Figura 4).

**Figura 4** – Foto da localidade Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE.



Fonte: Arquivos LPPBM, (2011).

A população da comunidade Planalto do Cajueiro está situada em locais de risco para transmissão de doenças, como a esquistossomose, leishmaniose, dengue, entre outras, devido a baixa infra-estrutura e saneamento básico. A coleta dos dados do estudo ocorreu no período de 23 de agosto de 2010 a 23 de junho de 2011.

### **3.2.2 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no estudo indivíduos não infectados, infectados por *Schistosoma mansoni* e indivíduos pós-tratamento para esquistossomose mansoni, pertencentes a localidade Planalto do Cajueiro do município Maranguape-CE, com idade superior a 02 anos e inferior a 60 anos, de ambos os sexos, que concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. No caso dos indivíduos menores de idade, a autorização na participação da pesquisa ficou a cargo dos pais ou do responsável pelas crianças.

### 3.2.3 Critérios de Exclusão

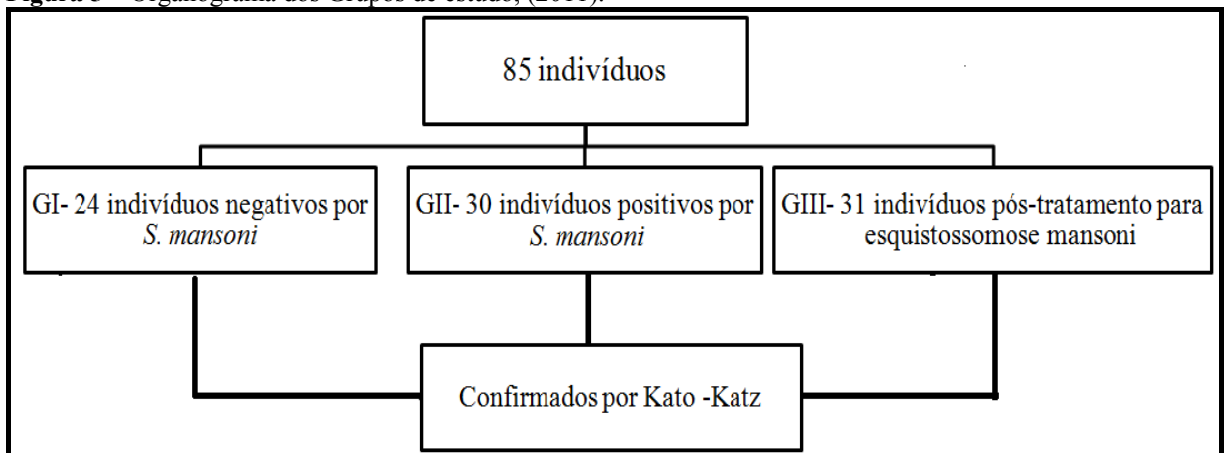
Foram excluídos do estudo indivíduos com idade inferior a 02 anos e superior a 60 anos, portadores de diabetes mellitus, hipertensão arterial, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença renal crônica; como também os que não forneceram todas as amostras necessárias para o estudo (urina, fezes e sangue).

### 3.2.4 Grupo de estudo

O estudo foi composto inicialmente por 125 indivíduos, ocorrendo perdas no tamanho da amostragem no decorrer da pesquisa, permanecendo assim ao final 85 indivíduos avaliados, sendo 24 não infectados por *S. mansoni* sabidamente negativos pelo método de ELISA IgG e Kato-Katz, Grupo I (G-I); 30 infectados por *S. mansoni*, positivos pelo método de Kato-katz, Grupo II (G-II) e 31 indivíduos infectados por *S. mansoni* sabidamente positivos pelo método de ELISA IgG e Kato-Katz, tratados e avaliados após o tratamento entre o período de 6 meses a 1 ano, Grupo III (G-III), como mostrado na Figura 5.

A seleção dos grupos G-I e GIII foram realizadas através de estudos anteriores (PINHEIRO, 2010; CARNEIRO, 2011) e o grupo G-II foi fornecidos pela unidade básica de saúde da localidade, que durante o período da pesquisa estavam fazendo as coletas para o controle da epidemiologia. Foi estabelecida a utilização do método de Kato-Katz para a confirmação de todos os grupos.

Figura 5 – Organograma dos Grupos de estudo, (2011).



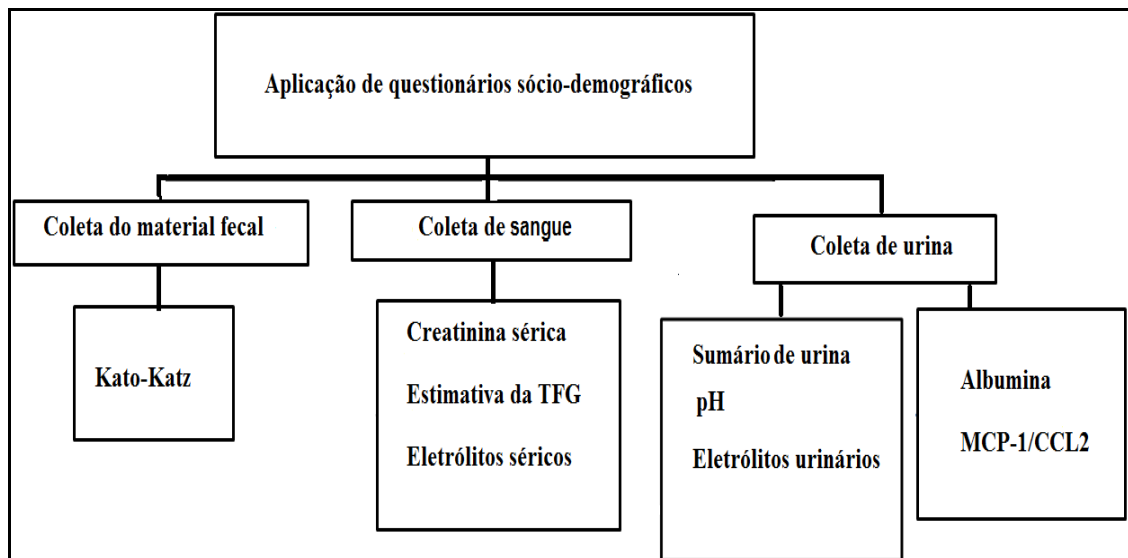
Fonte: A autora.

### 3.2.5 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

No início da pesquisa foram aplicados questionários (Apêndice A) socioambientais a cada participante da pesquisa, realizadas em visitas domiciliares. Estes questionários eram compostos por perguntas a respeito das condições de saúde, sociais, físicas e aspectos da doença em estudo. Dados clínicos, como altura e peso, também foram verificados.

Logo após a aplicação destes questionários foram realizadas as coletas do material fecal pela técnica de Kato-Katz para averiguar e determinar os respectivos grupos. Após a determinação dos grupos (G-I, G-II e G-III) foram realizadas coletas de sangue e urina para avaliar a função renal tubular e glomerular, através da análise da creatinina sérica utilizada para calcular a estimativa do ritmo de filtração glomerular (RFG), análises dos eletrólitos séricos e urinários (cálcio, magnésio, fósforo, sódio e potássio) para calcular a estimativa da fração de excreção urinária (FE), sumário de urina EAS (elementos anormais do sedimento urinário), pH urinário, albumina urinária e por último a análise de MCP-1/CCL2 urinário. Todas essas etapas estão mostradas no organograma abaixo (Figura 6).

**Figura 6** – Organograma dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais, realizados durante o estudo, (2011).



Fonte: A autora.

### **3.3 Coleta do material biológico para análises laboratoriais**

#### ***3.3.1 Coleta do material fecal***

Foram distribuídos na casa de cada indivíduo frascos de coleta (coletor universal) com tampa e espátula, rotulados e identificados devidamente. Decorrida as 24 horas, os frascos foram recolhidos e levados para o Laboratório de Pesquisa em Parasitologia e Biologia de Moluscos LPPBM/DATC/FFOE/UFC, dando seguimento a análise da amostra. Foi recolhida 01 amostra de cada indivíduo para a preparação do método Kato-Katz com 03 lâminas para a análise.

Após a realização do exame, o material foi descartado em sacos plásticos e levado para incineração junto ao lixo biológico do Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.

#### ***3.3.2 Coleta de sangue***

A coleta de sangue foi realizada logo após a análise das amostras de fezes, no posto de saúde da localidade, com a participação de técnicas do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Municipal de Maranguape.

Foram coletados 5 ml de sangue, por punção venosa, utilizando material a vácuo esterilizado e descartável. Os soros foram separados por centrifugação, identificados e transportados sob refrigeração para o LPPM/FFOE/UFC. As amostras de soro foram armazenadas em freezer, a  $-80^{\circ}\text{C}$ , para posterior análise da creatinina e dos eletrólitos séricos.

#### ***3.3.3 Coleta da urina***

Foram distribuídos frascos de coleta (coletor universal) estéril, rotulados e identificados devidamente na residência de cada indivíduo. No dia seguinte, os frascos com a primeira urina da manhã (tipo I) foram recolhidos e posteriormente transportados sob refrigeração para o Laboratório de Cultivo Celular LCC/FFOE/UFC. As amostras de urina foram centrifugadas durante 5 minutos para a remoção do precipitado, estocadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  e descongeladas no dia da realização do procedimento. Foi determinada a primeira urina da manhã devido a dificuldade de se obter amostras de 24 horas nesta população. Estas amostras foram recolhidas uma semana após a coleta de sangue para a análise da sedimentoscopia, pH



urinário, albumina urinária, fração de excreção urinária dos eletrólitos e MCP-1/CCL2 urinário.

### **3.4 Métodos laboratoriais**

Foram realizados os seguintes métodos: parasitológico de fezes para a determinação de cada grupo; sorológico e urinário para a avaliação da função renal.

#### **3.4.1 Parasitológico**

##### ***3.4.1.1 Método de Kato-Katz***

O método de Kato-Katz (KATZ; CHAVES; PELLEGRINO, 1972) é uma técnica quantitativa, que permite, pelo uso de material clarificante, uma boa visualização dos ovos de *S. mansoni* porventura existentes nas fezes. O método foi realizado pelo Kit Helm-Test<sup>®</sup>, seu procedimento foi realizado de acordo com o manual. A única modificação feita foi a leitura de 3 lâminas, ao invés de uma, como manda o manual.

#### **3.4.2 Sorológico**

##### ***3.4.2.1 Creatinina Sérica***

Foi determinada pelo método Cinético-Colorimétrico, realizada no equipamento BIO-200 (BIOPLUS PRODUTOS PA) utilizando os reagentes da Labtest<sup>®</sup>. Seu procedimento foi realizado de acordo com o manual do fabricante e os resultados foram expressos em mg/dl.

Após a leitura das amostras, foi calculado a estimativa do Ritmo de Filtração Glomerular (eRFG) pela fórmula Cockcroft-Gault e Schwartz (COCKCROFT, GAULT, 1976; SCHWARTZ, 1976) .

### **3.4.2.2 Dosagem dos eletrólitos séricos**

Os eletrólitos dosados nas amostras de soro foram: sódio, potássio, cálcio, fosfato e magnésio, realizados de acordo com o protocolo do kit da labtest ®, seguindo as instruções do fabricante.

Para a dosagem dos eletrólitos Sódio e Potássio foi utilizado o aparelho SmartLYTE™ (DIMOND) e para o cálcio, magnésio e fósforo o BIO-2000 (BIOPLUS PRODUTOS PA).

Após a dosagem dos eletrólitos séricos, os resultados foram utilizados para a estimativa da fração de excreção urinária.

### **3.4.3 Urinário**

#### **3.4.3.1 Sumário de urina (EAS)**

A análise do exame de urina tipo I ou EAS ( Elementos Anormais e Sedimentares) foi realizada de acordo com os seguintes procedimentos: Análise física, análise química e análise microscópica.

#### **3.4.3.2 Dosagem do pH urinário**

O pH de cada amostra de urina foi medido através do aparelho S200 (Metter Toledo).

#### **3.4.3.3 Dosagens dos eletrólitos urinários**

Os eletrólitos dosados nas amostras de urina foram: sódio, potássio, cálcio, fosfato e magnésio, realizados de acordo com o protocolo do kit da labtest ®, seguindo as instruções do fabricante.

Para a dosagem dos eletrólitos sódio e potássio foi utilizado o aparelho SmartLYTE™ (DIMOND) e para o cálcio, magnésio e fósforo o BIO-2000 (BIOPLUS PRODUTOS PA).

Após a dosagem dos eletrólitos urinários, os resultados foram utilizados para a estimativa da fração de excreção urinária.

#### ***3.4.3.4 Dosagem da albumina urinária***

Para a dosagem da albumina foi utilizado o kit Microalbumina Olympus®, utilizando o aparelho AU 400 (OLYMPUS). O analisador OLYMPUS computa automaticamente toda determinação no mesmo intervalo de tempo.

#### ***3.4.3.5 Dosagem MCP-1/CCL2 urinário***

A dosagem urinária de MCP-1/CCL2 foi realizada através da técnica de ELISA (Ensaio de imunoabsorção por ligação enzimática). Utilizou-se o Kit comercial da R&D Systems®, Inc (Mineápolis, MN). Os procedimentos foram realizados de acordo com as normas do fabricante. Para a leitura colorimétrica, utilizou-se o equipamento ASYS modelo Expert Plus, baseado no limite de detecção do Kit, no caso de MCP-1/CCL2 foi de 5,0 pg/ml. Os valores de MCP-1 foram expressos em pg/mcg. O valor de MCP-1 urinário foi corrigido pela creatinina urinária, colhida da mesma amostra de urina para a dosagem de MCP-1, expresso em mg/dl.

A placa de microtitulação fornecida pelo kit (R&D Systems ®) é pré-revestida com um anticorpo monoclonal específico para MCP-1. Após a preparação de todos os reagentes (padrões de trabalho e diluição das amostras) como recomenda o fabricante, a placa de 96 poços foi sensibilizada pela adição, de 200 uL das amostras e dos padrões para os poços específicos. A placa foi selada e incubada por 2 horas em temperatura ambiente. Após esse período a placa foi lavada 3 vezes com o tampão de lavagem (400 uL) e secada contra toalhas de papel limpas. Foram adicionados 200 uL do anticorpo para cada poço. Em seguida, a placa foi selada e incubada novamente por mais 1 hora em temperatura ambiente. Após 3 lavagens a placa foi secada e adicionou-se, por poço, 200 uL da solução de substrato. A placa foi incubada ao abrigo da luz por 20 minutos, à temperatura ambiente e depois a reação foi interrompida pela adição de 50 uL da solução stop a cada poço. A densidade óptica foi medida em um leitor automático de ELISA (ASYS) utilizando um filtro de 450 nm. As concentrações das amostras foram analisadas através da curva padrão.

### 3.5 Cálculos utilizados

Com os resultados da bioquímica sérica e urinária foram calculados os seguintes parâmetros:

- Fórmula COCKCROFT-GAULT para adultos

$$eRFG \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso} \times (0,85 \text{ sexo feminino})}{CrS \times 72}$$

Sendo: idade= anos; peso= Kg; CrS= mg/dl

- Fórmula de SCHWARTZ para crianças

$$eRFG \text{ (ml/min)} = \frac{\text{peso} \times \text{altura}}{CrS}$$

Sendo: Peso= Kg; CrS= mg/dl e altura= cm

-Fórmula da fração de excreção urinária dos eletrólitos

$$FE \text{ (\%)} = \left[ \frac{EU \times CrS}{ES \times CrU} \right] \times 100$$

Sendo: FE= fração de excreção; EU= eletrólito urinário; ES= eletrólito sérico; CrS= creatinina sérica e CrU= creatinina urinária.

### 3.6 Tratamento

Todos os pacientes com presença de ovos de *S. mansoni* nas fezes foram tratados com Praziquantel® na dose de 40 mg / kg / peso, em dose única.

O medicamento foi administrado sob supervisão médica e da enfermeira do Posto de Saúde da localidade. No caso de indivíduos que não puderam comparecer ao posto, o tratamento foi realizado na própria residência dos mesmos, sob supervisão dos pesquisadores. Este medicamento foi disponibilizado pela SESA-CE, através do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE).

Os pacientes que foram diagnosticados com outros helmintos receberam os resultados e foram orientados a procurar o posto de saúde da localidade para receber o tratamento.

### **3.7 Aspectos legais e éticos da pesquisa**

Em todo o momento da pesquisa houve preocupação em seguir os princípios legais e éticos que orientam pesquisas com seres humanos de acordo com a resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde (BRASIL, 1996).

Antes do início da pesquisa, os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos do estudo, ocasião em que foi entregue o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo A) que documentava a decisão voluntária do sujeito de participar da pesquisa.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COMPEPE) da Universidade Federal do Ceará – UFC, sob o nº 165/09 (Anexo B).

### **3.8 Análise estatística**

Os dados contínuos e semi-contínuos foram inicialmente comparados com a curva de Gauss através do teste de distância K-S (Kolmogorov-Smirnov) e determinados como paramétricos ou não paramétricos. Em caso de variáveis quantitativas foram realizadas análises univariadas e multivariadas dos dados por meio do programa SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) para a investigação das possíveis alterações renais. As diferenças entre as médias de múltiplas variáveis (médias entre três ou mais grupos independentes) foram analisadas pelo teste ANOVA e pós-teste de Bonferroni. O teste de Pearson foi aplicado para testes de associação e homogeneidade na distribuição dos dados categorizados. Foi estabelecido o intervalo de confiança de 95%. Todos os valores com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características dos indivíduos quanto ao sexo e idade

A idade média foi de  $23,2 \pm 13,0$  anos, sendo 7 (29,16%) do sexo masculino e 17 (70,83%) do sexo feminino no Grupo I (G-I), 16 (53,33%) eram do sexo masculino e 14 (46,66%) do sexo feminino no Grupo II (G-II) e no Grupo III (G-III) 15(48,38%) eram do sexo masculino e 16 (51,61%) do sexo feminino. Tanto a idade ( $p=0,50$ ) como o gênero ( $p=0,18$ ) não apresentaram diferenças significativas entre os três grupos. Esses dados demográficos estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Características quanto ao sexo e idade dos grupos: não infectado por *S. mansoni*, infectado por *S. mansoni* e infectado por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011.

Dados demográficos	Não infectado S.M (n= 24)	Infectado S.M (n= 30)	Pós-Tratamento S.M (n=31)	<i>p</i>
Idade (anos)	21,58 ± 14,02	22,07 ± 14,07	25,42 ± 13,41	0,50
Gênero M/F	7 / 17	16 / 14	15/16	0,18

Dados expressos em n° ou Média ± Desvio Padrão.  
S.M: *Schistosoma mansoni*; M: masculino; F: feminino.

### 4.2 Exame parasitológico (Kato-Katz)

Na análise das amostras de fezes dos 85 indivíduos, o grupo não infectado (G-I), não apresentou nenhum tipo de parasita detectável pelo método de Kato-Katz. O grupo infectado (G-II), além da presença dos ovos de *S. mansoni*, 3 indivíduos apresentaram outro tipo de infecção parasitária e o grupo pós-tratamento (G-III), 1 indivíduo apresentou infecção parasitária, sendo o *Trichuris trichiura* encontrados nestes 4 pacientes.

### 4.3 Marcadores renais de função tubular

Na análise da função renal tubular não foi observada nenhuma diferenças entre os três grupos. Na tabela 2 os resultados da relação dos marcadores renais tubulares mostram o valor urinário do pH e da fração de excreção (FE) dos eletrólitos, de acordo com os cálculos mostrados na metodologia.

**Tabela 2** – Relação dos marcadores renais tubulares dos grupos: não infectado, infectado por *S. mansoni* e infectado por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011.

Marcadores tubulares	Não infectado S.M (n= 24)	Infectado S.M (n=30)	Pós-Tratamento S.M (n= 31)	<i>p</i>
U <sub>pH</sub>	5,94 ± 0,43	5,91± 0,44	6,02 ± 0,51	0,65
FE <sub>Ca<sup>+</sup></sub> (%)	1,15 ± 0,63	1,35 ± 2,89	1,43 ± 0,98	0,84
FE <sub>Mg</sub> (%)	5,44 ± 6,30	3,72 ± 4,07	3,51 ± 4,55	0,31
FE <sub>Pi</sub> (%)	15,66 ± 11,84	16,94 ± 18,72	14,91 ± 12,86	0,86
FE <sub>Na<sup>+</sup></sub> (%)	0,73 ± 0,51	0,82 ± 0,29	0,83 ± 0,48	0,68
FE <sub>K<sup>+</sup></sub> (%)	3,04 ± 1,71	3,54 ± 2,86	4,98± 5,02	0,49

Dados expressos em Média ± Desvio Padrão.

S.M: *Schistosoma mansoni*; U<sub>pH</sub>: pH urinário; FE<sub>Ca<sup>+</sup></sub>: fração de excreção de cálcio; FE<sub>Mg</sub>: fração de excreção de magnésio; FE<sub>Pi</sub>: fração de excreção de fósforo; FE<sub>Na<sup>+</sup></sub>: fração de excreção de sódio; FE<sub>K<sup>+</sup></sub>: fração de excreção de potássio.

### 4.4 Marcadores renais de função glomerular e o biomarcador MCP-1

Analisando os marcadores renais de função glomerular não foram verificadas diferenças na estimativa do RFG e na albumina urinária entre os três grupos (TABELA 3).

Em relação ao biomarcador MCP-1 foi observado diferenças entre os grupos. Observou-se significância no G-II ( $178 \pm 97\text{pg/mcg-Cr}$ ) e G-III ( $175 \pm 87\text{pg/mcg-Cr}$ ), quando comparado com o G-I ( $123 \pm 48\text{pg/mcg-Cr}$ ),  $p=0,009$  e  $p=0,007$ , respectivamente. Mas não houve diferença quando os grupos G-II e G-III ( $p=0,892$ ) foram comparados, mostrados na Tabela 3 e Figura 7.

**Tabela 3** – Relação dos marcadores renais glomerulares e do biomarcador MCP-1 nos grupos: não infectado, infectado por *S. mansoni* e infectado por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011.

<b>Marcadores glomerulares e MCP-1</b>	<b>Não infectados S.M (n=24)</b>	<b>Infectados S.M (n= 30)</b>	<b>Pós-Tratamento S.M (n= 31)</b>	<b>p</b>
<b>eRFG (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>121,94 ± 28,44</b>	<b>124,35 ± 26,26</b>	<b>113,21 ± 18,16</b>	<b>0,18</b>
<b>Albumina urinária (mg/dl)</b>	<b>7,20 ± 7,69</b>	<b>5,41 ± 5,31</b>	<b>5,34 ± 5,31</b>	<b>0,46</b>
<b>MCP-1 urinário (pg/mcg- Cr)</b>	<b>123,34 ± 48,69</b>	<b>178,79 ± 97,37</b>	<b>175,55 ± 87,77</b>	<b>&lt;0,01*</b>

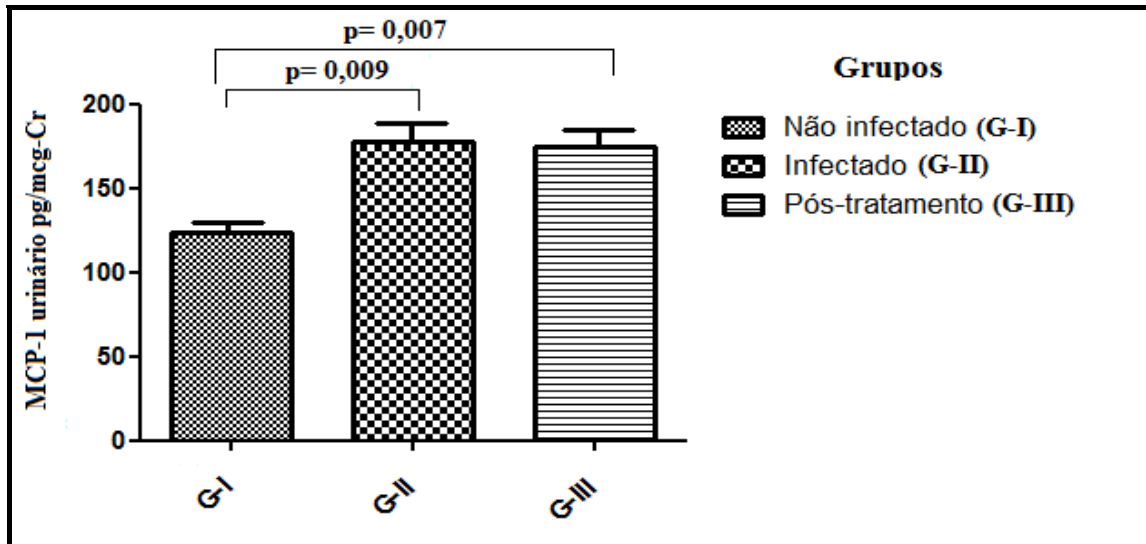
Dados expressos em Média ± Desvio Padrão

S.M: *Schistosoma mansoni*; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos; eRFG: estimativa do ritmo de filtração glomerular; Cr: creatinina urinária.

\* $p<0,01$  infectado e pós-tratamento vs. não infectado.



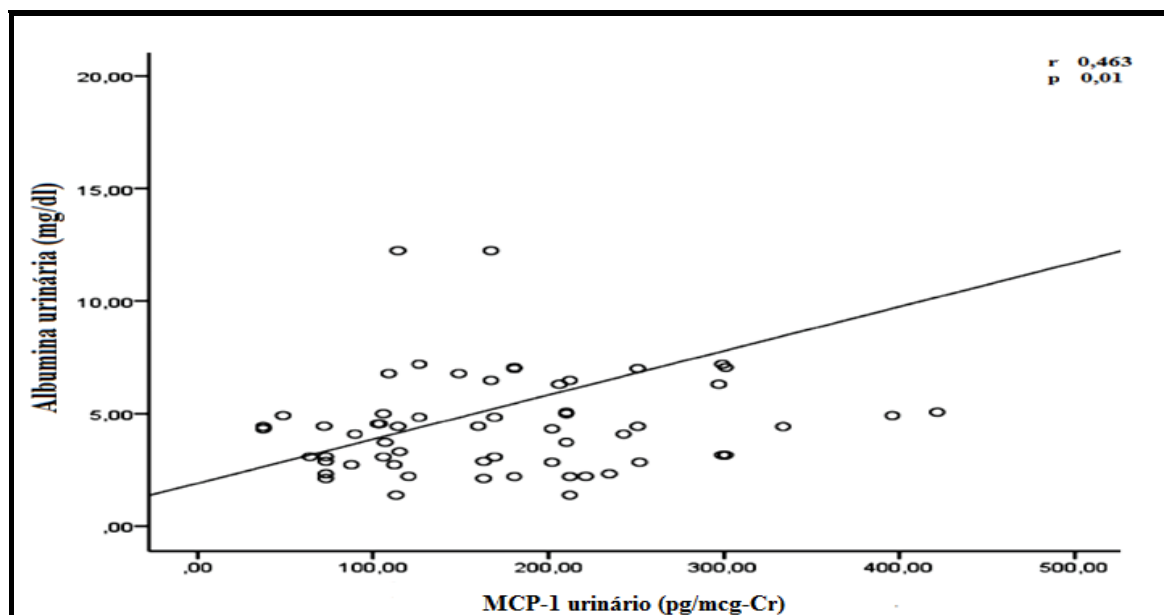
**Figura 7** – Diferença dos níveis de MCP-1 urinário nos grupos: não infectado, infectado por *S. mansoni* e infectado por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011.



#### 4.5 Correlação de MCP-1 urinário e albumina urinária

Apesar da albumina não ter apresentado diferença entre os grupos (G-I, G-II e G-III), houve correlação positiva quando comparada com MCP-1 ( $r=0,463$ ;  $p=0,01$ ), como mostra a Figura 8.

**Figura 8** – Correlação MCP-1 urinário e albumina urinária nos grupos: não infectado, infectado por *S. mansoni* e infectado por *S. mansoni*, tratados e avaliados após o tratamento, residentes no Planalto do Cajueiro, Maranguape-CE, 2011.



## 5 DISCUSSÃO

A esquistossomose mansoni está classificada entre as doenças tropicais negligenciadas (MOLYNEUX *et al.*, 2005; HOTEZ *et al.*, 2007) e continua sendo uma das mais importantes doenças parasitárias nos trópicos e regiões subtropicais, constituindo um importante problema de saúde pública (VANDERWEF *et al.*, 2003; STEINMANN *et al.*, 2006). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, ocupa o segundo lugar depois da malária, pela sua importância e repercussão sócio-econômica (OMS, 2008).

A doença provocada pelo *S. mansoni* pode acometer os rins manifestando-se principalmente na forma glomerulonefrite membranoproliferativa esquistossomótica. Levantamentos epidemiológicos demonstram uma associação importante de alterações renais e doenças endêmicas, sobretudo com a esquistossomose mansoni. Muitos infectados podem, de acordo com a intensidade da infecção, permanecer assintomáticos e a nefrite intersticial resultante pode apresentar síndrome de disfunção tubular antes que progrida para doença renal clinicamente manifestada, daí a importância de biomarcadores que possam detectar precocemente alterações da função renal (MARTINELLI; PEREIRA; ROCHA, 1987).

Dados do presente estudo mostram que a maioria dos indivíduos estava dentro da faixa etária em torno de  $23,2 \pm 13$  anos, sendo 39 (45,88%) homens e 46 (54,11%) mulheres. D'Avila *et al.* (1999), estudando a sobrevida de pacientes renais, verificaram uma idade média de  $47,8 \pm 15$  anos. Romão *et al.* (2000), no período de janeiro de 1995 a dezembro de 1996, acompanharam 361 pacientes adultos e portadores de insuficiência renal aguda (IRA) no Serviço de Nefrologia do Hospital da Beneficência Portuguesa e encontraram uma idade média de  $59,3 \pm 19,3$  anos, variando de 18 a 94 anos, destes, 130 (36% dos casos de IRA) eram doentes com idade superior a 70 anos.

Alguns estudos mostraram que o paciente idoso com IRA apresentava maior risco do que os jovens portadores de ter disfunção renal aguda (OROFINO *et al.*, 1984; BULLOCK *et al.*, 1985). Outros autores não conseguiram mostrar tal relação (RASMUSSEN; IBELS, 1982; JOCHINSEN *et al.*, 1990).

Os dados deste trabalho mostram que a maior parte da nossa população estudada era composta por jovens, diferente da maioria dos trabalhos que relatam que as doenças renais ocorrem mais em pessoas com a idade avançada (GANESH *et al.*, 2003; QERESHI *et al.*, 2002) com uma média em torno de  $62,3 \pm 15,2$  anos.

Analisando os marcadores renais tubulares foi verificado que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos pós-tratamento, infectado e não infectado. Lima

Verde *et al.* (2007), estudando a função renal em pacientes com leshimaniose visceral, relataram uma menor fração de excreção de sódio ( $FE_{Na}$ ) no grupo de pacientes com Leshimaniose visceral quando comparado com o grupo controle, mas a diferença foi atribuída a uma possível diminuição da ingestão de NaCl. Gutman, Lu e Drutz (1973), também estudando a função tubular renal em 47 pacientes com hanseníase, após o teste de acidificação urinário, encontraram diminuição do pH urinário em nove casos, mas não encontraram anormalidades na excreção de fosfatos, cálcio e proteinúria. Peters *et al.* (2002), também não encontraram alterações significativas da função tubular proximal em relação ao fósforo em pacientes com hanseníase comparados com o grupo controle. Sritharan *et al.* (1981), relataram um aumento de excreção de sódio renal em 13 de 35 pacientes com hanseníase (37%).

O volume dos fluídos corporais é mantido por uma interação precisa entre a entrada e a saída dos rins, pela perda pelos pulmões e pele, em função da pressão hidrostática no interior do compartimento vascular e da osmolaridade dentro de cada compartimento. O rim desempenha papel fundamental na regulação da concentração da maior parte dos constituintes do líquido extracelular (GUYTON *et al.*, 1990).

Na lesão renal aguda instalada, essa estabilidade funcional renal é comprometida, resultando em alterações na resposta estrutural da célula tubular (DEVARAJAN, 2005). Os resultados referentes a homeostase dos íons estão preservados nestes pacientes, mostrando que até o momento não ocorreu lesão a nível tubular.

Segundo Rivas (2000), os distúrbios hidroeletrólíticos são mais encontrados na população mais idosa e com inúmeras patologias associadas. As principais alterações envolvidas nesses distúrbios eletrólíticos são relacionadas ao metabolismo do sódio e do potássio. Geralmente as pessoas jovens possuem maior quantidade de líquido corporal do que as idosas, sendo mais freqüente nos pacientes hospitalizados (SMELTZER; BARE, 1994). Os dados deste trabalho mostraram que a função tubular nestes indivíduos encontra-se preservada.

Com relação aos marcadores de função renal glomerular, não foram evidenciadas diferenças na estimativa do RFG e albumina urinária entre os três grupos (G-I; G-II e G-III). De acordo com Du Buf-Vereijken, Branten e Wetzels (2005), o uso dos níveis de creatinina sérica para estimar o prognóstico e decidir o início do tratamento imunossupressivo tem uma alta especificidade, mas uma baixa sensibilidade.

Santos *et al.* (2011), encontraram a prevalência de 7,6% de creatinina sérica e 24,2% do RFG em pacientes com hipertensão arterial, por meio da utilização dos marcadores de creatinina dosado e estimado pela equação Cockcroft-Gault (CG). Segura *et al.* (2002),

observaram igual prevalência de alteração da função renal pela creatinina sérica e 22,3% e 21,5% por meio do RFG dosado e estimado pela equação de CG, respectivamente.

Outro aspecto relevante é a menor prevalência de alteração da função renal observada por meio da creatinina sérica. Isso pode ser atribuído ao fato de que a creatinina sérica não se mostra sensível para a avaliação da função renal em pacientes assintomáticos, posto que só apresenta alteração da função renal após perda superior a 50% da filtração glomerular (FG) (SHEMESH *et al.*, 1985). Deste modo, basear-se na creatinina sérica para avaliar a função renal pode protelar o diagnóstico, assim como a implementação de medidas que possam retardar a progressão da doença renal (PINTO *et al.*, 2004).

Apesar do progresso terapêutico e tecnológico observado nos últimos anos, o prognóstico da IRA permanece sombrio. Ela é considerada uma complicação freqüente nas unidades de terapia intensiva e seu diagnóstico tardio repercute em elevada mortalidade. Sabidamente, as manifestações clínicas da IRA são incipientes, silenciosas e se confundem com sinais clínicos de diversas outras morbidades, sendo frequentemente percebidas quando constatadas alterações em exames laboratoriais de rotina, como a uréia e principalmente a creatinina (MAGRO; VATTINO, 2007).

A estimativa do ritmo de filtração glomerular e a albumina são os métodos mais indicados para a avaliação renal (VASSALOTTI; LESLEY; LEVEY, 2007; LEVEY *et al.*, 2003). Alguns autores predizem que a creatinina é um indicador inviável para as alterações agudas na função renal, pois não reflete com precisão o RFG na insuficiência renal aguda até que um equilíbrio esteja alcançado e isto pode exigir vários dias (BELLOMO *et al.*, 2004; NGUYEN; DEVARAJAN, 2008).

Shemesh *et al.* (1985), demonstraram que a concentração da creatinina permanece nos intervalos de referência em uma proporção substancial de pacientes com filtração glomerular altamente comprometida. Esse achado colocou em cheque o valor da creatinina no diagnóstico precoce de doença renal (MAGRO; VATTINO, 2007).

Recentemente, Spanaus *et al.* (2010), compararam o desempenho de dois outros biomarcadores de baixo peso molecular, cistatina C e proteína  $\beta$ -traço, com o da creatinina para diagnóstico, estadiamento e predição de progressão da doença renal crônica primária não diabética. A conclusão foi que os três biomarcadores são equivalentes, tanto em termos de desempenho diagnóstico, mesmo em discretos graus de deterioração de função renal, quanto em termos de predição de risco para progressão. Segundo esses autores, o problema não está propriamente na creatinina, mas em como os resultados dos exames laboratoriais são interpretados, especialmente em relação aos intervalos de referência. A expectativa de que a

redução da FG deveria provocar imediatamente níveis de creatinina acima do intervalo de referência é inadequada, mas, considerando a pequena variação biológica e a qualidade analítica atualmente disponível, o monitoramento longitudinal da creatinina permite a detecção precoce do declínio da FG e da doença renal incipiente.

Os achados do presente trabalho mostraram que a ausência de albuminúria relacionou-se com a ausência de leucocitúria, uma vez que estes pacientes não apresentaram presença de leucócitos no sumário de urina. Esses achados concordam com alguns trabalhos que relatam níveis aumentados de albumina associados com piúria, sugerindo que este fato identificaria com maior risco a disfunção renal (BOUBAKER *et al.*, 1998; SARCLETTI *et al.*, 2000; GAGNON *et al.*, 2000).

Após a observação de que não houve diferenças significativas entre os três grupos no RFG e na albumina urinária, foi encontrada uma significativa frequência de MCP-1 urinário no grupo infectado (G-II) e no grupo pós-tratamento (GIII), do que no grupo não infectado(G-I), e entre GII e o grupo controle esta diferença foi ainda mais expressiva.

Na literatura não existem relatos do uso de MCP-1 urinário relacionados com a esquistossomose mansoni, então evidenciamos os achados do trabalho com os de outras doenças, principalmente àquelas relacionadas com doenças renais.

Os achados corroboram com o trabalho de Rovin *et al.* (2005), em que o nível de MCP-1 urinário em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e alteração da função renal, identificados através da elevação da creatinina, foi significativamente maior do que o nível de MCP-1urinário quando comparados com pacientes com a função renal normal. O mesmo achado foi relatado por Tucci *et al.* (2004) e Li *et al.* (2006), que descreveram a elevação dos níveis de MCP-1 urinário em pacientes portadores de LES, quando comparados com o grupo controle (indivíduos saudáveis), tendo níveis mais elevados de MCP-1 naqueles com nefrite lúpica.

Wada *et al.* (2003), estudaram MCP-1 urinário em pacientes com nefrite diabética. A excreção urinária desta proteína estava aumentada, principalmente nos paciente com proteinúria alta, quando comparada com pacientes sádios. Tashiro *et al.* (2002), também mostraram que os níveis de MCP-1urinário em pacientes com nefropatias diabéticas foram significativamente maiores do que no grupo saudável.

Em discordância com os dados do presente estudo, a maioria dos trabalhos que relatam o tratamento da doença mostra uma melhora com a diminuição da expressão de MCP-1. Noris *et al.* (1995), observaram a diminuição dos níveis de MCP-1 urinário após o

tratamento com corticóides em pacientes portadores de nefrite lúpica ativos, quando comparados com nefrite lúpica inativa ou em indivíduos saudáveis.

Amann, Tinzmann e Angetkort (2003), avaliaram o efeito do tratamento com lisinopril-IECA por 12 meses em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e em nefropatia diabética 3-5. Os autores observaram uma redução na proteinúria de  $410 \pm 662\text{mg}/24\text{h}$  para  $270 \pm 389\text{mg}/24\text{h}$  e na excreção urinária de MCP-1 de  $0,456 \pm 0,22\text{ng}/\text{mg-Cr}$  para  $0,08 \pm 0,096\text{ng}/\text{mg-Cr}$ , observando uma redução drástica dos níveis urinários da quimiocina MCP-1 nestes pacientes. Havendo esta uma redução de MCP-1, observada tanto em pacientes com baixa proteinúria como em pacientes com proteinúria alta, mostrando que este mecanismo é provavelmente expresso em pacientes com fase nefrótica.

Grandaliano *et al.* (2000), estudaram a excreção urinária de MCP-1 em crianças com terapia obstrutiva congênita. Os autores demonstraram que além de estar aumentado nessa doença, esse marcador é modulado pela intervenção terapêutica, com redução nítida da excreção urinária de MCP-1 após o procedimento desobstrutivo.

Por outro lado os achados do presente trabalho relatam uma doença parasitária que pode vir a desenvolver possíveis alterações renais, diferentemente das já citadas, em que os pacientes já apresentam lesões renais leves ou moderadas.

Os achados mostraram que o grupo infectado e pós-tratamento apresentaram níveis elevados de MCP-1 urinário em relação ao grupo não infectado, mas quando comparados entre si mantiveram-se em igual escala. Isso mostra que MCP-1 continua elevado, mesmo após o tratamento dessa doença, sugerindo que possa evoluir para uma possível doença renal crônica.

Quando foi analisada a relação de MCP-1 com a albumina urinária foi observada uma correlação positiva. Apesar da albumina não ter sido significativamente maior entre os grupos, observamos que mesmo assim houve uma correlação com MCP-1.

Estes achados corroboram com o de Banba *et al.* (2000), que também mostraram uma correlação significativa entre os níveis urinários de albumina e MCP-1 em indivíduos diabéticos. O mesmo achado foi relatado por Dantas *et al.* (2007), em relação a excreção de MCP-1, em pacientes com glomerulopatia primária e secundária.

Achado semelhante foi mostrado por Wang *et al.* (1997a), onde a expressão de MCP-1 urinária nos túbulos renais apresentou uma correlação com o grau da proteinúria em pacientes com nefrite lúpica. Takebayashi *et al.* (2006), analisaram a relação entre a correlação plasmática de MCP-1 e diversos marcadores de aterosclerose em pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2. Os autores concluíram que a única variável preditora da

concentração plasmática de MCP-1 foi a albuminúria. Amann, Tinzmann e Angetkort (2003), mostraram que a diminuição da excreção urinária de MCP-1 correlacionou-se com a mudança da proteinúria naqueles pacientes com diabetes mellitus tratados com lisinopril-IECA, citado anteriormente. Outros trabalhos também sugerem que MCP-1 apresenta uma correlação com a taxa de excreção da albumina (BAKKER, 1999; WANG; CHEN, 2009; WADA *et al.*, 2003; MORRI *et al.*, 2003a; BANBA *et al.*, 2000).

Relatos de albumina urinária elevada e a diminuição do RFG são observados em doenças renais já em progressão. Como neste trabalho foram avaliados indivíduos com esquistossomose mansoni e que provavelmente não apresentam alterações renais avançadas, foi escolhido trabalhar com um marcador mais específico e sensível para a possível detecção de lesão renal, além dos marcadores estabelecidos para a triagem de doenças renais. Diante desses fatos é possível especular que MCP-1 apresentou como um melhor marcador para a detecção da inflamação renal nesses indivíduos.

MCP-1 é uma proteína de excreção renal, estando elevada em condições de queda na filtração glomerular. Os dados do presente trabalho mostraram que houve uma elevação de MCP-1, mesmo com a taxa de filtração glomerular normal. Isso pode ser justificado pelo fato de serem pacientes ainda não nefróticos e sem presença de proteinúria elevada. A estimativa do RFG foi mantida em níveis normais, apesar da lesão renal substancial, sugerindo que esse grupo de pacientes está exposto ao risco de lesão renal progressiva.

A excreção aumentada de MCP-1 urinário a nível renal podem causar alterações na permeabilidade capilar glomerular. Estas análises sugerem que a concentração de MCP-1 reflita um fenômeno biológico que é independente das variações da proteinúria. Se a dosagem de MCP-1 na urina informasse o que o aumento ou redução na proteinúria já informa, o valor clínico desta mensuração perderia seu significado clínico. Por outro lado, se a dosagem de MCP-1 na urina acrescentar informações na prática clínica, no sentido de predizer riscos, este marcador se torna mais importante.

O cenário desfavorável da IRA tem gerado então questionamentos sobre conceitos até então intocáveis. Um deles é a busca para a identificação de biomarcadores mais precisos da função renal. Genericamente, biomarcadores são ferramentas que podem fornecer alguma informação necessária, especialmente quando usado em conjunto com dados clínicos e laboratoriais (FRANK; HARGREAVES, 2003).

A busca por novos biomarcadores para a detecção da lesão renal está se desenvolvendo rapidamente com o avanço da tecnologia. Com melhores biomarcadores, possivelmente será possível a detecção precoce da lesão renal, a identificação de lesões

subclínicas, o fornecimento de informação prognóstica do curso da doença, a identificação dos segmentos mais afetados, a avaliação da resposta para determinados tratamentos e a classificação dos pacientes de risco para lesão renal (HAN; BONVENTRE, 2004).

Glasscock (2003), refere que, de acordo com uma análise retrospectiva de pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa que foram seguidos por 10 anos, não é comum que a insuficiência renal se manifeste antes de 3 anos após a apresentação inicial e que esta pode ser notada 13 anos após a apresentação inicial. De acordo com Wasserstein e Du Buf-Vereijken (1997), Branten e Wetzels (2005), a maioria dos pacientes que progridem para a insuficiência renal apresentam uma diminuição na TFG, 2 a 3 anos após a apresentação inicial e, virtualmente todos os pacientes ao final de 5 anos, por isso, há persistência na função renal normal por 3 anos.

Em suma, foi observado aumento significativo dos níveis urinários de MCP-1 nos pacientes com esquistossomose mansoni, evidenciando seu papel como biomarcador de função renal na esquistossomose. Como esta proteína desempenha um papel no recrutamento de monócitos para os sítios de lesões e infecções, o seu aumento na urina sugere que há uma inflamação renal significativa.



## 7 CONCLUSÕES

As características dos indivíduos quanto ao sexo e idade mostraram que a maioria dos grupos era composta por jovens, portadores de esquistossomose mansoni, que podem futuramente manifestar um prognóstico de doença renal;

Os marcadores de função tubular não apresentaram diferenças quando os grupos infectado e pós-tratamento foram comparados ao grupo não infectado;

A MCP-1 apresentou diferenças significativas no grupo infectado e pós-tratamento quando comparado ao grupo não infectado, evidenciando seu papel como biomarcador de função renal na esquistossomose;

A MCP-1 não apresentou diferença quando comparado aos grupos infectado e pós-tratamento, indicando que, mesmo após o tratamento, a inflamação não se reverte nesta doença parasitária;

Apesar da microalbuminúria não ter apresentado diferença significativa entre os grupos houve uma correlação positiva quando comparada ao MCP-1.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O desfecho principal deste estudo foi mostrar MCP-1 como melhor marcador renal nos indivíduos com esquistossomose mansoni. O mesmo desfecho vem sendo estudado em inúmeros outros estudos clínicos. Este estudo é o primeiro a evidenciar MCP-1 como marcador de disfunção renal na esquistossomose mansoni.

De acordo com observações verificadas neste estudo pode-se inferir que exista uma inflamação crônica nesses indivíduos portadores de esquistossomose mansoni e essa se correlaciona com a excreção urinária de proteinúria. Os níveis normais de albuminúria não são sensíveis para diagnosticar essa lesão. Como atinge pacientes jovens, o prognóstico dessa inflamação a longo prazo pode ser deletério. Deve ser chamada a atenção para a prevenção, pois o tratamento parece não ser suficiente para reverter essa inflamação, uma vez que MCP-1 urinário permaneceu elevado, mostrando que pode haver uma disfunção renal residual mesmo após o tratamento.

## REFERÊNCIAS

- ABENSUR, H.; NUSSENSNSVEIG, I.; SALDANHA, L. B.; PESTALOZZI, M. S. C.; BARROS, M. T.; MARCONDES, M.; BARROS, R. T. Nephrotic syndrome associated with hepatointestinal schistosomiasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 34, p. 273-276, 1992.
- ALMEIDA, Y. M. Esquistossomose mansônica no Ceará: Notas bibliográficas, 1920 a 1977. **Revista de Medicina da UFC**, v. 39, n. 1/2, p. 18-20, 1999.
- AMANN, B.; TINZMANN, R.; ANGETKORT, B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. **Diabetes Care**, v. 26, p. 2421-2425, 2003.
- ANDRADE, Z. A.; ROCHA, H. schistosomal glomerulopathy. **Kidney International**, v. 16, p. 23-29, 1979.
- ANDRADE, Z. A.; DE QUEIROZ, A. C. Renal lesions in hepatosplenic schistosomiasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 10, p. 36-40, 1968.
- ANDRADE, Z. A.; VAN MARCK, E. A. E. Schistosomal glomerular disease. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, p. 499-506, 1984.
- BAGGIOLINI, M.; DEWALD, B.; MOSER, B. Human chemokines: An update. **Annual Review of Immunology**, v. 15, p. 675-705, 1997.
- BAKKER, A.J. Detection of microalbuminúria. **Diabetes Care**, v. 22, p. 307-313, 1999.
- BANBA, N.; NAKAMURA, T.; MATSUMURA, M.; KURODA, H.; HATTORI, Y.; KASAI, K. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 58, p. 684-690, 2000.
- BANAS, B.; LUCKOW, B.; MOLLER, M.; HOLTHOFER, H.; NELSON, P. J.; SCHADDE, E.; BRIGL, M.; HALEVY, D.; REINHART, B.; SCHORFF, D. Chemokine and chemokine receptor expression in a novel human mesangial cell line. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, p. 2314-2322, 1999.
- BARSOUM, R. S. Schistosomal glomerulopathies. **Kidney International**, v. 44, p. 1-12, 1993.
- BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J. A.; MEHTA, R. L.; PALEVSKY, P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical Care**, v.8, p. 204-212, 2004.
- BERGER, J.; GALLE, P. Dépôts denses au sein des basales du rein. **Presse Medicale**, v. 71, p. 2351-2354, 1963.
- BERLINER, R. W.; GLIEBISCH, G. J. Renal tubular secretion of potassium in the normal. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, p. 1341-1345, 1998.

BERNDT, T. J.; KNOX, F. G. Renal regulation of phosphate excretion. In: \_\_\_\_\_. **Physiology and pathophysiology**. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992. p. 2511-2532.

BINA, J. C. Influência terapêutica específica na evolução da esquistossomose mansoni. **Revista de patologia tropical**, Goiânia, v. 10, p. 221-267, 1981.

BINA, J. C.; PRATA, A. Esquistossomose na área hiperendêmica de Taquarendi. I – Infecção pelo *Schistosoma mansoni* e formas graves. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 36, n. 2, p. 2111-2116, 2003.

BOHLE, A.; GARTNER, H. V., FISCHBACH, H.; BOCH, K.D.; EDEL, H. H.; FROSTCHER, U.; KLUTHE, R.; MONNINGHOFF, W.; SCHELER, F. The morphological and clinical features of membranoproliferative glomerulonephritis in adults. **Virchows Arch, A Pathology Anatomy Histology**, v. 363, p. 213-224, 1974.

BOHLE, A.; WEHRMANN, M.; BOGENSCHUTZ, O.; BATZ, C.; VOGL, W.; SCHMITT, H.; MULLER, C. A.; MULLER, G. A. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides: A morphological and clinical analysis of 1747 cases. **Pathology, Research & Practice**, v. 188, p. 908-924, 1992.

BOSSINK, A. W. J.; PAEMEN, L.; JANSEN, P. M.; HACK, C. E.; THIJIS, L. G.; DAMME, J. V. Are Elevated in human sepsis plasma levels of the chemokines monocyte chemoattractant protein-1 and -2. **Journal Blood**, v. 86, p. 3841-3847, 1995.

BOUBAKER, K.; SUDRE, P.; BALLY, F.; VOGEL, G.; MEUWLY, J. Y.; GLAUSER, M. P.; TELENTI, A. Changes in renal function associated with indinavir. **AIDS**, v. 12, p. 249-54, 1998.

BRADY, H. R. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. **Kidney International**, v. 45, p. 1285-1300, 1994.

BRANTEN, A. J. W.; DU BUF-VEREIJKEN, P. W.; KLASSEN, I. S.; BOSCH, F. H.; FEITH, G. W.; HOLLANDER, D. A.; WETZELS, J. F. Urinary Excretion of  $\alpha_2$  Microglobulin and IgG Predict Prognosis in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Validation Study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, p. 169-174, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa de Controle da Esquistossomose**, Brasília, 2006.

BRITO, T. *Schistosoma mansoni* associated glomerulopathy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 41, p. 269-272, 1999.

BROWN, S. A.; CROWELL W. A.; BROWN, C. A.; BARSANTI, J. A.; FINCO, D. R. Pathophysiology and management of progressive renal disease. **Veterinary Journal**, v. 154, p. 93-109, 1997.

BULLOCK, M. L.; UMEN, A. J.; FINKELSTEIN, M.; KEANE, W. F. The assessment of risk factors in 462 patients with acute renal failure. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 5, p. 97-103, 1985.

CAMERON, J. S.; TUNER, D. R., HEATON, J.; WILLIAMS, D.G.; OGG, C. S.; CHANTLER, C.; HAYCOCK, G. B.; HICKS, J. Idiopathic mesangio capillary glomerulonephritis: comparison of types I and II in children and adults with long-term prognosis. **American Journal of Medicine**, v. 74, p. 175-192, 1983.

CARNEIRO, T. R. **Avaliação da reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras de fezes, para diagnóstico da esquistossomose em região de baixa endemicidade, no Estado do Ceará.** Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

CARR, M. W.; ROTH, S. J.; LUTHER, E.; ROSE, S. S.; SPRINGER, T. A. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v. 91, p. 3652-3656, 1994.

CHARO, S. E.; MYERS, S. J.; HERMAN, A.; FRANCI, C.; CONNLY, A. J.; COUGHLIN, S. R. *et al.* Molecular cloning and functional expression of two monocyte chemoattractant protein 1 receptors reveals alternative splicing of the carboxyl-terminal tails. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v. 91, p. 2752-2756, 1994.

CHENSUE, S. W.; WARMINGTON, K. S.; J. H.; RUTH, P. S.; SANGHI, P. e LINCOLN, S. L.K. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in Th1 (mycobacterial) and Th2 (schistosomal) antigen-induced granuloma formation. **Journal of Immunology**, v. 157, p. 4602-4608, 1996.

CHEW, D. J.; NAGODE, L. A. Renal secondary hyperparathyroidism. In: ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF COMPARATIVE ENDOCRINOLOGY, 4<sup>th</sup>, Washington, DC. **American College of Veterinary Internal Medicine**, p. 17, 1990.

CHOW, F.Y.; NIKOLIC-PATERSON, D. J.; OZOLS, E.; ATKINS, R. C.; ROLLINS, B. J.; TESCH, G. H. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes renal injury in diabetic mice treated with streptozotocin. **Kidney International**, v. 69, p. 73-80, 2006.

CHOW, F.Y.; NIKOLIC-PATERSON, D. J.; OZOLS, E.; ATKINS, R. C.; ROLLINS, B. J.; TESCH, G. H. macrophages in mice type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury. **Kidney International**, v. 65, p. 116-128, 2004.

CHUNG, KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 18, p. 50-59, 2001.

CHUNG, K. F.; BARNES, P. J. Cytokines in asthma. **Thorax**, v. 54, p. 825-857, 1999b.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Previsão do clearance de creatinina de creatinina sérica. **Nephron**, v.16, p. 31-41, 1976.

COTRAN, R. S; KUMAR, V.; COLLINS, T. Doenças Glomerulares, Glomerulonefrite Membranoproliferativa. In: \_\_\_\_\_. **Patologia estrutural e funcional.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 6, p. 844-860, 2000.

CORACHAN, M. Schistosomiasis and international travel. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, p. 446-450, 2002.

COUTINHO, E. M.; DE SOUZA, M. M.; SILVA, L. M.; CAVALCANTI, C. L.; DE ARAUJO, R. E.; BARBOSA JÚNIOR, A. A.; CHEEVER, A. W.; ANDRADE, Z. A. Pathogenesis of schistosomal "pipestem" fibrosis: a low-protein diet inhibits the development of "pipestem" fibrosis in mice. **International Journal of Experimental Pathology**, Oxford, v. 78, p. 337-342, 1997.

CUTRIM, R. N.; CHIEFFI, P. P.; DE MORAES, J. C. Schistosomiasis mansoni in the "Baixada Ocidental Maranhense", state of Maranhao, Brazil: cross-sectional studies performed in 1987 and 1993. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 165-171, 1998.

DAVIS, N. C. The microscopical examination of 29.593 human livens from Central and Northern Brazil, with special reference of Malaria and schistosomiasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 19, n. 3, p. 567-600, 1934.

D'ÁVILA, R.; GUERRA, E. M. M.; RODRIGUES, C. I. S.; FERNANDES, F. A.; CADAVAL, R. A. M.; ALMEIDA, F. A. Sobrevida de pacientes renais crônicos em diálise peritoneal e hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 21, p. 3-21, 1999.

DE BRITO, T.; GUNJI, J.; CAMARGO, M. E.; PENNA, D. O.; DA SILVA, L. C. Advanced kidney disease in patients with Manson's schistosomiasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 12, p. 225-35, 1970.

DEEKAJORDECH, T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. **Journal Renal Failuri**, v. 29, p. 1013-17, 2007.

DE GRUTTOLA, V. G.; CLAX, P.; DEMETS, D. L.; DOWNING, G. J.; ELLENBERG, S. S.; FRIEDMAN, L.; GAIL, M. H.; PRENTICE, R.; WITTES, J.; ZEGER, S. L. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. **Controlled Clinical Trials**, v. 22, p. 485-502, 2001.

DECKERS, J. G.; VAN DER WOUDE, F. J.; VAN DER KOOIJ, S. W.; DAHA, M. R. Synergistic effect of IL-1a, IFN-g, and TNF-a on RANTES production by human renal tubular epithelial cells in vitro. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, p. 194-202, 1998.

DEVARAJAN, P. Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 17, p. 193-9, 2005.

DOMINGUES, A. L. C.; DOMINGUES, L. A. W. Forma intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. In: MALTA, **Jornal Esquistossomose mansônica**. Recife: Ed. UFPE, v. 5, p. 91-105, 1994.

DONADIO, J. V. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: SCHRIER, R. W.; GOTTSCHALK, C. W. (Ed.). **Diseases of the kidney**, Boston, MA: Little Brown, v. 4, p. 2035-2060, 1998.

DONADIO, J. V.; OFFORD, P. K. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life table analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 14, p. 445-451, 1989.

DU BUF-VEREIJKEN, P. W. G.; BRANTEN, A. J. W.; WETZELS, J. F. M. Idiopathic Membranous Nephropathy: Outline and Rationale of a Treatment Strategy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 46, n. 6, p. 1012-1029, 2005.

EDDY, A. A.; GIACHELLI, C. M. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. **Kidney International**, v. 47, p. 1546–1557, 1995.

FENG, L.; XIA, Y.; WILSON, C. B. Sequential expression of C-X-C chemokines correlates with the influx of neutrophils and mononuclear cells in autoimmune tubulointerstitial nephritis in rats. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, p. 828, 1995.

FERREIRA, I. L. M.; SILVA, T. P. T. Mortalidade por esquistossomose no Brasil: 1980 - 2003. **Revista de Patologia Tropical**, Goiania, v. 36, n. 1, p. 67-74, 2007.

FILES, V. S. A Study of the vector-parasite relationships in *S. mansoni*. **Parasitology**, v. 41, p. 264-269, 1951.

FINCO, D. R. Evaluation of renal functions. **Revista Geriatr Nephrol Urol**, p. 216-229, 1995.

FLOEGE, J.; FEEHALLY, J. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. In: : Feehally John, Floege Jürgen, Johnson Richard J., editors. **Comprehensive Clinical Nephrology**. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007. p. 193-207, 2007.

FRANK, R.; HARGREAVES, R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, p. 566-580, 2003.

FUKATSU, A.; MATSUO, S.; TAMAI, H.; SAKAMOTO, N.; MATSUDA, T.; HIRANO, T. Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney. **Journal Laboratory Investigation**, v. 65, p. 61-66, 1991.

FUJINAKA, H.; YAMAMOTO, T.; TAKEYA, M.; FENG, L.; KAWASAKI, K.; YAIOTA, E.; KONDO, D.; WILSSON, C. B.; UCHIYAMA, M.; KIHARA, I. Suppression of anti-glomerular basement membrane nephritis by administration of anti-monocyte chemoattractant protein-1 antibody in WKY rats. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, p. 1174-1178, 1997.

GAGNON, R. F.; TECIMER, S. N.; WATTERS, A. K.; HATZAKIS, G. E.; TSOUKAS, C. M. The natural history of leukocyturia associated with indinavir treatment in HIV+ individuals. **American Journal of Nephrology**, v. 20, p. 448-54, 2000.

GANESH, S. K.; HULBERT-SHEARON, T; PORT, F. K.; EAGLE, K.; STACK, A. G. Mortality difference by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery diseases. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, p. 415-424, 2003.

GAZZINELLI, M. F.; GAZZINELLI, A.; SANTOS, R. V.; GONÇALVES, L. A. A interdição da doença: uma construção cultural da esquistossomose em área endêmica, Minas Gerais, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 6, p. 1629 - 1638, 2002.

GELFAND, D. H. Taq DNA Polimerase. In: ERLICH, H. A. (Org.). **PCR Technology: Principles and applications for DNA amplification**. New York: Stockton Press, p. 17-22, 1989.

GERRITSMA, J. S.; VAN KOOTEN, C.; GERRITSEN, A. F.; MOMMAAS, A. M.; VAN, E. L. A.; DAHA M. R. Production of inflammatory mediators and cytokine responsiveness of an SV40-transformed human proximal tubular epithelial cell line. **Experimental Nephrology**, v. 6, p. 208-216, 1998.

GESSUALDO, L.; GRADALIANO, G.; RANIERI, E.; MONNO, R.; MONTINARO, U; MANNO, C.; SCHENA, F. P. Monocyte recruitment in cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis: a pathogenic role for monocyte chemoattractant peptide-1. **Kidney international**, v. 51, p. 155-63, 1997.

GLASSOCK, R. J. Diagnosis and Natural Course of Membranous Nephropathy. **Seminars in Nephrology**, v.23, p. 324-332, 2003.

GLEADHILL, A.; MITCHELL, A. R. Medición Clínica de la función renal. In: Manual de Nefrología y Urología en Pequeños Animales. **Nefrología y urología**. Barcelona: Romanya/Valls, 1999. p. 137-148.

GRANDALIANO, G.; GESUALDO, L.; BARTOLI, F.; RANIERI, E.; MONNO, R.; LEGGIO, A.; PARADIES, G.; CALDARULO, E.; INFANTE, B.; SCHENA, F. P. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. **Kidney international**, v. 58, p. 182-192, 2000.

GRANDALIANO, G.; GESUALDO, L.; RANEBI, E; MONO, R.; SCHENA, F. P. Monocyte chemotactic peptide-1 expression and monocyte infiltration in acute renal transplant rejection. **Transplantation**, v. 63, p. 414-420, 1997.

GRYSEELS, B.; POLMAN, K.; CLERINX, J.; KESTENS, L. Human schistosomiasis. **Lancet**, v. 368, p. 1106-1118, 2006.

GU, L.; TSENG, S. C.; ROLLINS, B. J. Monocyte chemoattractant protein-1. **Chemical Immunology**, v. 29, p. 72-77, 1999.

GUTMAN, R. A.; LU, W.H.; DRUTZ, D. J. Renal manifestations of leprosy: impaired acidification and concentration of urine in patients with leprosy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 22, p. 223-228, 1973.

GUYTON, A. C.; JOCHINSEN, F.; SCHAEFER, J. H.; MAURER, A.; DISTLER, A. Impairment of renal function in medical intensive care: predictability of acute renal failure. **Critical Care Medicine**, v. 18, p. 480-485, 1990.

HABIB, R.; GUBLER, M. C.; LOIRAT, C.; MAIZ, H. B.; LEVY, M. Dense deposit disease: A variant of membranoproliferative glomerulonephritis. **Kidney International**, v. 7, p. 204-215, 1975.

HAN, W. K.; BONVENTRE, J. V. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. **Current Opinion in Critical Care**, v. 10, p. 476-482, 2004.



HORA, K.; SATRIANO, J. A.; SANTIAGO, A.; MORI, T.; STANLEY, E. R.; SHAN Z.; SCHONDORFF, D. Receptors for IgG complexes activate synthesis of monocyte chemoattractant peptide 1 and colony-stimulating factor 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v. 89, p. 1745-1749, 1992.

HORUK; R. C. C. E.; DARBONNE, W. C.; COLBY, T. J.; RYBICKI, A.; HADLEY, T. J.; MILLER, L. H. A receptor for the malarial parasite Plasmodium vivax: The erythrocyte chemokine receptor. **Science**, v. 261, p. 1182-1184, 1993.

HOTEZ, P. J.; MOLYNEUX, D. H.; FENWICK, A.; KUMARESAN, J.; SACHS, S. E.; SACHS, J. D.; SAVIOLI, L. Control of neglected tropical diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 357, p.1018-1027, 2007.

HOUBA, V. Experimental renal disease due to schistosomiasis. **Kidney International**, v. 16, p. 30-43, 1979.

HUGHES, P. M.; ALLEGRINI, P. R.; RUDIN, M.; PERRY, V. H.; MIR, A. K.; WIESSNER, C. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency is protective in a murine stroke model. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 22, p. 308-317, 2002.

HYATT, R. A.; SOTOMAYOR, Z. R.; SANCHEZ, G.; ZAMBRANA, M.; KNIGHT, W. B. Factros in the pathogenesis of acure schistosomiosis mansoni. **Journal of Infectious Diseases**, v. 139, p. 659-666, 1979.

IKEDA, M.; IKEDA, U.; DHARA, T.; KUSANO, E.; KANO, S. Recombinant interleulin-6 inhebit the grow th of rat mesangial cells in culture. **American Journal of Pathology**, v. 141, p. 327-34, 1992.

JIANG, Y.; BELLER, D. I.; FREN DL, G.; GRAVES, D. T. Monocyte chemoattractant protein-1 regulates adhesion molecule expression and cytokine production in human monocytes. **Journal of Immunology**, v. 148, p. 2423-2428, 1992.

JOCHINSEN, F.; SCHAEFER, J. H.; MAURER, A.; DISTLER, A. Impairment of renal function in medical intensive care: predictability of acute renal failure. **Critical Care Medicine**, v.18, p. 480-485, 1990.

JOCK, T.; ZAHNER, G.; FREUDENBERY, J.; WOLF, G.; THAISS, F.; HELNCHEN, U.; STAHL, R. A K. Prostaglandin E1 reduces the glomerular expression of monocyte chenoattractant protein-1 in anti-thymocyte antibody-induced glomerular injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, p. 897-905, 1996.

JONES, D. B. Membranoproliferative glomerulonephritis. One or many diseases? **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 101, p. 457-461, 1977.

KANAMOCI, H.; MALSUBARA, T.; MIMA, A.; SUMI, E.; NAGAI, K.; TAKAHASHI, T.; ABE H.; LEHARA, N.; FUKATSU, A.; OKAMOTO, H.; KITA T.; DOIT, A. H. Inhibition of MCP-1/CCR2 pathway ameliorater the development of diabetic nephropathy. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 360, p. 772-7, 2007.

KATZ, N.; ALMEIDA, K. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 38-43, 2003.

KATZ, N.; CHAVES, A.; PELLEGRINO, J. A simple device for quantitative stool thick smear technique in schistosomiasis mansoni. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 14, p. 397-400, 1972.

KATZ, N.; PEIXOTO, S. V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 33, n. 3, p. 303-308, 2000.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, p. S1–266, 2002.

KEPHART, G. M.; ANDRADE, Z. A.; GLEICH, G. J. Localization of eosinophil major basic protein onto eggs of *Schistosoma mansoni* in human pathologic tissue. **American Journal Pathology**, v. 133, p. 389-396, 1988.

KINCAID, P. The treatment of chronic mesangiocapillary glomerulonephritis with impaired renal function. **Medical Journal of Australia**, v. 2, p. 587-592, 1972.

KNOCHEL, J. P. The Clinical and physiological implications of phosphorus deficiency. In: Seldin D.W. & Giebisch G. (Eds), The kidney: **Physiology and pathophysiology**, 2nd ed. New York: Raven Press, p. 2533-2562, 1992.

KOCH, A. E.; KUNKEL, S. L.; HARLOW, L. A.; JOHNSON, B.; EVANOFF, H. L.; HAINES, G. K.; BURDICK, M. D.; POPE, R. M.; STRIETER, R. M. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 90, p. 772-779, 1992.

KOHAN, D. E. Production of endothelin-1 by rat mesangial cells: regulation by tumor necrosis factor. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 119, p. 477-84, 1992.

KRIMHOLTZ, M.; SMITH, A.; VIBERTI, G. Accurate measurement of albuminuria at reduced cost. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, p. 1934-1935, 2004.

KUSANO, K. F.; NAKAMURA, K.; KUSANO, H.; NISHII, N.; BANBA, K.; IKEDA, T.; HASHIMOTO, K.; YAMAMOTO, M. *et al.* Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. **Circulation Journal**, v. 68, p. 671-676, 2004.

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

LEONARD, M.; RYAN M. P.; WATSON, A. J.; SCHRAMEK, H.; HEALY, E. Role of MAP kinase pathways in mediating IL-6 production in human primary mesangial and proximal tubular cells. **Kidney International**, v. 56, p.1366-1377, 1999.

LEVEY, A. S.; CORESH, J.; BALK, E.; KAUSZ, A. T.; LEVIN, A.; STEFFS, M.W. *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic renal disease: evaluation, classification, and stratification. **Annals of Internal Medicine**, v.139, p. 137-47, 2003.

- LI, Y.; TUCCI, M.; NARAIN, S.; BARNES, E. V.; SOBEL, E. S.; SEGAL, M. S.; RICHARDS, H. B. Urinary biomarkers in lupus nephritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 5, p. 383-8, 2006.
- LIMA VERDE, F. A.; LIMA VERDE, F. A.; LIMA VERDE, I. A.; SILVA JUNIOR, G. B.; DAHER, E. F.; LIMA VERDE, E. M. Evaluation of renal function in human visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study of 50 patients from Brazil. **Journal Nephrology**, v. 20, p. 430-436, 2007.
- LOETSCHER, P.; SEITZ, M.; CLARK-LEWIS, I.; BAGGIOLINI, M.; MOSER, B. Activation of NK cells by CC chemokines. Chemotaxis, Ca<sup>2+</sup> mobilization, and enzyme release. **Journal of Immunology**, v. 156, p. 322-327, 1996.
- LOPES, L. M. V. **Evolução da função renal em pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I**. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1995.
- LUCKOW, B.; SCHLONDORFF, D.; WOLF G. The monocyte chemoattractant protein 1. In: Molecular Nephrology edited by Schlöndorff D, Bonventre JV. New York: **Marcel Decker**, p. 653-671, 1995.
- LUSTER, A. D. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 338, p. 436-445, 1998.
- MACIEL, H. Índice endêmico da Schistosoma intestinal no Brasil. **Science**, v. 3, p. 144-150, 1925.
- MAGRO, M. C. S.; VATTIMO, M. F. F. Avaliação da Função Renal: Creatinina e outros Biomarcadores. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.19, p. 182-185, 2007.
- MANTOVANI, A.; ALLAVENA, P.; VECCHI, A.; SOZZANI, S. Chemokines and chemokine receptors during activation and deactivation of monocytes and dendritic cells and in amplification of Th1 versus Th2 responses. **International Journal of Clinical and Laboratory Research**, v. 28, p. 77-82, 1998.
- MARTINELLI, R.; PEREIRA, L. J.; ROCHA, H. The influence of anti-parasitic therapy on the course of the glomerulopathy associated with Schistosomiasis mansoni. **Clinical Nephrology**, v. 27, p. 229-232, 1987.
- MARTINELLI, R.; SILVEIRA, M. A.; ROCHA, H. Glomerulonefrites associadas a infestações parasitárias. In: SOARES, V.; ALVES, M. A. R.; BARROS, R. T. **Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento**. Sarvier: São Paulo, p. 206-216, 1999.
- MATSUSHIMA, K.; LARSEN, C. G.; DUBOIS, G. C.; OPPENHEIM, J. J. Purification and characterization of a novel monocyte chemotactic and activating factor produced by a human myelomonocytic cell line. **Journal of Experimental Medicine**, v. 169, p. 1485-1490, 1989.
- MOLYNEU, D. H.; HOTEZ, P. J.; Fenwick, A. "Rapid-impact interventions": how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. **Plos Medicine**, v. 2, p. 1064-1070, 2005.

MORRI, T.; FUJITA, H.; NARITA, T.; SHIMOTOMAI, T.; FUJISHIMA, H.; YOSHIOKA, N. *et al.* Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy. **Journal Diabetes Complete**, v.17, p. 11-15, 2003.

MORRI, K.; NAKAO, K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. **Kidney International**, v. 71, p. 967-970, 2007.

MOUNTFORD, A. P. Immunological aspects of schistosomiasis. **Parasite Immunology**, v. 27, n. 7/8, p. 243-246, 2005.

MURPHY, P. M. Chemokine receptors: Structure, function and role in microbial pathogenesis. **Revista Cytokine Growth Factor**, v. 7, p. 47-64, 1996.

NEILKEN, N. A.; COUGHLIN, S. A.; GORDAN, D.; WILCOX, J. N. Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Human Atheromatous Plaques. **Journal of Clinical Investigation**, v. 88, p. 1121-7, 1991.

NGUYEN, M. T.; DEVARAJAN, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. **Pediatric Nephrology**, v. 23, p. 2151-7, 2008.

NORIS, M.; BERNASCONI, S.; CASERAGHI, F.; SOZZONI, S.; GOTTI E.; REMUZZI, G.; MANTONAVI A. Monocyte chemoattractant protein-1 is excreted in excessive amounts in the urine of patients with lupus nephritis. **Laboratory Investigation**, v. 73, p. 804-809, 1995.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **O Controle da Esquistossomose**: segundo relatório de especialista da OMS. Tradução de Maria de Fátima Azevedo. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **O Controle da Esquistossomose**: segundo relatório de especialista da OMS. Tradução de Maria de Fátima Azevedo. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008.

OHTA, M.; KITADAI, Y.; TANAKA, S.; YOSHIHARA, M.; YASUI, W.; MUKAIDA, N.; HARUMA, K.; CHAYAMA, K. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas. **Journal of Oncology**, v. 22, p. 773-778, 2003.

OROFINO, L.; MARTIN Del YERRO, J.; DIAZ BORREGO, J.; LIAÑO, F.; ORTE, L.; ORTUÑO, J. Fracaso renal agudo en el viejo. **Nefrologia**, v. 4, p. 191-195, 1984.

PASSOS, A. D. C.; AMARAL, R. S. Esquistossomose mansônica: aspectos epidemiológicos e de controle. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 31, p. 61-74, 1998.

PERRONE, R. D.; MADIAS, N. E.; LEVEY, A. S. Serum creatinina as an index of renal function: new insights into old concepts. **Clinical Chemistry**, v. 38, p. 1933-1953, 1992.

PETERS, E. S.; ESHIET, A. L. Male-female (sex) differences in leprosy patients in south eastern Nigeria: females present late for diagnosis and treatment and have higher rates of deformity. **Journal Lepra Review**, v. 73, p. 262-267, 2002.

PINHEIRO, M. C. C. **Avaliação de três métodos coprocópicos para diagnóstico da esquistossomose mansônica em área de baixa endemicidade no estado do Ceará.** 2010. Dissertação (Mestrado em Patologia) –Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

PINTO, P. S.; SILVA, F. J.; SILVA, E. C.; MUSNCH, M.; CHAOUBAH, A.; BASTOS, R. V. *et al.* Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, p. 196-201, 2004.

POLKINGHONE, K. R. Detection and measurement of urinary protein. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 15, p. 625-30, 2006.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Conservative medical management of chronic renal failure. **Revista Geriatr Nephrol Uro**, p. 508-597, 1995.

PONTES, R. J. S.; NATIONS, M. K.; ARDO, C. C. P.; FERNANDES, M. D. D.; LIMA, M. T.; SOUSA, S. P.; SILVA, R. S.; FERNANDES, S. M. D. Esquistossomose no Estado do Ceará (Parte I): Evolução das Ações de Controle e Delimitação da Área Endêmica, 1977 – 1994. **Revista de Medicina da UFC**, v. 39, n. 1-2, p. 21-36, 1999.

PONTICELLI, C.; PASSERINI, P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. **Kidney International**, v. 46, p. 595-604, 1994.

PRATA, A. Esquistossomose mansoni. In: VERONESI R; FOCCACIA, R. Tratado de Infectologia, São Paulo: Ed. Atheneu, v. 2, p. 1354-1372, 1997.

QUEIROZ, F. P.; BRITO, E.; MARTINELLI, R. Influence of regional factors in the distribution of the histologic patterns of glomerulopathies in the nephrotic syndrome. **Journal of Nephrology**, v. 14, p. 466-470, 1975.

RANIERI, E.; GESUALDO, L.; PETRARULO, F.; SCHENA, F. P. Urinary IL-6uEGF ratio: a useful prognostic marker for the progression of renal damage in IgA nephropathy. **Kidney International**, v. 50, p. 1990-2001, 1996.

ROSA, R. M.; WILLIAMS, M. E.; EPSTEIN, F. H. Extrarenal potassium metabolism. In: Seldin D.W. & Giebisch G. (Eds). **The kidney: physiology and pathophysiology**, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, p. 2165-2190, 1992.

RASMUSSEN, H. H.; IBELS, L. L. S. Acute renal failure: multivariate analysis of causes of risk factors. **American Journal Medicine**, v. 73, p. 211-219, 1982.

RESENDES, A. P. C.; SOUZA, S. R.; BARBOSA, C. S. Hospitalization and mortality from mansoni schistosomiasis in the State of Pernambuco, Brazil, 1992/2000. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 1392-1401, 2005.

ROCHA, H.; CRUZ, T.; BRITO, E.; SUSIN, M. Renal involvement in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **American Journal of Tropical Medicine**, v. 25, p. 108, 1976.

ROLLINS, B. J.; YOSHIMURA, T.; LEONARD, E. J.; POBER, J. S. Cytokine-activated human endothelial cells synthesize and secrete a monocyte chemoattractant, MCP-1/JE. **American Journal of Pathology**, v. 136, p. 1229-33, 1990.

ROMÃO, J. E. J.; JUNIOR, A. R. M.; HAIASHI, A. F.; VIDONHO, H. J.; ABENSUR, P. S. L.; QUINTAES, M. R. T.; ARAÚJO, I. L.; NORONHA, F. R. L. *et al.* Causas e prognóstico da insuficiência renal aguda hospitalar em pacientes idosos Trabalho realizado pelo Serviço de Nefrologia do Hospital da Beneficência Portuguesa, São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, p. 212-217, 2000.

ROSOL, T. J.; CAPAPEN, C. C. Pathophysiology of calcium, phosphorus and magnesium metabolism in animals. **Veterinary Clinics of North American**, v. 26, p. 1155-84, 1996.

ROVIN, B. H.; SONG, H.; BIRMINGHAM, D. J.; HEBERT, L. A.; YU, C. Y.; NARYARAJA, H. N. Urine chemokines as biomarkers of human systemic Lupus Erythematosus. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, p. 467-73, 2005.

ROVIN, B. H.; TAN, L. C. Role of protein kinase pathways in IL-1- induced chemoattractant expression by human mesangial cells. **Kidney International**, v. 46, p. 1059-1068, 1994.

ROVIN, B. H.; TAN, L. C. LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. **Kidney international**, v. 43. P. 218-25, 1993.

ROVIN, B. H.; YOSHIUMURA, T.; TAN, L. Cytokine-induced production of monocyte chemoattractant protein-1 by cultured human mesangial cells. **Journal of Immunology**, v. 148, p. 2148-2153, 1992.

RIVAS, M. Distúrbios Hidroeletrólitos. **Emergências clínico-cardiológicas**. São Paulo: Revinter, 2000.

RUBIN, S. I. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. **Veterinary Clinics of North American**, v. 27, p. 1331-1354, 1997.

RUIZ-ORTEGA, M.; BUSTOS, C.; HERNADEZ-PRESA, M. A.; LORENZO, O.; PLAZA, J. J.; EGIDO, J. Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kb activation. **Journal of Immunology**, v. 161, p. 430-439, 1998.

RYFFEL, B.; CARA, B. D.; GUNN, H.; ROMAN, D.; HIESTAND, P.; MIHATSCH, M. J. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB3NZW) F1 mice. **American Journal of Pathology**, v. 144, p. 927-937, 1994.

SABON, L. W. Remarks on *Schistosoma mansoni*. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 10, p. 303-3004, 1907.

SANTOS, E. M.; FRANÇA, A. K. T. C.; SALGADO, J. V. L.; BRITO, D. J. A.; CALADO, I. L.; SANTOS, A. M.; SALGADO, N. F. The value of Cockcroft-Gault equation for the screening of decreased renal function in patients with systemic arterial hypertension. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, n. 3, v. 33, 2011.

SARCLETTI, M.; PETTER, A.; ROMANI, N.; LHOTTA, K.; KÖNIG, P.; MAIER, H.; ZANGERLE, R. Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction. **Clinical Nephrology**, v. 54, p. 261-70, 2000.

SATRIANO, J. A.; HORA, K.; SHAN, Z.; STANLEY, E. R.; MORI, T.; SCHONDORFF, D. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage colony-stimulating factor-1 by IFN- $\gamma$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , IgG aggregates, and CAMP in mouse mesangial cells. **Journal of Immunology**, v. 150, p. 1971-1978, 1993.

SCHENA, P.; CAMERON, J. S. Treatment of proteinuric idiopathic lomerulonephritis in adults: A retrospective survey. **American Journal of Medicine**, v. 85, p. 315-326, 1988.

SCHLONDORFF, D.; NELSON, P. J.; LUCKOW, B.; BANAS, B. Chemokines and renal disease. **Kidney International**, v. 51, p. 610-621, 1997.

SCHONOUER, R. L.; STRIETER, R. M.; KUNDEL, S. Interferon- $\gamma$  regulatios of human cortical epithelial cell-derived monocyte chmotic peptide-1. **Kidney International**, v. 44, p. 43-9, 1993.

SCHWARTZ, G. J.; HAYCOCK, G. B.; EDELMANN, C. M.; SPITZER, A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. **Pediatrics**, v. 58, p. 259-263, 1976.

SEGERER, S.; NELSON, P. J.; SCHLONDORFF, D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, p. 152-176, 2000.

SEGURA, J.; CAMPO, C.; RUILOPE, L. M.; RODICIO, J. L. How prevalent and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension? **Journal of Clinical Hypertension**, v. 4, p. 332-336, 2002.

SHEMESH, O.; GOLBETZ, H.; KRISS, J. P.; MYERS, B. D. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney International**, v. 28, p. 830-838, 1985.

SICA, A.; WAND, J. M.; COLOTTA, F.; DEJANA, E.; MANLOVANI, A.; OPPERNEIM, J. J.; LARSEN, C. G.; ZACHARIAE, C. O.; MATSUSHIMA, K. Monocyte ch3emotactic and activating factor gene expression induced in endothelial cells by Il-1 and tumor necrosis factor. **Journal of Immunology**, v. 144, p. 3034-3031, 1990.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

SOBH, M. A.; MOUSTAFA, F. E.; EL-HOUSSEINI, F. Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. **Kidney International**, v. 31, p. 1006-1011, 1987.

SODRE, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Evaluation of renal function and damage: a laboratorial challenge. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, 2007.

SPANAU, K. S.; KOLLERITS, B.; RITZ, E.; HERSBERGER, M.; KRONENBERG, F.; VON ECKARDSTEIN, A. Serum creatinine, cystatin C, and  $\beta$ -trace protein in diagnostic stagin and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. **Clinical Chemistry**, v. 56, p. 740-749, 2010.

SRITHRAN, V.; VENKATESAN, K.; BHARADWAJ, V. P.; GIRDHAR, B. K. Renal functions in lepromatous leprosy patients. **Revista Lepra Review**, India, v. 53, p. 437-442, 1981.

STAHL, R. A.; THAISS, F.; DISSER, M.; HELMCHEN, U.; HORA, K.; SCHONDORFF, D. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in anti-thymocyte antibody-induced glomerulonephritis. **Kidney International**, v. 44, p. 1036-1047, 1993.

STEINMANN, P.; KEISER, J.; BOS, R.; TANNER, M.; UTZINGER, J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infectious Diseases**, v. 6, p. 411-425, 2006.

TAKEBAYSHI, K.; MATSUMOTO, S.; ASO, Y.; INUKAI, T. Association between circulating monocyte chemoattractant protein-1 and urinary albumin excretion in nonobese type 2 diabetic patients. **Journal Diabetes complications**, v. 20, p. 98-104, 2006.

TANG, W. W.; QI, M.; WARREN, J. S. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates glomerular macrophage infiltration in anti-GBM Ab GN. **Kidney International**, v. 50, p. 665-671, 1996.

TASHIRO, K.; KOYANAGI, I.; SAIOTOH, A.; SHIMIZU, A.; SHIKE, T.; ISHIGURO, C. *et al.* Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 16, p. 1-4, 2002.

TELES, H. M. S. Distribuição geográfica das espécies dos caramujos transmissores de *Schistosoma mansoni* no Estado de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 5, p. 426-432, 2005.

TERKELTAUB, R.; BANKA, C. L.; SOLAN, J.; SANTORO, D.; BRAND, K.; CURTISS, L. K. Oxidized LDL induces monocytic cell expression of interleukin-8, a chemokine with T-lymphocyte chemotactic activity. **Arterioscler, Thrombosis and vascular biology**, v. 14, p. 47-53, 1994.

TESCH, G. H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. **Journal of Nephrology**, v. 15, p. 609-616, 2010.

TESCH, G. H.; MAIFERT, S.; SCHWARTING, A.; ROLLINS, B. J.; RUBIN, K. V. MCP-1 dependent leukocytic infiltrates are responsible for autoimmune diseases in MRL-Fas lpr mice. **Journal Experimental of Medicine**, v. 190, p. 1813-1824, 1999.

TUCCI, M.; BARNES, E. V.; SOBEL, E. S.; CROKER, B. P.; SEGAL, M. S.; REEVES, W. H.; RICHARDS, H. B. Strong association of a functional polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 promoter gene with lupus nephritis. **Arthritis Rheumatism**, v. 50, p. 1842-9, 2010.

URBSCHAT, A.; OBERMULLER, N.; HAFERKAMP, A. Biomarkers of kidney injury. **Biomarkers**, v. 16, p. 22-30, 2011.



VANDERWERF, M. J.; DE VALASI, S. J.; BROOKER, S.; LOOMAN, C. W. N.; NAGELKERKE, N. J. D.; HABBEMA, J. D. F.; ENGELS, D. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. **Acta Tropica**, v. 86, p. 125-139, 2003.

VASSALOTTI, J. A.; LESLEY, A. S.; LEVEY A. S. Testing for Chronic Kidney Disease: A Position Statement From the National Kidney Foundation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 50, p. 169-180, 2007.

VIEDT, C.; VOGEL, J.; ATHANASIOU, T.; SHEN, W.; ORTH, S. R.; KÜBLER, W.; KREUZER, J. Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor- $\kappa$ B and activator protein-1. **Arterioscler, Thrombosis and vascular biology**, v. 22, p. 914-920, 2002.

WADA, T; YOKOYAMA, H.; FURUICHI, K.; KI KOBAYASHI, H. K.; NARUTO, S. B.; AKIYAMA, *et al.* Intervenção K. de glomerulonefrite crescente por anticorpos para quimiotática de monócitos e fator de ativação (MCAF/MCP-1). **FASEB Journal**, v. 10, p. 1418-1425, 1996.

WADA, T.; YOKOYAMA, H.; MALSUSHIMA, K.; KOBAYASHI, K. Monocyte chemoattractant protein-1: does it play a role in diabetic nephropathy? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, p. 457-459, 2003.

WANG, Y.; CHEN, J.; CHEN, L.; TAY, Y. C.; RANGAN, G. K.; HARRIS, D. C. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, p. 1537-1545, 1997.

WANG, Q. Y.; CHEN, F. Q. Clinical significance and different levels of urinary monocyte chemoattractant protein-1 in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 83, p. 215-219, 2009.

WASSERTEIN, A.G. Membranous Glomerulonephritis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.4, p. 664-74, 1997.

WEBER, K. S.; VON HUNDELSHAUSEN, P.; CLARK LEWIS, I.; WEBER, P. C.; WEBER, C. Differential immobilization and hierarchical involvement of chemokines in monocyte arrest and transmigration on inflamed endothelium in shear flow. **European Journal of Immunology**, v. 29, p. 700-712, 1999.

WIEDERMAN, C. J.; KOWALD, E.; REINISCH, N.; KAEHLER, C. M.; VON LUETTICHAU, I.; PATTISON, J. M.; HUIE, P.; SIBLEY, R. K.; NELSON, P. J.; KRENSKY, A. M.: Monocyte haptotaxis induced by the RANTES chemokine. **Current Biology**, v. 3, p. 735-739, 1993.

WU, X.; DOLECKI, G. J.; LEFKOWITH, J. B. GRO chemokines: A transduction, integration, and amplification mechanism in acute renal inflammation. **American Journal of Physiology**, v. 269, p. 248-256, 1995.

YAMAGATA, T.; ICHINOSE, M. Agents against cytokines synthesis or receptors. **European Journal of Pharmacology**, v. 533, p. 289-301, 2006.

YOSHIMURA, T.; MATSUSHIMA, K.; TANAKA, S.; ROBINSON, E. A.; APPELLAE; OPPENHEIM, J. J.; LEONARD, E. J. Purification of a human monocyte derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. **Proceedings of the National Academy Sciences, USA**, v. 84, p. 9233-9237, 1987.

ZATZ, R.; ROMÃO, J. E.; NORONHA, I. L. Nephrology in Latin America, with special emphasis on Brazil. **Kidney International**, v. 83, p. 131-134, 2003.

ZELMANOVITZ, T.; GROSS, J. L.; OLIVEIRA, J. R.; PAGGI, A.; TATSCH, M.; AZEVEDO, M. J. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care**, v. 20, p. 516-9, 1997.

ZLOTNIK, A.; MORALES, J.; HEDRICK, J. A. Recent advances in chemokines and chemokine receptors. **Critical Reviews in Immunology**, v. 19, p. 1-47, 1999.

ZOJA, C.; DONADELLI, R.; COLLEONI, S.; FIGLIUZZI, M.; BONAZZOLA, S.; MORIGI, M.; REMUZZI, G. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kB activation. **Kidney International**, v. 53, p. 1608-1615, 1998.

ZOJA, C.; LIU, X. H.; DONADELLI, R.; ALBATE, M.; CORNA, D.; TURUBOLETTI, G.; VECHI, A.; DONG, Q. G.; ROLLINS, B. J.; BETANI, T.; REMUZZI, G. Renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 in lúpus autoimmune mice. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, p. 720-9, 1997.

ZOJA, C.; WANG, J. M.; BETTONI, S.; SIRONI, M.; RENZI, D.; CHIAFFARINO, F.; ABBOUD, H. E.; VAN DAMME, J.; MANTOVANI, A.; REMUZZI, G. Interleukin-1b and tumor necrosis factor-a induce gene expression and production of leukocyte chemotactic factors, colony-stimulating factors, and interleukin-6 in human mesangial cells. **American Journal of Pathology**, v. 138, p. 991-1003, 1991.

## APÊNDICE A - Questionário socioambiental

Data de coleta das informações: \_\_\_\_\_

### I – Identificação

1. Localidade: \_\_\_\_\_ N° da casa \_\_\_\_\_

2. Nome: \_\_\_\_\_ Numeração: \_\_\_\_\_

3. Nome da mãe \_\_\_\_\_

4. Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

5. Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino. 6. Estado Civil: \_\_\_\_\_

7. Profissão: \_\_\_\_\_

8.1. Município de nascimento: \_\_\_\_\_ UF \_\_\_\_\_

8.2. Área endêmica: ( ) Sim ( ) Não

8.3. Tempo de residência no município (em anos): \_\_\_\_\_

8.4. Outros municípios onde residiu:

\* Município \_\_\_\_\_ -UF \_\_\_\_\_. Área endêmica ( ) Sim ( ) Não

9. Peso \_\_\_\_\_ 10. Altura \_\_\_\_\_ 11.PA: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_

12. Circunferência abdominal \_\_\_\_\_

13. Faz uso de algum medicamento regularmente, como quimioterápicos? ( ) Sim ( )

Não

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

14. Possui alguma doença, como diabetes ou hipertensão? ( ) Sim ( ) Não

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Marta Cristhiany Cunha Pinheiro, Teiliane Rodrigues Carneiro e Ana Lúcia de Paula Hanemann,, alunas do curso de mestrado em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, estamos realizando uma Pesquisa cujo nome é: “ Avaliação da Sensibilidade de Métodos para Diagnóstico da Esquistossomose Mansônica e a avaliação das alterações renais em pacientes portadores de esquistossomose mansoni em área de baixa endemicidade no estado do Ceará”. Faremos exames de fezes, de sangue e de urina na população da área em estudo. O método de exame de fezes recomendado pelo Ministério da Saúde para diagnóstico da esquistossomose (Kato-Katz) pode vir a não detectar ou detectar poucos ovos nas fezes, devido à baixa carga de vermes nas pessoas residentes nessa área, devido a isso serão realizados os outros métodos de exames nas amostras de fezes para verificar qual será o mais adequado a este tipo de população. O exame de fezes será feito por amostras coletadas em frascos que distribuirei a população e serão examinados no laboratório de Parasitologia da UFC. Após a realização dos exames com as fezes, o material será descartado em sacos plásticos e estes levados para serem destruídos com o lixo do Hospital Universitário Walter Cantídio. O exame de sangue será feito através da coleta de 5 mL do sangue, na Unidade Básica de Saúde que atende esta comunidade. Neste mesmo local será separado o soro e o restante do sangue será descartado com as agulhas e as seringas para ser destruídos com o lixo do Hospital Municipal de Maranguape. Para a realização da coleta de sangue é necessário dar uma pequena picada com uma agulha descartável no braço, usando uma para cada pessoa. Isto causa um pouquinho de dor que passará logo e poderá ou não causar um hematoma no local da picada, a depender de cada indivíduo para a realização do ELISA e creatinina. O exame de urina será realizado para a avaliação renal o qual será feito microalbuminúria, creatinina, eletrólitos e EAS.

Na casa do paciente será entregue um pote estéril e após a coleta do referido material o mesmo será testado imediatamente no laboratório de Parasitologia da UFC.

Trata-se de um estudo comparativo que proporciona benefício direto para você, pois de acordo com os resultados obtidos terá um maior controle da doença nessa região evitando problemas maiores para a população. Os pacientes que forem diagnosticados nos exames de fezes e na sorologia serão avisados pessoalmente e orientados a receber o tratamento específico para a Esquistossomose pela Secretaria de Saúde do município de Maranguape e os que apresentarem alguma alteração renal através do exame de urina ou sorológica será acompanhado pelo Hospital Universitário Walter Cantídio por profissionais capacitados.

Cada paciente receberá a dosagem da medicação adequada de acordo com seu peso e idade.

Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade.

Firmo um compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa de estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Marta Cristhiany Cunha Pinheiro, que pode ser encontrada na Rua Capitão Francisco Pedro 1210, Rodolfo Teófilo, ou pelo Telefone (085) 9673.7290 e tendo como orientador do projeto o Professor Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra que pode ser encontrado na Rua Capitão Francisco Pedro 1210, Rodolfo Teófilo ou pelo Telefone (085)3366-8265. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará, na Rua Coronel Nunes de Melo 1127, Rodolfo Teófilo que pode ser encontrado pelo Telefone (085)3366-8344.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para participar deste estudo.

---

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ...../...../.....

Fui suficientemente esclarecido a respeito do que li ou do que foi lido para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também, que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso ao tratamento quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

---

Assinatura do sujeito da pesquisa/responsável legal

Data: ..... /...../.....

---

Assinatura da testemunha\*

Data: ..... /...../.....

\*Para casos de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

## ANEXO B – Documento do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 34/09

Fortaleza, 22 de março de 2010

Protocolo COMEPE nº 165/ 09

Pesquisador responsável: Marta Cristhiany Cunha Pinheiro

Deptº./Serviço: Departamento de Análises Clínicas/ UFC

Título do Projeto: "Avaliação da sensibilidade de três métodos parasitológicos no diagnóstico da esquistossomose mansônica em área de baixa endemicidade no Estado do Ceará e comparação com a sorologia específica"

Levamos ao conhecimento de V.S<sup>ª</sup>. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 04 de março de 2010.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Assinatura manuscrita em tinta preta de Mirian Parente Monteiro.

Dra. Mirian Parente Monteiro  
Coordenadora Adjunta do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
COMEPE/UFC