



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

RACHAEL LIMA SOBREIRA COIMBRA

**ANGIOPOIETINAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM CARGA PARASITÁRIA E
FORMAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE RESIDENTES
EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO**

FORTALEZA

2024

RACHAEL LIMA SOBREIRA COIMBRA

ANGIOPOIETINAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM CARGA PARASITÁRIA E FORMAS
CLÍNICAS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE RESIDENTES EM UMA ÁREA
DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina.

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

FORTALEZA

2024

RACHAEL LIMA SOBREIRA COIMBRA

ANGIOPOIETINAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM CARGA PARASITÁRIA E FORMAS
CLÍNICAS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE RESIDENTES EM UMA ÁREA
DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina.

Aprovada em: 29 / 10 / 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr^a. Luciana Maria de Oliveira
EBSERH - MEC

“A Deus.

À minha querida e amada mãe que sempre foi
minha grande fortaleza e porto seguro. Eterna
Saudade, Dinorá dos Santos Lima (*in
memoriam*).”

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 (concessão de bolsa).

A realização desta dissertação foi um desafio que só foi possível com o apoio de muitas pessoas às quais sou imensamente grata. Primeiramente, agradeço a Deus, por suas bênçãos em meu caminho, pela força, por sua proteção, pela resiliência, pela saúde que me sustentaram ao longo deste percurso, por me guiar quando tudo parecia não fazer sentido, me mostrando que das incertezas da vida a Fé nos faz mais fortes, e a realização deste grande sonho não seria possível.

À minha querida irmã Sheila Lima que em suas orações sempre esteve ao meu lado me apoiando e me orientando nos momentos em que a vida pede um pouco mais de calma.

À minha irmã Ana Paula Lima que apesar da distância sempre esteve presente com suas palavras de apoio, fortalecimento e incentivo.

Ao meu amor, Adalberto Albuquerque por estar sempre presente, pelo seu apoio incondicional e muito amoroso, por sua extrema paciência, compreensão, bondade, generosidade e constante motivação, me orientando nos momentos mais difíceis e importantes da minha vida, me passando incentivo durante os momentos de maior pressão e desafios. Seu suporte emocional foi crucial para minha perseverança, me ensinando que, com coragem e determinação, é possível superar qualquer obstáculo e alcançar nossos sonhos. Sou profundamente grata por compartilhar esta jornada ao seu lado.

Agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra, por me acolher com generosidade em sua segunda casa e por me proporcionar a honra de integrar a equipe do LPBM. Sua orientação foi fundamental para o meu crescimento acadêmico e profissional, proporcionando ensinamentos valiosos que levarei por toda a vida, foi um verdadeiro presente. Cada ensinamento, desde as lições técnicas e metodológicas até as discussões científicas em sala de aula, foi transmitido com uma clareza que reflete não apenas o seu vasto conhecimento, mas também sua paixão pela ciência. Sou profundamente grata pela oportunidade de aprimorar minha trajetória, pela sua dedicação e pela paciência extrema ao longo de cada fase deste percurso. Suas orientações, críticas e apoio foram essenciais para a concretização deste trabalho, e serei eternamente grata por tudo que aprendi sob sua supervisão.

A Dr^a Luciana Maria de Oliveira, minha profunda gratidão por sua colaboração direta na construção e realização deste trabalho. Sua generosidade em compartilhar não apenas seu vasto conhecimento científico, mas também sua experiência de vida foi um verdadeiro

presente. Suas palavras de ânimo e incentivo, sempre tão oportunas, foram fundamentais para que eu mantivesse o foco e a motivação durante os momentos difíceis desta jornada. Sou eternamente grata também por seu apoio e disponibilidade, por sua paciência e dedicação, pelo tempo investido ao longo desse processo. Seu exemplo de profissionalismo, generosidade, força e inspiração ficaram marcados em minha trajetória, e essa lição me acompanhará por toda vida.

Ao Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses, minha sincera gratidão pelo tempo dedicado de forma tão generosa e direta à construção deste trabalho. Sua paciência, conhecimento, dedicação e comprometimento foram essenciais para o desenvolvimento das análises laboratoriais e estatísticas, elementos cruciais para a qualidade desta pesquisa. Agradeço profundamente pela orientação técnica e pelas valiosas sugestões, que me ajudaram a superar desafios complexos. Seu apoio foi fundamental para que eu pudesse alcançar esses resultados, e sua contribuição ficará marcada em minha trajetória acadêmica.

A Doutoranda Rosângela Lima que ao longo dessa jornada seu apoio foi fundamental, oferecendo suporte e palavras de incentivos e encorajamento, tornando os momentos difíceis mais leves, compartilhando seus conhecimentos. Obrigada por ter estado presente nessa caminhada.

Ao Gerson por ter me incentivado a entrar no mundo acadêmico, por sempre ter mostrado palavras de apoio, força e encorajamento.

A Janaina e Andrea por suas palavras de encorajamento, apoio e incentivo em todo esse período.

A Dr^a Marta Cristhiany Cunha Pinheiro por suas valiosas orientações e contribuições quando necessário.

A todos os colegas do Laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos (LPBM) que de forma direta ou indiretamente tiveram sua colaboração na realização desse trabalho.

Ao Duaran por ter me orientado e ter cedido o espaço no LACT (Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas) para que eu pudesse realizar as análises bioquímicas.

Meus agradecimentos à equipe do Prof. Dr. Gdayllon – LBFBC (Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica) Bruna, Nicole e Leticia por seus conhecimentos e contribuições na realização das análises laboratoriais das amostras.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Patologia e Saúde Pública que fizeram parte do meu crescimento, pela formação sólida e pelos debates instigantes, que expandiram meus horizontes e me proporcionaram um olhar mais crítico e

profundo sobre a ciência, obrigado por compartilharem todos seus conhecimentos e atenção ao longo desse tempo.

À secretária do curso de PPGCM, a querida Lucélia, que foi sempre muito atenciosa e simpática, compartilhando suas experiências de vida, sua atenção e suporte sempre que precisei. Minha gratidão.

A Dr^a Ângela e sua equipe da UFS (Universidade Federal de Sergipe), por nos ter concedido a oportunidade da realização com todo o apoio técnico e captação das amostras do estudo.

A Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe, em especial a Sidney e sua equipe por nos apoiar na logística, permitindo o acesso às duas prefeituras e a orientação das duas comunidades do estudo.

Aos amigos, que mesmo à distância ou em meio às dificuldades, ofereceram palavras de apoio e momentos de descontração que aliviaram a jornada e aqueceram meu coração.

Por fim, dedico este trabalho àqueles que lutam pela saúde pública e pela erradicação das doenças negligenciadas, especialmente a esquistossomose, cuja compreensão científica almejo ter contribuído um pouco mais através desta dissertação.

RESUMO

A esquistossomose é uma enfermidade parasitária causada por trematódeos sanguíneos do gênero *Schistosoma*, cujas manifestações graves estão associadas a reações inflamatórias e vasculares. Diversos biomarcadores estão sendo investigados em condições inflamatórias e vasculares, dentre eles as angiopoietinas, uma família de fatores de crescimento angiogênico. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a carga parasitária e os níveis de angiopoietinas (ANG1 e ANG2) em indivíduos infectados com *Schistosoma mansoni*, bem como correlacionar esses biomarcadores com a gravidade da doença e alterações clínicas associadas. O estudo foi conduzido em duas áreas endêmicas (Quilombo Patioba e Colônia Miranda) no estado de Sergipe, Brasil, entre agosto de 2022 e abril de 2023, e envolveu um total de 126 voluntários. A metodologia incluiu a coleta de amostras de sangue para análise dos níveis de ANG1 e ANG2, além de exames clínicos e laboratoriais para avaliar a função hepática e a carga parasitária. A esquistossomose foi diagnosticada utilizando o método Kato-Katz, e os participantes foram estratificados de acordo com a intensidade da infecção. A função endotelial foi avaliada por meio da dosagem de biomarcadores endoteliais e de marcadores bioquímicos tradicionais. Os resultados revelaram uma taxa de positividade para esquistossomose de 33,62% em Quilombo Patioba e 25,67% em Colônia Miranda, ambas superiores às médias estadual e nacional. Observou-se que a taxa de infecção moderada/alta foi mais frequente em Quilombo Patioba (18,61%) em comparação a Colônia Miranda (14,3%). A análise dos níveis de ANG2 e da razão ANG2/ANG1 mostrou uma correlação significativa com a carga parasitária e a forma hepatoesplênica da doença. Os níveis de ANG2 e a razão ANG2/ANG1 foram mais elevados nos grupos com carga parasitária moderada e alta, bem como na forma hepatoesplênica da esquistossomose, cujos indivíduos apresentaram maior prevalência de fígado palpável e alterações ultrassonográficas, corroborando dados de estudos que associam a carga parasitária ao dano hepático progressivo. Não foram observadas alterações significativas na pressão arterial sistêmica nem na saturação de oxigênio, sugerindo que, nesta população estudada, as principais alterações observadas estão relacionadas ao comprometimento hepático e portal. Esses achados indicam que a ANG2 e a razão ANG2/ANG1 podem ser biomarcadores úteis para a avaliação da gravidade da doença e detecção precoce de inflamação vascular associada. Investigações futuras são necessárias para elucidar os mecanismos exatos envolvidos e explorar a aplicação desses biomarcadores em intervenções terapêuticas.

Palavras-chave: Esquistossomose; Angiopoietinas; Biomarcadores; Vasculite; *Schistosoma mansoni*.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a parasitic disease caused by blood flukes of the genus *Schistosoma*, whose severe manifestations are associated with inflammatory and vascular responses. Several biomarkers have been investigated in inflammatory and vascular conditions, including angiopoietins, a family of angiogenic growth factors. In this context, the aim of this study was to evaluate the relationship between parasite burden and angiopoietin levels (ANG1 and ANG2) in individuals infected with *Schistosoma mansoni*, as well as to assess the association of these biomarkers with disease severity and related clinical manifestations. The study was conducted in two endemic areas in the state of Sergipe, Brazil, between August 2022 and April 2023, involving 126 volunteers from Quilombo Patioba (Japaratuba) and Colônia Miranda (São Cristóvão). The methodology included the collection of blood samples to analyze ANG1 and ANG2 levels, along with clinical and laboratory tests to assess liver function and parasite burden. Schistosomiasis was diagnosed using the Kato-Katz method, and participants were stratified according to the intensity of infection. Endothelial function was evaluated by measuring endothelial biomarkers and traditional biochemical markers. The results revealed a positivity rate for schistosomiasis of 33.62% in Quilombo Patioba and 25.67% in Colônia Miranda, both higher than state and national averages. Moderate/high infection rates were more frequent in Quilombo Patioba (18.61%) compared to Colônia Miranda (14.3%). Analysis of ANG2 levels and the ANG2/ANG1 ratio showed a significant correlation with parasite burden and the hepatosplenic form of the disease. ANG2 levels and the ANG2/ANG1 ratio were higher in groups with moderate and high parasite burden, as well as in the hepatosplenic form of schistosomiasis. Individuals with more severe forms of the disease showed a higher prevalence of palpable liver and ultrasonographic alterations, corroborating previous studies linking parasite burden to progressive liver damage. No significant changes were observed in systemic blood pressure or oxygen saturation, suggesting that, in the studied population, the primary disease-related alterations were associated with hepatic and portal. These findings indicate that ANG2 and the ANG2/ANG1 ratio could serve as useful biomarkers for assessing disease severity and detecting early vascular inflammation. Further investigations are necessary to elucidate the exact mechanisms involved and to explore the application of these biomarkers in therapeutic interventions.

Keywords: Schistosomiasis; Angiopoietins; Biomarkers; Vasculitis; *Schistosoma mansoni*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição da esquistossomose no mundo pela Organização Mundial de Saúde em 2018.....	21
Figura 2 – Distribuição da esquistossomose no Brasil, categorizada segundo o índice de positividade calculado a partir de dados do Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses de 2021 (Katz, 2018; Brasil, 2021).....	29
Figura 3 – Representação esquemática de alguns dos fatores autócrinos e parácrinos que participam da integridade/estabilidade da vasculatura na homeostase e em situações de injúrias.....	29
Figura 4 – Registros fotográficos do aspectos de infraestrutura urbana e condições ambientais da comunidade Quilombo Patioba localizada em Japaratuba/SE em 2022, 2023.....	33
Figura 5 – Localização geográfica da comunidade Quilombo Patioba – Japaratuba/SE, Brasil.....	34
Figura 6 – Registros fotográficos do aspectos de infraestrutura urbana e condições ambientais da comunidade Colônia Miranda localizada em São Cristóvão/SE em 2022 e 2023.....	34
Figura 7 – Localização geográfica da comunidade Colônia Miranda – São Cristóvão/SE, Brasil.....	35
Figura 8 – Foto ilustrativa dos insumos fornecidos pelo Kit Helm-Test® (a) e esquema do método Kato-Katz (b) para detecção de ovos de <i>S. mansoni</i> em amostras de fezes.....	37
Figura 9 – Figura esquemática das principais etapas do método de ELISA sanduíche para determinação dos níveis séricos de ANG1 e ANG2.....	41
Figura 10 – Fluxograma das etapas do estudo e dados epidemiológicos da situação da esquistossomose no povoado de Quilombo Patioba (a) e Colônia Miranda (b), no estado de Sergipe entre 2022 e 2023.....	45
Figura 11 – Fluxograma ilustrativo da frequência de resultados negativos e positivos, com estratificação dos positivos em classes de intensidade de parasitismo, dos da	

quantidade de participantes de cada localidade de Quilombo Patioba (a) e Colônia Miranda (b), no estado de Sergipe entre 2022 e 2023.....	46
Figura 12 – Representação gráfica da comparação da concentração de angiopoetina 1 (ANG1) entre diferentes cargas parasitárias.....	50
Figura 13 – Representação gráfica da comparação da concentração de angiopoetina 2 (ANG2) entre diferentes cargas parasitárias.....	50
Figura 14 – Representação gráfica da comparação da razão entre concentrações de angiopoetinas 1 e 2 (ANG2/ANG1) entre diferentes cargas parasitárias.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e parasitológicas e parâmetros clínicos dos pacientes segundo a intensidade da infecção por <i>S. mansoni</i> , nas localidades de Quilombo Patioba e Colônia Miranda, Sergipe, Brasil, no ano de 2022 e 2023.....	47
Tabela 2 – Perfil lipídico, níveis de enzimas hepáticas e de angiopoietinas entre participantes do estudo agrupados de acordo com a intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> , nas localidades de Colônia Miranda e Quilombo Patioba, Sergipe, Brasil, no ano de 2022 e 2023.....	48
Tabela 3 – Frequência e percentual de participantes do estudo que apresentaram resultados alterados de biomarcadores do perfil lipídico e de função hepática entre participantes do estudo agrupados de acordo com a intensidade de infecção por <i>S. mansoni</i> , nas localidades de Colônia Miranda e Quilombo Patioba, Sergipe, Brasil, no ano de 2022 e 2023.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ALP	Fosfatase Alcalina, do inglês <i>Alkaline Phosphatase</i>
ALT	Alanina aminotransferase
ANG1	Angiopietina-1
ANG2	Angiopietina-2
AST	Aspartato aminotransferase
BD	Bilirrubina Direta
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CT	Colesterol Total
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GGT	Gama-glutamil Transferase
HDL	Lipoproteínas de alta densidade, do inglês <i>High-Density Lipoprotein</i>
HRP	Enzima horseradish-peroxidase
HPJ	Testes qualitativos de sedimentação espontânea
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN- γ	Interferon-gama
IgE	Imunoglobulina E
IgG1	Imunoglobulina G subclasse 1
IL	Interleucina
INPEG	Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose Mansoni e Geo-helmintoses
LPBM	Laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos
M2	Fenótipo de macrófagos M2
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPG	Ovos por Grama de Fezes
PCE	Programa de Controle da Esquistossomose
SEA	Antígenos Solúveis de Ovos, do inglês <i>Soluble Egg Antigens</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TA	Temperatura ambiente
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β	Fator de Crescimento Tumoral Beta
Th1	T helper 1
Th17	T helper 17
Tie	Tirosina-quinase com domínios semelhantes à Imunoglobulina e ao EGF, do inglês <i>Tyrosine kinase with Immunoglobulin-like and EGF-like domains</i>
Treg	Células T Regulatórias, do inglês <i>Regulatory T cells</i>
UFC	Universidade Federal do Ceará
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular, do inglês <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
$^{\circ}\text{C}$	grau Celsius
$^{\circ}$	Marca Registrada
$<$	Menor que
$>$	Maior que
$\%$	Porcentagem
μL	Microlitro
mL	Mililitro
U/L	Unidade por Litro
mg/dL	Miligrama por decilitro
ng/dL	Nanogramas por decilitro
$\mu\text{g/mL}$	Microgramas por mililitro
p	Probabilidade
km^2	Quilômetro quadrado
rpm	Rotação por minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	História e epidemiologia da esquistossomose.....	19
1.2	Biologia do <i>Schistosoma mansoni</i>.....	23
1.3	Resposta imunológica e formas clínicas na esquistossomose mansoni.....	24
1.4	Diagnóstico coproparasitológico.....	26
1.5	Avaliação de marcadores clássicos da função hepática na esquistossomose....	27
1.6	Angiopietinas.....	28
2	JUSTIFICATIVA.....	30
3	OBJETIVOS.....	32
3.1	Objetivo geral.....	32
3.2	Objetivos específico.....	32
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.1	Tipo de estudo.....	33
4.2	Área de estudo e população.....	33
4.3	Aspectos Éticos.....	35
4.4	Critérios de inclusão e exclusão.....	35
4.5	Obtenção e processamento das amostras fecais e sanguíneas.....	36
4.5.1	<i>Amostras de fezes e método KatoKatz</i>.....	37
4.5.2	<i>Amostras de sangue</i>.....	37
4.5.3	<i>Dosagens de analitos marcadores de alterações hepáticas</i>.....	38
4.5.3.1	<i>Determinação dos níveis séricos das transaminases (ALT e AST)</i>	38
4.5.3.2	<i>Colesterol</i>.....	39
4.5.3.3	<i>Triglicerídeos</i>.....	39
4.5.3.4	<i>Lipoproteínas de alta densidade (HDL)direto</i>.....	40
4.5.3.5	<i>Bilirrubina Direta</i>.....	40
4.5.4	<i>Dosagens de Angiopietinas</i>.....	41
4.6	Caracterização sociodemográfico, diagnóstico clínico e por exames de imagem.....	43
4.7	Análises estatísticas.....	43
5	RESULTADOS.....	45
5.1	Dados parasitológicos e clínicos.....	45

5.2	Dados laboratoriais relacionados a carga parasitária de pacientes com esquistossomose.....	48
6	DISCUSSÃO.....	52
7	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO.....	69
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA OS MAIORES DE 18 ANOS.....	74
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA RESPONSÁVEIS LEGAIS PELOS MENORES DE 18 ANOS (RESOLUÇÃO 466/12)	78
	ANEXO C – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 05 E 07 PARTICIPARÃO DA PESQUISA “CARACTERIZAÇÃO ANOS.....	82
	ANEXO D – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 08 E 13 ANOS.....	85
	ANEXO E – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA JOVENS COM IDADE ENTRE 14 E 17 ANOS.....	88

1 INTRODUÇÃO

1.1 História e epidemiologia da esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por trematódeos sanguíneos do gênero *Schistosoma*, podendo se manifestar de forma aguda ou crônica. A epidemiologia desta parasitose é influenciada tanto por determinantes socioeconômicos quanto biológicos, incluindo iniquidades sociais e em saúde, uma vez que populações em situação de vulnerabilidade socioeconômica são desproporcionalmente afetadas, o comportamento humano (ausência de saneamento básico associado à defecação a céu aberto) e características ecológicas (fontes de água que favorecem a sobrevivência e proliferação dos moluscos hospedeiros intermediários) (Utzinger *et al.*, 2015; Gryseels *et al.*, 2006).

Essa parasitose é considerada uma Doença Tropical Negligenciada (DTN) pela Organização Mundial da Saúde (OMS), uma vez que afeta predominantemente populações em situação de vulnerabilidade socioeconômica residentes em países de baixa renda, onde persistem condições inadequadas de saneamento básico e serviços de saúde (Hotez, 2022; World Health Organization, 2023; World Health Organization, 2024a). Além dos fatores sociais, a esquistossomose também se caracteriza pela escassez de investimentos das grandes indústrias farmacêuticas em pesquisas e desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da doença (Melo *et al.*, 2023). Fundamentando esta proposição, existem apenas duas drogas disponíveis que são eficazes contra o parasito, o praziquantel e a oxamniquina, sendo o praziquantel a droga de primeira escolha e a única disponível no Brasil. Este medicamento vem sendo usado há várias décadas na clínica médica, incluindo o uso em campanhas de tratamento preventivo em massa, por ser efetivo e bem tolerado (Siqueira *et al.*, 2017). Contudo, mesmo o tratamento eficaz não impede a reinfeção e, esta situação pode acabar induzindo a resistência dos trematódeos a tais medicamentos (World Health Organization, 2022). Portanto, apesar do consenso acerca da necessidade de novas alternativas terapêuticas, não há interesse das farmacêuticas em investir no desenvolvimento de novos fármacos para a esquistossomose.

Como ocorre em outras DTNs, a relação parasitária deste trematódeo com hospedeiros humanos é ancestral (Hotez, 2022). Neste contexto, estudos realizados em resto de cadáver de um adolescente egípcio, encontrado durante escavações paleontológicas, reportam evidências de que essa relação existe desde aproximadamente 5000 a.C. (Matheson *et al.*, 2014). Em outro estudo um ovo de esquistossomo com espícula na lateral foi encontrado em sedimento

pélvico de esqueletos humanos descobertos em um assentamento localizado no norte da Síria, datado entre o período de 5800 e 4000 a.C. (Anastácio *et al.*, 2014).

Apesar da ancestralidade da doença, somente em 1852 a etiologia da esquistossomose foi descrita pelo pesquisador e patologista alemão, Theodor Bilharz, durante a realização de autópsias em um hospital no Cairo, ocasião na qual descreveu a morfologia do parasita encontrado na bexiga humana (Di Bella *et al.*, 2018). Durante o século XIX, houve ampla expansão da esquistossomose em regiões da África, Ásia e América Latina em decorrência ao desenvolvimento de sistemas de irrigação e do processo de urbanização, que criaram ambientes propícios para a proliferação dos caramujos hospedeiros intermediários do parasita (Katz, Peixoto, 2000).

No início do século XX, a esquistossomose passou a ser reconhecida como uma doença endêmica em várias regiões do mundo. A OMS passou a reconhecer a relevância da doença como um problema de saúde pública, o que levou a intensos esforços voltados à pesquisa e ao seu controle (World Health Organization, 2022). Ainda nesse século, a espécie *Schistosoma mansoni* foi consolidada como o agente etiológico da esquistossomose intestinal. Isso ocorreu após a demonstração que a espécie descrita pelo pesquisador Sambon em 1907, correspondia à mesma espécie posteriormente descrita pelo médico e pesquisador brasileiro Pirajá da Silva, em 1908, quando este descreveu detalhadamente as manifestações clínicas, diagnóstico e características morfológicas do trematódeo causador da doença (Andrade, 2002; Paraense, 2008b; Pessoa, Martins, 1982). Desde então, a esquistossomose tem sido reconhecida como endêmica em várias regiões do Brasil, especialmente na região Nordeste.

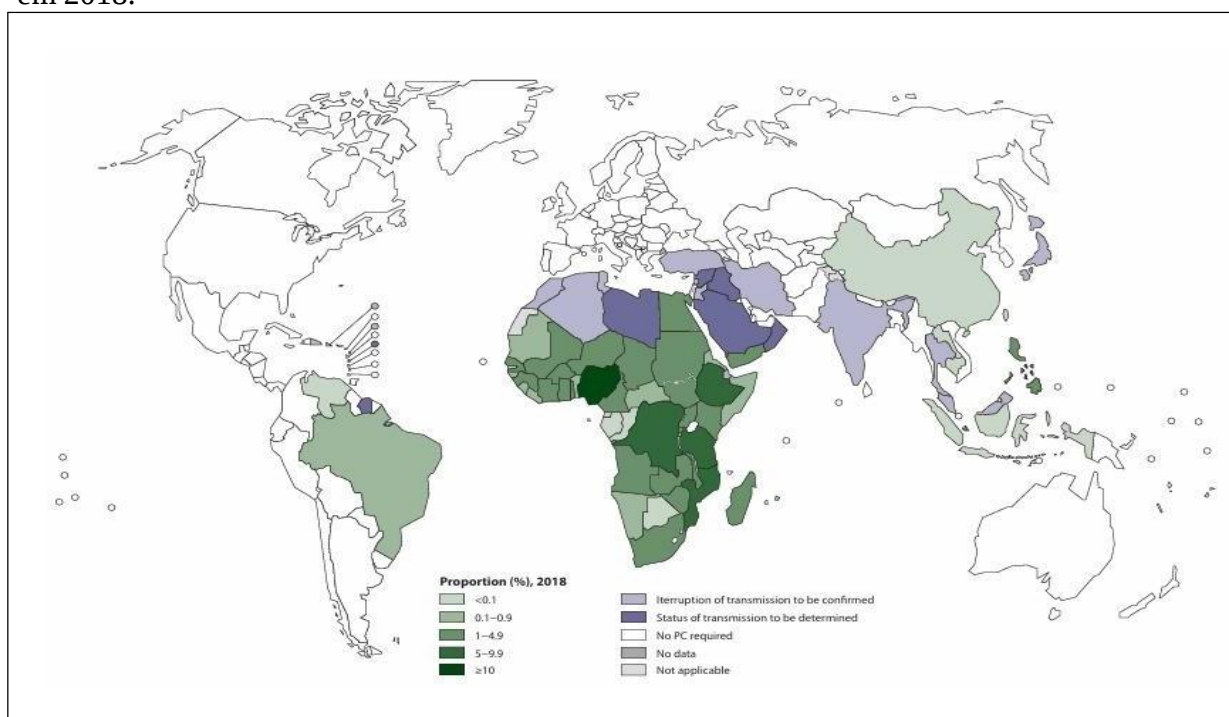
A esquistossomose figura entre as doenças socialmente determinadas, as quais perpetuam o ciclo pobreza-doença nas áreas endêmicas, ou seja, trata-se de uma enfermidade que, ao mesmo tempo, é causa e consequência da pobreza (Araújo-Jorge *et al.*, 2014). Nesse sentido, maiores prevalências e cargas parasitárias da esquistossomose são sistematicamente observadas em populações em vulnerabilidade socioeconômica, que vivem em regiões com condições precárias de saneamento básico e de acesso limitado aos serviços de saúde (World Health Organization, 2023). Além disso, cargas parasitárias elevadas estão associadas a forma mais grave da doença, que impactam negativamente o desenvolvimento físico e cognitivo dos indivíduos afetados, contribuindo para a manutenção das desigualdades socioeconômicas (Araújo-Jorge *et al.*, 2014).

A doença também representa um significativo problema de saúde pública nas áreas endêmicas devido à sua alta prevalência e à severidade de algumas formas clínicas, as quais afetam consideravelmente a qualidade de vida das populações (Di Bella *et al.*, 2018; Katz, 2008).

Estima-se que mais de 700 milhões de pessoas estejam em risco de infecção por residirem em áreas onde esta doença é endêmica (World Health Organization, 2023).

Além disso, a transmissão é relatada em 78 países, principalmente na América Latina, Ásia e África (Figura 1), sendo o continente africano o que engloba a maior parte dos casos registrados (World Health Organization, 2023; Toor *et al.*, 2018; Costa *et al.*, 2017). Estima-se que aproximadamente 240 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo, das quais cerca de sete milhões vivem na América Latina, sendo o Brasil responsável por aproximadamente 95% desses casos (World Health Organization, 2024b).

Figura 1 – Distribuição da esquistossomose no mundo pela Organização Mundial de Saúde em 2018.



Fonte: World Health Organization (WHO, 2023)

Apesar da elevada prevalência da doença no país, os programas de controle começaram a ser implantados somente na década de 1970 (Katz, 2008). Desde então, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e outras instituições de pesquisa vêm desempenhando papéis fundamentais no estudo e no combate à esquistossomose no Brasil (Katz; Peixoto, 2000).

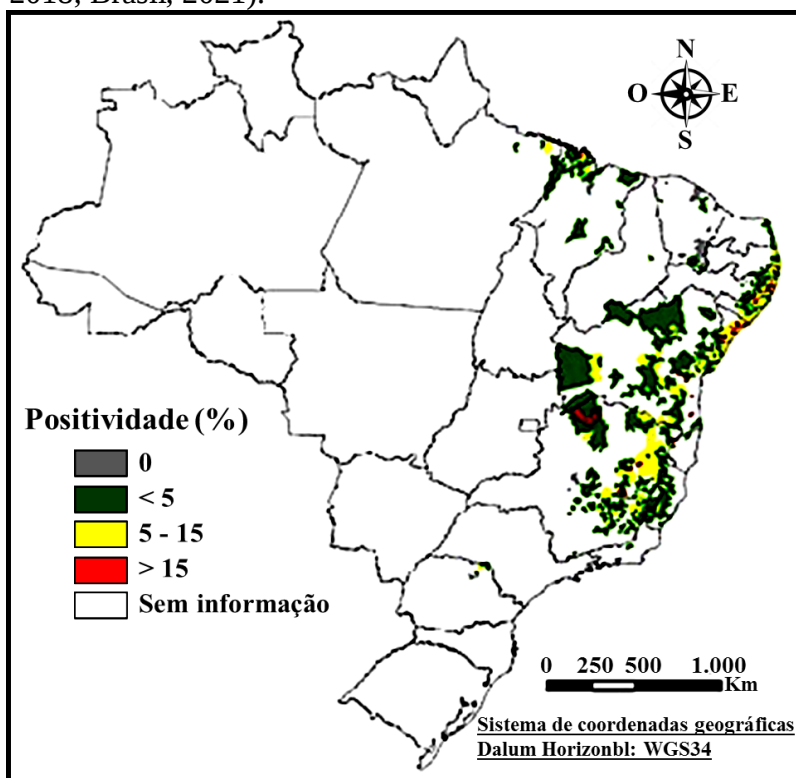
Entre 1976 até final da década de 1990, o Ministério da Saúde (MS) instituiu Programas de Controle da Esquistossomose (PCE) com o objetivo de reduzir o número de casos e a morbidade da doença em áreas endêmicas (Brasil, 2014). Após a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), ocorreu a descentralização das ações de vigilância e controle de agravos à saúde e, desde então, o PCE passou a integrar o plano de atenção básica, tornando-se responsabilidade

dos municípios (Silva; Wanderley, 2022; Cardoso *et al.*, 2024; Souza *et al.*, 2023). Contudo, após mais de meio século de esforços de controle, a esquistossomose permanece um problema de saúde pública no país (Colley *et al.*, 2014; Cardoso *et al.*, 2024).

Segundo dados do Inquérito Nacional de Prevalência de Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses (INPEG), estima-se que 1,5 milhão de brasileiros estejam infectados, com milhares de casos novos reportados anualmente (Katz, 2018). Além disso, a doença representa a segunda principal causa de morte entre as DTNs no país (Rocha *et al.*, 2023), sendo registrados em média, 780 óbitos anuais relacionadas a essa parasitose, tanto por causas básicas quanto associadas, denominadas 'causas múltiplas de morte' (Pinheiro *et al.*, 2020).

Em termos de distribuição espacial, o Brasil tem registros de transmissão da esquistossomose mansoni em todas as suas regiões, com ocorrência em 18 estados e no Distrito Federal (Figura 2). Contudo, a doença é mais prevalente nas regiões Nordeste e Sudeste, destacando-se os estados de Sergipe (10,67%), Pernambuco (3,77%), Alagoas (3,35%), que apresentam alguns dos maiores índices de positividade e mortalidade relacionados à doença (Katz, 2018; Paz *et al.*, 2021).

Figura 2 – Distribuição da esquistossomose no Brasil, categorizada segundo o índice de positividade calculado a partir de dados do Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses de 2021 (Katz, 2018; Brasil, 2021).



Fonte: Katz, 2018; Brasil, 2021. Adaptado de: Sistema de Informação do Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose – SISPCE/SVS/MS.

Conforme dados do INPEG referentes ao período de 2010 a 2015, a esquistossomose é endêmica em 51 dos 75 municípios do estado de Sergipe. Além disso, a prevalência da doença nesse estado é muito superior às médias registradas para a região Nordeste (1,27%) e para o Brasil (1,79%) (Katz, 2018).

1.2 Biologia do *Schistosoma mansoni*

Existem quatro principais espécies de *Schistosoma* causadoras da esquistossomose humana. A espécie *Schistosoma haematobium* que tem como habitat as veias do sistema urinário, enquanto as espécies *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. mansoni* habitam as veias mesentéricas do intestino. No Brasil, a esquistossomose é causada pela espécie *S. mansoni* (Siqueira *et al.*, 2017).

Os vermes adultos são achatados dorsoventralmente, dióicos com dimorfismo sexual e uma longevidade média de três a cinco anos. Entretanto, existem registros de indivíduos parasitados por até 30 anos (Gryseels *et al.*, 2006).

O ciclo de vida é do tipo heteróximo, envolvendo um hospedeiro intermediário (caramujos do gênero *Biomphalaria*, *Oncomelania* ou *Bulinus*) (Gryseels *et al.*, 2006) e um hospedeiro definitivo representado por alguns répteis, aves e mamíferos, sendo os humanos o principal hospedeiro definitivo da doença. Os ovos do parasita são excretados nas fezes ou na urina de indivíduos infectados. Quando entram em contato com a água doce, eclodem e liberam larvas de primeiro estágio, denominadas miracídios. Essas larvas infectam caramujos susceptíveis, transformam-se em esporocistos e se multiplicam assexuadamente.

Em seguida, os esporocistos evoluem para cercárias, o terceiro estágio larval e a forma infectante capaz de penetrar ativamente a pele humana. As cercárias deixam o caramujo e passam a nadar livremente na água até encontrar o hospedeiro definitivo. Após a penetração cutânea, as cercárias perdem a cauda e se transformam em esquistossômulos, os quais ativamente alcançam a circulação sanguínea, se acasalam e migram para o plexo venoso do trato urogenital (*S. haematobium*) ou veias mesentéricas (*S. mansoni* e *S. japonicum*) (Brasil, 2014). Nesses locais as fêmeas iniciam a postura dos ovos, sendo que cada fêmea oviposita uma média diária de cerca de 350 ovos.

Do total de ovos produzidos, aproximadamente um terço alcança a luz intestinal e é excretado para o ambiente juntamente com as fezes, completando o ciclo biológico de infecção. Os dois terços restantes dos ovos ficam retidos no organismo do hospedeiro e acabam retidos em tecidos de diferentes órgãos (Cheever *et al.*, 1994). A presença desses ovos, assim como de outros estágios de desenvolvimento do parasito, induz uma resposta imunológica no hospedeiro.

1.3 Resposta imunológica e formas clínicas na esquistossomose mansoni

A resposta imunológica contra o parasito exerce papel dual no curso da infecção, pois, embora seja crucial para limitar a disseminação parasitária e para encapsular secreções hepatotóxicas, ela é, direta ou indiretamente, responsável pelas lesões típicas da doença (Barsoum; Esmat; El-Baz, 2013). Assim, tanto o perfil imunológico quanto as manifestações clínicas variam de acordo com a fase da infecção e com os eventos do parasitismo, incluindo a invasão, o desenvolvimento dos vermes e a oviposição (Boros, 1989; Brasil, 2014).

A esquistossomose pode apresentar diferentes intensidades de manifestação clínica tanto na forma aguda, observada principalmente durante a infecção inicial, quanto na fase crônica, mais frequentemente encontrada em indivíduos residentes em áreas endêmicas.

Contudo, em ambas as fases, grande parte dos indivíduos permanecem assintomáticos ou apresenta forma leve e inespecífica da doença (oligossintomáticos) (Boros, 1989; Brasil, 2014).

Na fase inicial da infecção, a penetração ativa das cercarias e o início da migração dos esquistossômulos induzem uma resposta imune inata, caracterizada pelo recrutamento de macrófagos, granulócitos, interleucinas (IL) IL-1 e IL-12, além da ativação de componentes da cascata do complemento. Algumas semanas após a infecção, podem surgir manifestações clínicas inespecíficas decorrentes do acometimento de órgãos e tecidos, incluindo febre, calafrios, tosse e dores musculares (Boros, 1989; Brasil, 2014).

A migração larval e início da maturação dos vermes induzem um perfil de resposta imunológica do tipo Th1/Th17, com predomínio de IL-2, IL-6 e interferon-gama (IFN- γ) (Barsoum; Esmat; El-Baz, 2013; Schwartz; Fallon, 2018). Evidências sugerem que o IFN- γ exerce papel importante na proteção contra o desenvolvimento da fibrose periportal (Henri *et al.*, 2002). Apesar dessas respostas imunológicas, a fase aguda geralmente cursa de forma assintomática ou com sintomas leves e inespecíficos, especialmente em indivíduos residentes em áreas endêmicas.

A forma aguda mais severa pode ocorrer dependendo da intensidade da infecção e da susceptibilidade do hospedeiro, sendo descrita como forma toxêmica ou febre de Katayama. Nesses casos, podem ocorrer manifestações como mal-estar, febre, hiporexia, tosse seca, linfadenopatia, sudorese, dores musculares, diarreia, cefaleia, prostração, taquicardia, hipotensão arterial, hepatomegalia e esplenomegalia dolorosas (Boros, 1989; Brasil, 2014). Nesta fase esplenomegalia pode resultar de respostas imunológicas direcionadas contra produtos de excreção e secreção, ou contra remanescentes dos vermes (Rodrigues; Costa, 1987).

Após a completa maturação dos vermes e início da oviposição (período patente), a

presença dos ovos íntegros ou de antígenos solúveis de ovos (SEA) induz uma mudança para um perfil de resposta do tipo Th2. Esse perfil é caracterizado pela predominância de eosinófilos e basófilos, aumento da produção de IL-4, IL-5 e IL-13, elevados níveis de IgG1 e IgE e polarização de macrófagos em direção ao fenótipo M2. Nesta fase as lesões inflamatórias destrutivas e obstrutivas dos ramos do sistema porta intra-hepático passam a ser causadas predominantemente por granulomas formados ao redor dos ovos (Rodrigues; Costa, 1987).

A maioria dos indivíduos evolui da forma aguda para a forma crônica assintomática, sendo as formas mais graves, como a hepatoesplênica, associadas a infecções com altas cargas parasitárias e são observadas entre 4,0 e 7,0 % dos infectados (Domingues; Novais, 2004). Em geral, a fase crônica manifesta-se a partir dos seis meses após a infecção e pode persistir por vários anos (Colley *et al.*, 2014; Barsoum; Esmat; El-Baz, 2013). Ao longo desse período, as reações imunopatológicas, especialmente a reação granulomatosa periovular, induzem um processo inflamatório contínuo que culmina nas manifestações características das diferentes formas crônicas da esquistossomose mansoni.

À medida que a infecção se torna crônica, observa-se um novo perfil de resposta imunológica, caracterizado por um estado de hiperresponsividade imunológica com predomínio de células T regulatórias (Treg), as quais liberam IL-10 e fator de crescimento tumoral-beta (TGF- β). Essas citocinas limitam o dano tecidual por meio da modulação da composição e do tamanho dos granulomas periovulares (Schwartz; Fallon, 2018). Dessa forma, o granuloma necrótico-exsudativo observado na fase aguda evolui para um granuloma produtivo com menor número de células inflamatórias, ausência de necrose ao redor dos ovos e maior deposição de fibras colágenas (Brasil, 2014).

As formas clínicas crônicas da esquistossomose são classificadas de acordo com o principal órgão acometido, podendo ser hepatointestinal, hepática, hepatoesplênica compensada ou descompensada e formas complicadas, como as manifestações vasculares pulmonares, glomerulares e neurológicas (Brasil, 2014).

A forma hepatointestinal geralmente cursa de forma assintomática ou com sintomas variáveis e inespecíficos, incluindo desânimo, indisposição, tonturas, cefaleia, flatulência, dor epigástrica, hiporexia, surtos diarreicos e disentéricos, intercalados com constipação intestinal crônica (Brasil, 2014). Na forma hepática, embora a maioria dos pacientes também seja assintomática ou oligossintomática, observa-se o desenvolvimento de fibrose hepática sem hipertensão portal e sem esplenomegalia (Brasil, 2014).

A forma crônica hepatoesplênica pode apresentar-se em duas modalidades clínicas: compensada e descompensada. Na forma compensada, a evolução é lenta e a função hepática

permanece preservada. A esplenomegalia é um achado frequente, sendo que em aproximadamente metade dos pacientes menores de 14 anos de idade, essa manifestação decorre de hiperplasia linforreticular sem hipertensão portal (Da Silva; Chieffi; Carrilho, 2005). Contudo, em pacientes adultos, a esplenomegalia geralmente está associada com hipertensão portal. Além disso, cerca de 30% a 40% dos pacientes adultos apresentam hemorragia digestiva decorrente da ruptura de varizes esofagogástricas ou gastrite erosiva por medicamentos (Brasil, 2014).

Na forma descompensada, além da hepatoesplenomegalia, observa-se a presença de ascite decorrente da obstrução de pequenos vasos, resultando em importantes alterações hemodinâmicas e extravasamento de líquido para a cavidade abdominal. Essa condição determina o aparecimento do quadro clínico popularmente conhecido como "barriga-d'água" (Brasil, 2014).

Os sinais e sintomas da forma hepatoesplênica são associados ao importante comprometimento endotelial induzido pela resposta imunológica contra ovos de *Schistosoma* aprisionados na circulação porta-hepático (Da Silva; Carrilho, 1992). A formação de granulomas e fibrose periportal resultam em aumento da resistência vascular intra-hepática e hipertensão portal. Esse processo é acompanhado pela produção contínua de mediadores pró-inflamatório e de fatores angiogênicos pelas células endoteliais, contribuindo para o remodelamento vascular e para progressão das alterações hepáticas observadas nas formas graves da doença.

1.4 Diagnóstico coproparasitológicos

O diagnóstico parasitológico das infecções por *S. mansoni* é imprescindível na maioria dos casos, pois a sintomatologia da esquistossomose é inespecífica, o que dificulta ou mesmo impossibilita um diagnóstico baseado apenas na avaliação clínica. Essas dificuldades são maiores em áreas endêmicas onde frequentemente não há acesso a exames de imagens e de outros recursos disponíveis apenas nos níveis mais complexos da atenção no SUS (Brasil, 2014). Dessa forma, o diagnóstico da doença geralmente ocorre pela detecção de ovos do parasito em exames coproparasitológicos.

A detecção microscopia de ovos do parasito nas fezes constitui o princípio da maioria dos métodos parasitológicos, incluindo os testes qualitativos de sedimentação espontânea (HPJ) e de centrífugo-sedimentação – Ritchie (Neves, 2005), bem como o método qualitativo-quantitativo de Kato-Katz, atualmente recomendado pelo World Health Organization (World Health Organization, 2024).

O método de Kato-Katz permite a determinação do número de ovos por grama de fezes, fornecendo um indicador da intensidade da infecção. Além disso, é o mais amplamente utilizado em inquéritos epidemiológicos relativos à esquistossomose intestinal (Utzinger *et al.*, 2015) devido a sua simplicidade, baixo custo e elevada especificidade (De Vlas; Gryseels, 1992; Utzinger *et al.*, 2015).

O método baseia-se na técnica originalmente descrita por Kato e Miura (Kato; Miura, 1954), e posteriormente modificada por Katz e colaboradores (Katz; Chaves; Pellegrino, 1972). Sua execução envolve várias etapas, iniciando pela retenção de detritos e concentração da amostra fecal mediante a passagem das fezes por uma tela filtrante. Em seguida a amostra filtrada é aplicada no orifício de uma placa que permite a padronização da quantidade de material a ser analisado. Posteriormente, esse volume é transformado em esfregaço e submetido a um processo de diafanização e fixação por meio do uso de uma lamínula previamente impregnada com solução de verde de malaquita. Por fim, o esfregaço é analisado em microscopia ótica para identificação e quantificação de ovos e, eventualmente, de outros estágios evolutivos de helmintos.

Contudo, assim como outros métodos de detecção direta do parasito nas fezes, o Kato-Katz apresenta limitações relacionadas à sua baixa sensibilidade, especialmente em situações nas quais há pouca ou nenhuma eliminação de ovos nas fezes, como durante o período pré-patente ou em infecções de baixa intensidade (De Vlas; Gryseels, 1992; Utzinger *et al.*, 2015).

1.5 Avaliação de marcadores clássicos da função hepática na esquistossomose

Além dos exames de diagnósticos, outras avaliações laboratoriais podem ser úteis para caracterizar o estágio e a gravidade dos danos imunopatológicos. Contudo, embora alguns biomarcadores possam apresentar alterações na esquistossomose, eles não são específicos da infecção por *S. mansoni* e na maioria dos casos, tornam-se detectáveis apenas após o estabelecimento das lesões teciduais.

Os exames laboratoriais podem evidenciar leucocitose associada à eosinofilia, que pode atingir até 70% dos leucócitos circulantes (Da Silva; Chieffi; Carrilho, 2005). Na avaliação laboratorial hepática, também podem ser observadas elevações dos níveis séricos das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST).

A ALT é uma enzima predominantemente presente no citosol dos hepatócitos, sendo o aumento dos seus níveis séricos indicativos de deterioração da integridade da membrana

plasmática destas células. Já a AST está presente em diversos tecidos, incluindo o fígado e coração, de modo que sua elevação pode refletir em lesões em diversos órgãos.

Outros biomarcadores frequentemente alterados incluem a gama-glutamil transferase (GGT), a fosfatase alcalina (ALP) e a bilirrubina indireta, alterações que podem estar relacionadas a compressão biliar e à hemólise associadas ao processo inflamatório crônico e à fibrose hepática. Adicionalmente, os níveis séricos de albumina e de fatores de coagulação podem estar reduzidos em decorrência da capacidade da síntese hepática (Pereira *et al.*, 2010; Leite *et al.*, 2013, 2015).

1.6 Angiopoietinas

Fatores autócrinos e parácrinos exercem papel fundamental na manutenção da integridade e estabilidade microvascular, auxiliando as células endoteliais no desempenho de funções essenciais, como barreira vascular, a regulação do tônus vasomotor e controle de processos inflamatórios e trombóticos (Rajendran *et al.*, 2013).

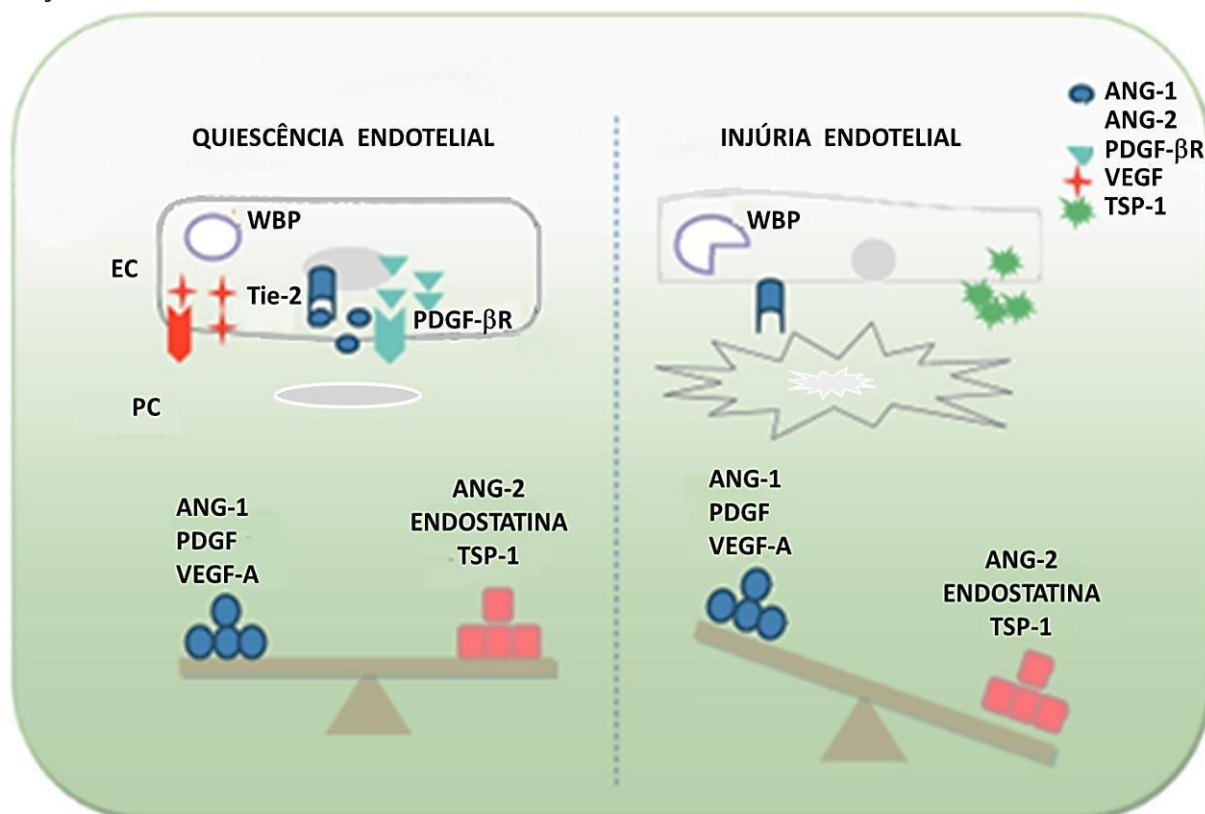
As angiopoietinas, membros de uma família de fatores de crescimento angiogênico, desempenham um papel central na regulação da integridade e estabilidade vascular, sendo amplamente estudadas como potenciais biomarcadores para várias condições inflamatórias e vasculares (Lympelopoulou *et al.*, 2015; Nicolini *et al.*, 2019).

A angiopoietina-1 (ANG1) e angiopoietina-2 (ANG2) são importantes reguladores da formação de vasos sanguíneos e estabilidade vascular, atuando por meio da ligação ao receptor tirosina-quinase transmembrana (Tie) (Figura 3). Neste contexto, a ANG1 atua como agonista do receptor Tie2, sendo produzida principalmente por perícitos e exercendo efeitos vasculoprotetores. Entre suas principais funções destacam-se a manutenção da integridade vascular, estimulação da sobrevivência das células endoteliais, redução da permeabilidade vascular e o reparo dos vasos sanguíneos, contribuindo ainda para a supressão da inflamação e para manutenção da barreira endotelial (Gillen; Richardson; Moore, 2019).

Em contraste, o ANG2 é armazenado nos corpos de Weibel-Palade das células endoteliais e liberada em resposta a estímulos inflamatórios ou lesão vascular. Em geral, atua como antagonista funcional da ANG1 no receptor Tie2, promovendo desestabilização vascular, aumento da permeabilidade endotelial e amplificação das respostas inflamatórias (Gillen; Richardson; Moore, 2019; Khairoum, 2015). Em doenças inflamatórias, níveis elevados de ANG2 têm sido associados ao agravamento da disfunção vascular e ao aumento do risco de mortalidade (David *et al.*, 2012). Além disso, a ANG2 tem sido associada à doença renal crônica

e à progressão da lesão renal aguda (Araújo *et al.*, 2019), complicações clínica que podem estar presentes em formas graves da esquistossomose.

Figura 3 – Representação esquemática de alguns dos fatores autócrinos e parácrinos que participam da integridade/estabilidade da vasculatura na homeostase e em situações de injúrias.



Fonte: Adaptado de Khairoum, 2015. Em situação de homeostase, existe um equilíbrio muito bem regulado entre fatores que favorecem [ex.: ANG1, VEGF, PDGF] e inibem [ex.: ANG2, TSP-1, endostatina] a proliferação e sobrevivência das células endoteliais (EC) dos vasos da circulação. Quando as EC são ativadas constantemente devido a injúrias, tais como um processo inflamatório crônico, ocorre um desequilíbrio entre estes fatores, favorecendo a angiogênese patológica e a perda da interação com os perócitos (PC). WBP = Corpos de Weibel-Palade.

No entanto, até o momento não foram identificados estudos que avaliem angiopoietinas em pacientes com esquistossomose. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo explorar o papel das angiopoietinas, especificamente ANG2 e a razão ANG2/ANG1, e a gravidade da esquistossomose. Neste contexto, a investigação desses biomarcadores pode contribuir para a compreensão dos processos inflamatórios, vasculares e endoteliais envolvidos na fisiopatologia da doença.

2 JUSTIFICATIVA

A fibrose hepática, umas das principais morbididades associadas às formas graves da esquistossomose, decorre de importante comprometimento endotelial induzido pela resposta imunológica contra ovos de *S. mansoni* aprisionados na vasculatura do sistema porta-hepático (Da Silva; Carrilho, 1992). Nesse contexto, os processos de formação de granulomas e fibrose promovem aumento da resistência vascular e hipertensão portal, sendo que esse processo imunopatológico é perpetuado pela liberação contínua de mediadores pró-inflamatórios e fatores angiogênicos pelas células endoteliais. (Gryseels *et al.*, 2006).

De acordo com estudos imunohistoquímicos, muitas células endoteliais são observadas nos granulomas formados ao redor dos ovos de *S. mansoni*, desempenhando papel relevante tanto na formação de granulomas quanto na patogênese da esquistossomose (Lenzi; Sobral; Lenzi, 1988).

Além disso, Freedman e Ottesen (1988) demonstraram que a proliferação de células endoteliais, a regulação positiva do VEGF e o processo de angiogênese são estimulados pela presença de antígenos solúveis de ovos desse parasito (Loeffler *et al.* 2002). Estudos *in vivo* demonstram ainda que a angiogênese desempenha um papel dinâmico e essencial durante a formação do granuloma periovular (Baptista; Andrade, 2005).

Está bem estabelecido na literatura que a angiogênese precede diversos tipos de fibrose hepática (Rosmorduc *et al.*, 1999; Muñoz-Chápuli; Quesada; Medina, 2004). Contudo, apesar das evidências de que a angiogênese precede o desenvolvimento da fibrose hepática na esquistossomose mansônica, ainda persistem incertezas quanto aos mecanismos envolvidos de neovascularização.

Diversos estudos têm relatado o papel de diferentes mediadores, incluindo componentes do sistema nervoso simpático (Coll *et al.*, 2010), do sistema renina-angiotensina (Greene; Amaral, 2002; Xuekun *et al.*, 2020), bem como a vasopressina (Bosch *et al.*, 1988), da endotelina (Goligorsky *et al.*, 1999) e o óxido nítrico (NO) (Poli; Parola, 1997; De Minicis; Brenner, 2007) que podem estar envolvidos nesse mecanismo. Além disso, alguns estudos vêm avaliando o uso de drogas antiangiogênicas como estratégia terapêutica para doenças hepáticas crônicas, nas quais a fibrose representa uma das suas complicações mais relevantes (Garbuzenko, 2018; Srivastava *et al.*, 2018).

Diante desse contexto, torna-se relevante avaliar indiretamente os processos de inflamação e regeneração vascular por meio da análise de marcadores bioquímicos tradicionais e biomarcadores endoteliais promissores em indivíduos infectados por *S. mansoni* residentes de

uma área endêmica, buscando correlacioná-los com a carga parasitária e as formas clínicas da doença.

Os resultados deste estudo poderão ampliar o conhecimento sobre o papel das angiotensinas 1 e 2 nos processos de morbidade associados à fibrose hepática durante a esquistossomose. Além disso, a compreensão da relação desses marcadores endoteliais com a carga parasitária e as formas clínicas da doença poderá incentivar novos estudos sobre o seu potencial uso como biomarcadores para identificação precoce de agravamento da doença, bem como sua possível aplicação em intervenções terapêuticas futuras.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação entre os níveis de angiopoietinas com a carga parasitária e as diferentes formas clínicas em pacientes com esquistossomose.

3.2 Objetivos específicos

1. Avaliar características sociodemográficas e clínicas da doença em pacientes infectados com diferentes cargas parasitárias de *S. mansoni*;
2. Avaliar parâmetros laboratoriais em pacientes infectados com diferentes cargas parasitárias de *S. mansoni*;
3. Quantificar os níveis de ANG1 e ANG2 em pacientes infectados com diferentes cargas parasitaria de *S. mansoni*;
4. Correlacionar os níveis de angiopoietinas com a carga parasitária estratificada em baixa, moderada e alta;
5. Avaliar a relação entre os níveis de ANG2 e a razão ANG2/ANG1 com a gravidade das formas clínicas da doença;
6. Identificar possíveis associações entre os biomarcadores angiopoietinas e alterações clínicas em pacientes com esquistossomose, especialmente as formas hepatoesplênicas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Refere-se a uma pesquisa de caráter transversal em indivíduos portadores de esquistossomose mansoni em uma região com elevada prevalência da doença.

4.2 Área de estudo e população

O estudo foi realizado entre agosto de 2022 e abril de 2023 em dois povoados do estado de Sergipe: Quilombo Patioba (Figura 4 e 5) localizado no município de Japaratuba, e Colônia Miranda (Figura 6 e 7) localizada no município de São Cristóvão.

Segundo o Censo Demográfico de 2022 (IBGE 2022), o município de Japaratuba possui uma população de 16.209 habitantes e extensão territorial de 365,677 km². Situado na região do Vale Cotinguiba, localiza-se na porção leste do estado de Sergipe, nas coordenadas 10°35'36" Sul e 36°56'25" Oeste, com altitude de 79 metros. A comunidade Quilombo Patioba (Brasil, 2006) possui 632 residentes, dos quais 562 são quilombolas (IBGE, 2023). Nessa localidade foram selecionados 61 participantes (n = 61) para o estudo.

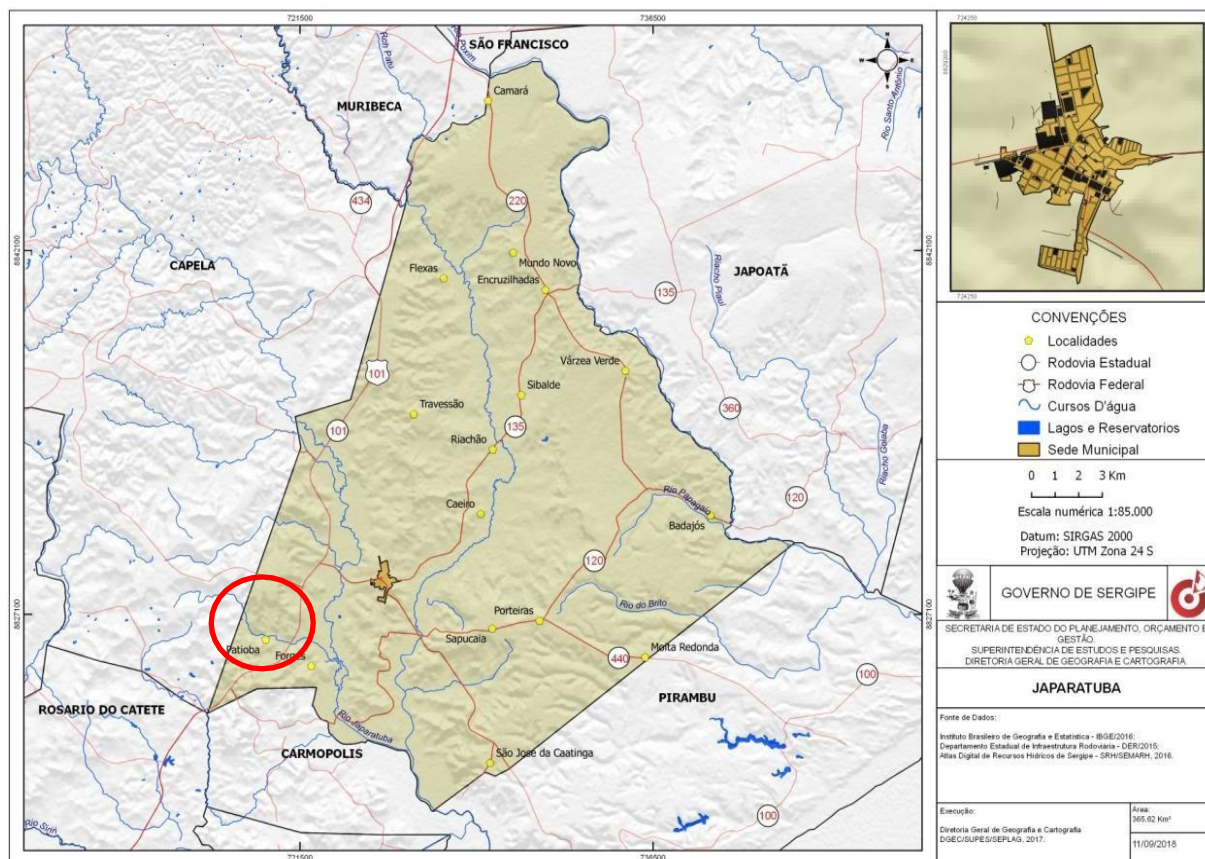
O município de São Cristóvão possui uma população de 95.612 habitantes e extensão territorial de 438,07 km². Localizado na região Metropolitana da Capital Aracaju, também na porção leste do estado de Sergipe, situa-se nas coordenadas 11°0'40" Sul e 37°13'21" Oeste, com altitude de três metros. A localidade de Colônia Miranda possui 583 residentes (SISAB, 2023), dos quais 65 (n = 65) foram selecionados para participar do estudo.

Figura 4 – Registros fotográficos dos aspectos de infraestrutura urbana e condições ambientais da comunidade Quilombo Patioba localizadas em Japaratuba/SE em 2022, 2023.



Fonte: Arquivos do LPBM, 2022/2023.

Figura 5 – Localização geográfica da comunidade Quilombo Patioba – Japaratuba/SE, Brasil.



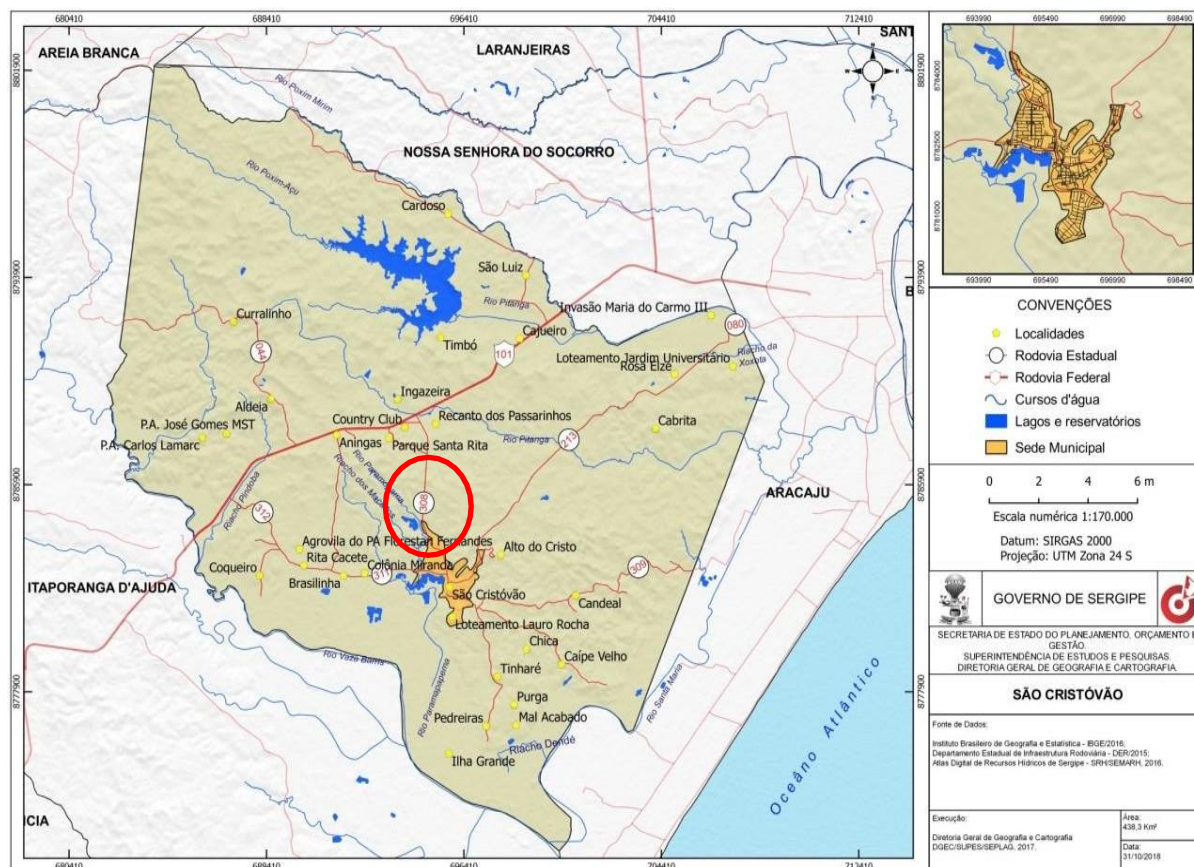
Fonte: Adaptado do Observatório de Sergipe (Secretaria Especial de Planejamento Orçamento e Inovação).

Figura 6 – Registros fotográficos dos aspectos de infraestrutura urbana e condições ambientais da comunidade Colônia Miranda localizada em São Cristóvão/SE em 2022 e 2023.



Fonte: Arquivos do LPBM, 2022/2023.

Figura 7 – Localização geográfica da comunidade Colônia Miranda – São Cristóvão/SE, Brasil.



Fonte: Adaptado do Observatório de Sergipe (Secretaria Especial de Planejamento Orçamento e Inovação).

4.3 Aspectos Éticos

O estudo foi delineado e conduzido em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012). O protocolo do estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob o Parecer nº 6.590.838 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe, sob Parecer nº 6.044.220.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Para selecionar os participantes para este estudo, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão:

- Ser residente do povoado Quilombo Patioba ou Colônia Miranda;
- Estar na faixa etária entre 16 a 65 anos;
- Ter participado de palestras de apresentação dos objetivos, possíveis riscos e relevância da pesquisa;

- Ter concordado em participar do estudo e formalizado a adesão através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por participantes maiores de 18 anos (Anexo A e B) e assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) por participantes de menor idade (Anexos C, D e E); ter entregado as amostras adequadas de fezes e coletado sangue para as análises; ter respondido ao Questionário Sociodemográfico (Apêndice A).

Em relação aos critérios de exclusão:

- Foram considerados inaptos: gestante, lactante, portador de comorbidades (tais como: diabetes, hipertensão, doenças hepáticas e renais, transplantados, esteatose, colesterol alto, doenças autoimune);
- Não ter sido vacinado contra COVID-19.

4.5 Obtenção e processamento das amostras fecais e sanguíneas

4.5.1 Amostras de fezes e método Kato-Katz

Todos os participantes que concordaram em participar do estudo, mediante assinatura dos termos TCLE e, ou TALE receberam em suas residências, dois recipientes para coleta de fezes (coletores universais com tampa e espátula), acompanhado de orientações para identificação dos recipientes e realização correta das coletas em dias consecutivos.

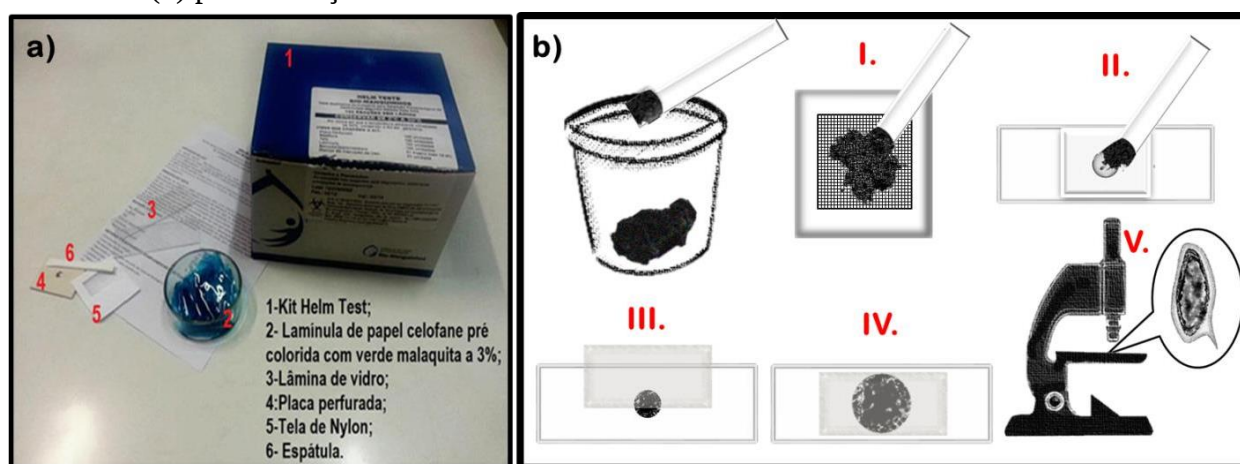
O recebimento e processamento das amostras fecais foram realizados em laboratórios locais com infraestrutura adequada e em conformidade com as normas de biossegurança. As atividades foram conduzidas pela equipe de professores e estudantes da Universidade Federal de Sergipe, com o apoio logístico e participação dos supervisores e profissionais técnicos da Coordenadoria do Núcleo de Endemias da Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe, além das equipes do Programa de Saúde da Família dos municípios de São Cristóvão e Japaratuba (enfermeiras, técnicos de enfermagem e agentes de saúde local).

Para determinação da carga parasitária, foram preparadas duas lâminas (L1 e L2) para cada amostra fecal coletada, totalizando quatro lâminas por participante. As análises foram realizadas pelo método de Kato-Katz utilizando o kit Helm Test® (Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil; Figura 8). O procedimento foi realizado de acordo com as instruções do fabricante, conforme sumarizado na Figura 8B, sendo a intensidade da infecção determinada pela estimativa do número de ovos por grama de fezes (OPG), calculado conforme a Fórmula 01 descrita abaixo.

Fórmula 01: $OPG = (\text{somatório do número de ovos} \times 24) \div \text{nº de lâminas lidas}$

Os resultados, expressos em OPG, foram estratificados em classes de intensidade de infecção conforme preconizado pela OMS. Após o processamento das amostras, todo o material remanescente foi devidamente descartado para resíduos biológicos e encaminhado ao serviço de saúde local para incineração.

Figura 8 – Foto ilustrativa dos insumos fornecidos pelo Kit Helm-Test® (a) e esquema do método Kato-Katz (b) para detecção de ovos de *S. mansoni* em amostras de fezes.



Fonte: Foto do arquivo do LPBM. Esquema ilustrativo do método Kato-Katz: Dra. Luciana M. Oliveira (LPBM).

I. Amostra de fezes filtrada em tela de nylon; **II.** Amostra filtrada é usada para preenchimento do orifício central da placa perfurada colocada sobre lâmina de vidro; **III.** Após remover a placa perfurada, uma laminula de celofane embebida em verde de malaquita é colocada sobre amostra de fezes na lâmina; **IV.** Sistema de lâmina e laminula contendo quantidade padronizada da amostra fecal é pressionado contra uma superfície plana. **V.** Após secagem o material preparado é analisado sob microscopia para pesquisa de ovos de *S. mansoni*.

A partir dos resultados do inquérito parasitológico, um total de 96 participantes com resultados positivos foram selecionados por amostragem de conveniência para participar deste estudo (Figuras 11). Adicionalmente, foram incluídos outros 30 participantes com resultados negativos nos exames parasitológicos. Dessa forma, a amostra final foi composta por um total de 126 participantes, os quais foram alocados em três grupos de acordo com a carga parasitária (Figuras 11 e Tabela 1), seguindo a classificação da intensidade de infecção da OMS (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017).

4.5.2 Amostras de sangue

Dos participantes que entregaram as duas amostras fecais, foram coletados cinco mililitros de sangue total em tubo previamente identificado, contendo gel separador e aditivo

para ativação da coagulação. As amostras sanguíneas foram obtidas após jejum de oito horas, através de punção venosa usando material estéril e descartável.

Após a coagulação e retração do coágulo, as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 4.480 rpm. Em seguida, o soro foi separado em alíquotas de 2 mL, acondicionadas em microtubos Eppendorf devidamente identificados. As alíquotas foram congeladas e transportadas em caixas térmicas até o Laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos (LPBM), da Universidade Federal do Ceará (UFC), onde foram armazenadas a -80 °C até o momento das análises.

Os materiais utilizados após a coleta e processamento para obtenção das alíquotas de soro foram devidamente descartados em embalagens e sacos plásticos apropriados para material de lixo biológico e entregues no posto de saúde para descarte apropriado.

4.5.3 Dosagens de analitos marcadores de alterações hepáticas

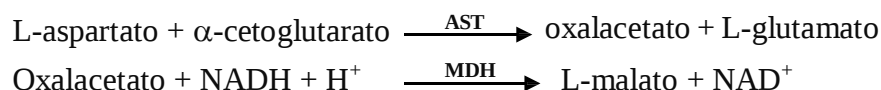
As dosagens séricas de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (AST: k048 e ALT: k049), pelo método Cinético UV, colesterol total (CT: kit k083), triglicerídeos (TG: kit k117) e lipoproteínas de alta densidade (HDL: kit k071), pelo método enzimático colorimétrico, bem como bilirrubina direta (BD: kit k107), pelo método colorimétrico, foram realizadas utilizando kits comerciais para automação da Bioclin[®], seguindo as instruções e especificações técnicas indicadas pelo fabricante.

As análises bioquímicas analíticas foram realizadas no analisador automatizado VYTTRA BM200, equipado com interface LIS bidirecional e software próprio para cálculo de cada reação em tempo real.

Os níveis séricos das aminotransferases foram expressos em unidades por litro (U/L), bilirrubina direta em ng/dL, enquanto os outros analitos foram expressos como mg/dL.

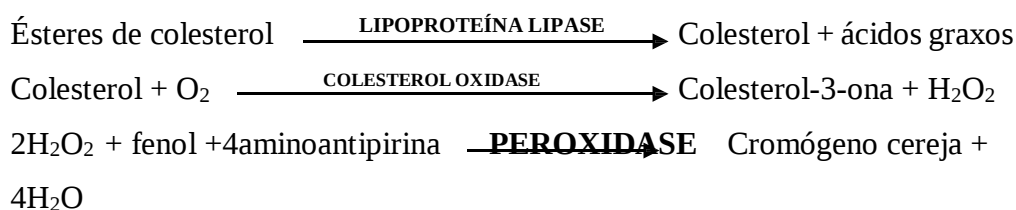
4.5.3.1 Determinação dos níveis séricos das transaminases (ALT e AST)

Níveis séricos das enzimas transaminases (AST e ALT) foram determinados por análise cinética utilizando espectrofotometria na região ultravioleta (UV). O método baseia-se na determinação da oxidação da nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH), cuja taxa é monitorada pela diminuição da absorbância em comprimento de onda específico na UV. A velocidade dessa reação é diretamente proporcional à atividade enzimáticas presente na amostra. As reações enzimáticas envolvidas na determinação da AST e ALT estão descritas a seguir:

Reação catalisada por AST:**Reação catalisada por ALT:****4.5.3.2 Colesterol**

A determinação dos níveis séricos de colesterol total foi realizada pelo método enzimático colorimétrico COD-PAP (método de Trinder). O princípio do método baseia-se em 3 etapas sequenciais. Inicialmente, os ésteres de colesterol foram hidrolisados pela lipoproteína lipase, liberando colesterol livre e ácidos graxos. Em seguida, o colesterol livre foi oxidado pela colesterol oxidase, produzindo colesterol-3-ona e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Por fim, o H_2O_2 reagiu com fenol e 4-aminoantipirina na presença da enzima peroxidase, formando um cromógeno de cor cereja. A intensidade da cor formada, determinada por espectrofotometria, é diretamente proporcional à concentração de colesterol total na amostra.

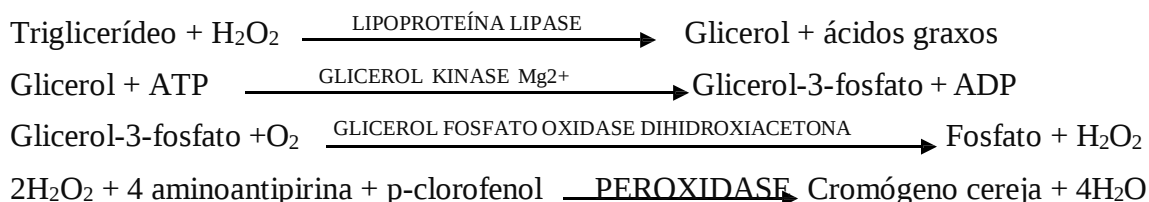
A determinação pelo método enzimático colorimétrico foi realizada de acordo com as seguintes reações:

Reações das etapas de determinação do colesterol total:**4.5.3.3 Triglicérides**

A determinação dos níveis séricos de triglicerídeos foi realizada pelo método enzimático colorimétrico de Trinder. O princípio do método consiste na hidrólise dos triglicerídeos pela enzima lipoproteína lipase, gerando glicerol e ácidos graxos. O glicerol liberado é fosforilado pela glicerol kinase, formando glicerol-3-fosfato, que é oxidado pela glicerol fosfato oxidase, produzindo H_2O_2 . Por fim, o H_2O_2 reage com aminoantipirina e p-clorofenol na presença de peroxidase, formando um cromógeno de cor cereja. A intensidade da

cor produzida é proporcional à concentração de triglicerídeos na amostra. As reações envolvidas no método enzimático colorimétrico de Trinder estão descritas a seguir:

Reações das etapas de determinação do triglicerídeo:



4.5.3.4 Lipoproteínas de alta densidade (HDL) direto

A determinação do colesterol HDL foi realizada por método enzimático-colorimétrica direto, que permite a quantificação do colesterol HDL na amostra sem necessidade de etapas prévias de precipitação ou separação das demais lipoproteínas. O método utiliza reagentes capazes de bloquear as lipoproteínas não-HDL (LDL, VLDL e quilomícrons) e, simultaneamente, solubilizar as partículas de HDL, permitindo que apenas o colesterol associado a essa fração participe das reações enzimáticas.

Inicialmente, poliânions presentes nos reagentes adsorvem-se às superfícies das lipoproteínas não-HDL, impedindo sua participação nas etapas subsequentes da reação. Paralelamente, um detergente seletivo promove a solubilização das partículas de HDL, tornando seu colesterol para as reações enzimáticas. O colesterol HDL esterificado é então hidrolisado pela colesterol esterase, liberando colesterol livre e ácidos graxos. Em seguida, o colesterol livre é oxidado pela colesterol oxidase, formando 4-colestenona e peróxido de hidrogênio (H_2O_2).

Na etapa final, o H_2O_2 reage com 4-aminofenazona e um derivado fenólico na presença da enzima peroxidase, gerando um cromógeno colorido. A intensidade da cor é formada diretamente proporcional à concentração de colesterol HDL presente na amostra. Dessa forma, a metodologia permite a determinação específica e confiável dos níveis séricos de colesterol HDL.

4.5.3.5 Bilirrubina direta

A determinação da bilirrubina direta foi realizada pelo método colorimétrico baseado na reação de diazotização. Inicialmente, o reagente contendo 2,4-dicloroanilina é submetido a uma reação de diazotização, formando um sal de diazônio altamente reativo. Esse composto reage especificamente com a bilirrubina direta, promovendo a formação de um azocomposto de coloração vermelha.

A bilirrubina direta corresponde à fração conjugada da bilirrubina, ligada ao ácido glicurônico e solúvel em água, característica que permite sua reação direta com o agente diazotado. Durante essa interação, ocorre a formação de um azocomposto, uma molécula orgânica caracterizada pela presença da ligação $-N=N-$. Esse azocomposto apresenta uma coloração vermelha característica.

A intensidade dessa coloração é medida em equipamentos que detectam o pico de absorção do azocomposto a 546 nm. A quantidade de luz absorvida pelo azocomposto é diretamente proporcional à concentração de bilirrubina direta presente na amostra. Esse método é altamente específico para a bilirrubina direta, pois aproveita sua capacidade exclusiva de formar complexos solúveis com o reagente diazotado.

4.5.4 Dosagens de Angiopietinas

As concentrações séricas de ANG1 e ANG2 foram determinados por ensaio imunoenzimático do tipo ELISA sanduiche (Figura 9), usando kits comerciais da R&D Systems® (ANG1: DY923 e ANG2: DY623), seguindo as instruções constante na bula do fabricante, conforme descrito a seguir:

Figura 9 – Figura esquemática das principais etapas do método de ELISA sanduiche para determinação dos níveis séricos de ANG1 e ANG2.



Fonte: Adaptado de R&D systems (2024). Acesso em: <https://www.rndsystems.com/resources/what-is-an-elisa-and-elisa-types>

Microplacas de poliestireno contendo 96 poços (DY990, R&D Systems®), foram revestidas pela adição de 100 μ L em cada poço de uma solução contendo anticorpos de captura

(*Mouse anti-human ANG1* a 56 µg/mL ou *Mouse anti-human ANG2* a 55 µg/mL) adequadamente diluídos em salina tamponada (PBS: pH 7,2 – 7,4). Foram cobertas as placas com papel filme e em seguida deixadas incubando em “overnight”, à temperatura ambiente (T.A) e sob agitação constante.

Após incubação, foram realizados três ciclos de lavagem com PBS contendo 0,05% de *Tween* 20 (PBS-T20). Para bloquear sítios de ligação inespecíficos, uma solução de PBS-T20 contendo 1,0% de BSA (PBS-T20-BSA) foi adicionada a todos os poços, e as placas incubadas à T.A. e em constante agitação durante 1 hora. Após este período de incubação, a solução de bloqueio foi descartada e repetido três ciclos de lavagem com PBS e ao final descartado e retirado o excesso das placas batendo cuidadosamente em uma superfície lisa com papel absorvente.

Foram adicionados 100 µL das amostras e padrões diluídos em diluente de reagente BSA 1% (*recombinant human-ANG*), nos respectivos poços referentes à curva padrão (sete pontos de uma diluição seriada a 1:2, concentração inicial de ANG1 igual a 10.000 pg/mL e recombinant human-ANG2 igual a 6.000 pg/mL) e PBS-T20-BSA nos poços referentes ao branco da reação. Em seguida, as microplacas foram cobertas com papel filme, incubadas à T.A. e sob agitação constante. Ao final da incubação, foram realizados outros três ciclos de lavagem com PBS-T20 e, em seguida, as placas foram incubadas, consecutivamente, com 100 µL por poço de solução de PBS-T20-BSA contendo anticorpos de detecção (anti-ANG1 a 0,56% NGS e anti-ANG2 a 0,55% NMS), à T.A. por uma hora. Após o término da incubação, foram realizados três ciclos de lavagem, seguidos por descarte dos conteúdos e retirada dos excessos com papel absorvente.

A seguir, 100 µL de estreptoavidina conjugada com enzima horseradish-peroxidase (HRP) diluída a 1:200 foram adicionados em cada poço. As placas foram cobertas com papel filme, incubadas à T.A. por 20 minutos e protegidas de exposição à luz. Após novos ciclos de lavagem e secagem das placas, foram adicionados 100 µL por poço de solução substrato (solução reveladora contendo cromógeno tetramethylbenzidine (TMB) e substrato (H₂O₂), na proporção de 1:1. As placas foram incubadas por 20 minutos à T.A. e protegidas de exposição à luz. Imediatamente ao final desta incubação, foram adicionados 50 µL de uma solução de parada (2N H₂SO₄) em todos os poços, sendo a densidade óptica das reações medidas em um leitor de microplacas (BioTek ELX 800) usando um comprimento de onda igual a 450 nm.

As concentrações séricas de ANG1 e ANG2 foram obtidas por interpolação dos valores de densidade óptica das amostras, na curva padrão, usando o programa de *Software Gen 52.03* e um procedimento de modelagem de cinco parâmetros logísticos (5-PL). A razão ANG2/ANG1 foi calculada para se avaliar o equilíbrio dos mecanismos do sistema de ligação Tie2 (Saharinen; Eklund; Alitalo, 2008), assim como a existência de possíveis correlações deste sistema Tie2 com a gravidade da carga parasitária e os achados clínicos.

4.6 Caracterização sociodemográfica, diagnóstico clínico e por exames de imagem

Dados sociodemográficos (idade, sexo e raça/cor) foram coletados de todos os participante dos quais foram obtidas amostras fecais e sanguíneas. Além disso, os participantes com teste Kato-Katz positivo (grupos G2 e G3) foram categorizados quanto às formas hepática e hepatoesplênica da doença por meio de avaliações de parâmetros clínicos, incluindo pressão arterial sistólica e diastólica, saturação de oxigênio e exame físico direcionado à identificação de alterações hepáticas e abdominais, tais como comprometimento dos lobos hepáticos direito e esquerdo, palpabilidade hepática e achados de ultrassonografia abdominal - usando o protocolo de Niamey). Os dados parâmetros e exames clínicos não foram realizados nos participantes negativos (grupo G1), pois estes não representam o objeto central do estudo, que se concentra na análise dos participantes positivos para *Schistosoma mansoni* e suas respectivas variáveis de interesse clínico.

4.7 Análises estatísticas

Para análise das variáveis quantitativas, verificou-se primeiramente o atendimento aos pressupostos de normalidade da distribuição e homogeneidade das variâncias por meio dos teste de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente.

Os dados que atenderam a esses pressupostos foram analisados por meio do teste t de Student para comparações entre dois grupos independentes. Comparações três ou mais grupos foram realizadas utilizando análise de ANOVA Unifatorial (Fator Único), sendo o contraste das médias (post-hoc) efetuado pelo teste de Tukey HSD (Diferença Honestamente Significativa ou *Honest Significant Difference* - HSD). Os resultados dessas variáveis foram apresentados como média $\pm$ desvio-padrão.

As variáveis quantitativas que não atenderam aos pressupostos de normalidade e/ou homogeneidade das variâncias foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para comparações múltiplas (post-hoc), quando comparando três ou mais grupos. Neste caso, os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil. As variáveis quantitativas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas (percentuais).

Todos os testes estatísticos foram realizados considerando intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

5 RESULTADOS

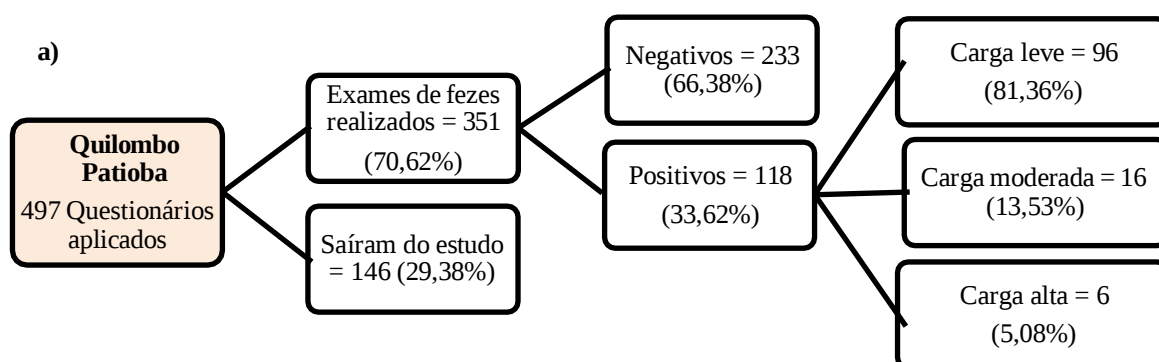
5.1 Dados Parasitológicos e Clínicos

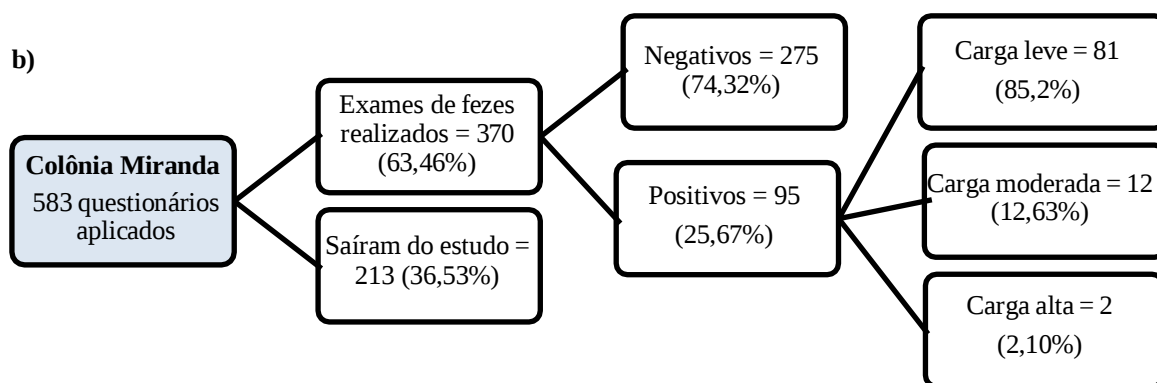
A partir dos resultados do inquérito coproparasitológico, foi identificada uma taxa de positividade de 29,54%, correspondente a 213 indivíduos positivos entre 721 participantes avaliados. Na localidade de Quilombo Patioba, foram aplicados 497 questionários sociodemográficos, dos quais 352 (70,62%) realizaram exames coproparasitológico; 118 (33,62%) apresentaram resultados positivos para *S. mansoni* e 233 (66,38%) são de resultados negativos. Entre os positivos, 96 indivíduos (81,36%) apresentaram infecção de baixa intensidade, 16 (13,53%) de infecção moderada e 6 (5,08%) de infecção de alta intensidade (Figura 10).

Já em Colônia Miranda, foram aplicados 583 questionários, sendo que 351 indivíduos (70,62%) participaram do exame de fezes. Desses participantes, 95 deles (25,67%) apresentaram resultado positivo e 275 (74,32%) de resultados negativos para *S. mansoni*. Entre os positivos, 81 indivíduos (85,26%) apresentaram infecção de baixa intensidade, 12 (12,63%) de infecção moderado e 2 (2,10%) de infecção de alta intensidade.

A análise dos dados demonstrou não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à idade e ao sexo. A Figura 10 apresenta esquematicamente fluxo de participantes do estudo, bem como as taxas de positividade e a distribuição da intensidade de infecção observadas nas duas localidades do estudo.

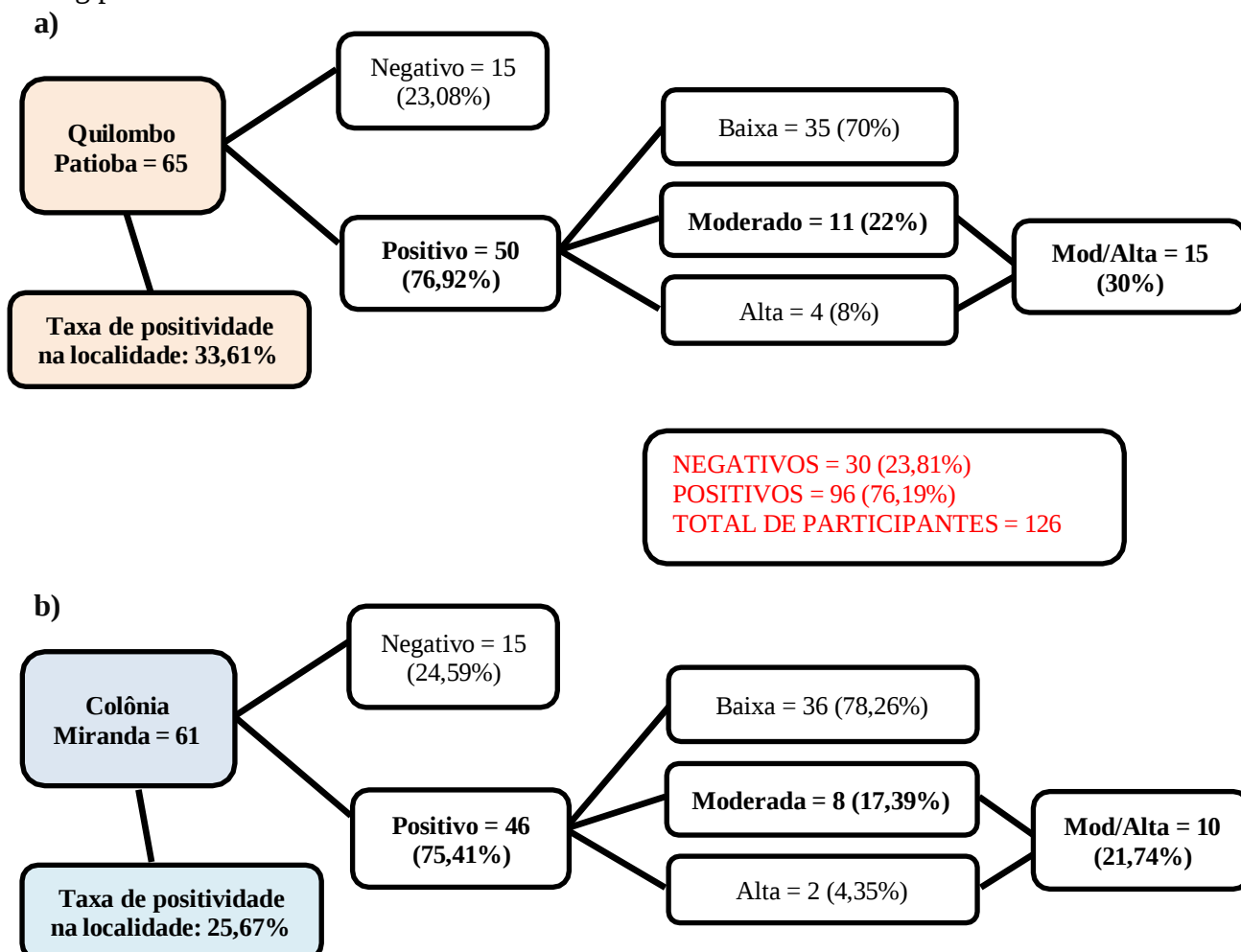
Figuras 10 – Fluxograma das etapas do estudo e dados epidemiológicos da situação da esquistossomose no povoado de Quilombo Patioba (a) e Colônia Miranda (b), no estado de Sergipe entre 2022 e 2023.





Fonte: Elaborado pela autora.

Figuras 11 – Fluxograma ilustrativo da frequência de resultados negativos e positivos, com estratificação dos positivos em classes de intensidade de parasitismo, dos da quantidade de participantes de cada localidade de Quilombo Patioba (a) e Colônia Miranda (b), no estado de Sergipe entre 2022 e 2023.



Fonte: Elaborado pela autora.

Os resultados das avaliações clínicas demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à saturação periférica de oxigênio e

pressão arterial sistêmica. Contudo, observou-se associação significativa entre a carga parasitária e a presença de alterações hepáticas e abdominais. Nenhum dos participantes do grupo G-1 (OPG: 0) tinham fígados palpáveis, enquanto 28,0% dos participantes do grupo G-3 (OPG: > 100) tinham fígados palpáveis, além de achados alterados de ultrassonografia abdominal ($p < 0,001$) (Tabela 1). Além disso, as formas hepatoesplênicas e hepatointestinal foram mais frequentes entre os indivíduos com maior carga parasitária, correspondendo a 12% e 16% dos participantes do grupo G3, respectivamente.

Outros dados da mesma tabela demonstram que houve associação significativa entre a carga parasitária e alterações hepáticas e abdominais. Nenhum dos participantes do G1 apresentou fígado palpável, enquanto essa mesma condição foi observada em 8,5% dos indivíduos do G2 (OPG: 1 - 99) e em 28% dos indivíduos do G3.

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e parasitológicas e parâmetros clínicos dos pacientes segundo a intensidade da infecção por *S. mansoni*, nas localidades de Quilombo Patioba e Colônia Miranda, Sergipe, Brasil, no ano de 2022 e 2023.

	Negativo	Positivo		P
	G1 (OPG: 0) n=30	G2 (OPG: 1 - 99) n=71	G3 (OPG: > 100) n=25	
Idade (anos)	42 $\pm$ 12,7	34,4 $\pm$ 15,5	33,2 $\pm$ 14,7	0,054
Sexo				0,578
Feminino	15 (50)	37 (52,1)	10 (40)	
Masculino	15 (50)	34 (47,9)	15 (60)	
Nº de ovos (OPG)	0 (0; 0)	4 (2; 6)	39 (20; 50)	<0,001
Taxa Cardíaca	. (. ; .)	81 (77; 83)	85 (70; 93)	0,197
Pressão Sanguínea				
Sistólica	. (. ; .)	135 (121; 145)	137 (122; 150)	0,342
Diastólica	. (. ; .)	80 (73; 90)	80 (80; 90)	0,521
Saturação de O₂	. (. ; .)	97 (96; 99)	98 (97; 99)	0,060
Formas Clínicas				<0,001
Normal	30 (100)	55 (77,5)	6 (24)	
Hepatosplênica	0 (0)	2 (2,8)	3 (12)	
Hepatointestinal	0 (0)	4 (5,6)	4 (16)	
Intestinal	0 (0)	10 (14,1)	12 (48)	
Hepatometria				
Lobo Direito	. (. ; .)	6 (6; 14)	6 (4; 6)	0,180
Lobo Esquerdo	. (. ; .)	6 (5; 8)	6 (4; 6)	0,454
Ultrason	. (. ; .)	6 (6; 6)	8 (8; 8)	0,317
Abdômen				<0,001
Normal	30 (100)	55 (77,5)	6 (24)	
Escavado	0,0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	
Globoso	0 (0)	4 (5,6)	1 (4)	

Plano	0 (0)	11 (15,5)	18 (72)	<0.001
Fígado				
Normal	30 (100)	55 (77,5)	6 (24)	
Não-palpável	0 (0)	10 (14,1)	12 (48)	
Palpável	0 (0)	6 (8,5)	7 (28)	

Fonte: Elaborado pela autora. Dados categóricos expressos como contagem absoluta e percentagens (entre parênteses). Dados quantitativos expressos como média $\pm$ desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartil (entre parênteses). p = Probabilidade do teste de ANOVA e, ou Kruskal-Wallis. Observação: Os símbolos (. ; .) presentes no grupo G1(participantes negativos) na tabela, indicam variáveis que não foram avaliadas pois esses dados não são objeto de interesse deste estudo.

5.2 Dados laboratoriais relacionados à carga parasitária de pacientes com esquistossomose

A análise dos dados laboratoriais revelou que os níveis séricos dos biomarcadores clássicos de função hepática não variaram significativamente entre os grupos avaliados (Tabelas 2 e 3). Os níveis de BD, AST, ALT, CT, HDL e TG apresentam valores semelhantes entre os grupos G1, G2 e G3.

Em contraste, diferenças significativas foram observadas para os biomarcadores endoteliais. Os níveis de ANG2, assim como a razão ANG2/ANG1 foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,001$), indicando uma correlação potencial com a gravidade da carga parasitária. Os níveis de ANG2 e a razão entre ANG2/ANG1 foram mais altos no grupo G3 [0,024 (0,020–0,030)], comparado aos grupos G2 [0,011 (0,006–0,020)] e G1 [0,012 (0,005–0,020)]

Por outro lado, os níveis séricos de ANG1 não apresentam diferença estatística entre os grupos avaliados ($p = 0,174$), nem entre as formas clínicas hepatoesplênica e intestinal. Esses resultados sugerem uma associação entre o aumento de carga parasitária e a elevação dos níveis séricos de ANG2, bem como da razão ANG2/ANG1 (Figuras 12, 13 e 14). Em contraste, os níveis séricos de ANG2 apresentaram diferença estatística entre os grupos com infecção moderada/alta quando comparados com os indivíduos negativos ou com infecção de baixa.

Tabela 2 – Perfil lipídico, níveis de enzimas hepáticas e de angiopoietinas entre participantes do estudo agrupados de acordo com a intensidade de infecção por *S. mansoni*, nas localidades de Colônia Miranda e Quilombo Patioba, Sergipe, Brasil, no ano de 2022 e 2023.

	Negativo	Positivos		P
	G1 (OPG = 0) n=30	G2 (OPG: 1 – 99) n=71	G3 (OPG: > 100) n=25	
BD (ng/dL)	0,26 $\pm$ 0,1	0,23 $\pm$ 0,1	0,24 $\pm$ 0,13	0,301
AST (TGO) (U/L)	27,6 $\pm$ 9,9	25,7 $\pm$ 9,1	28,1 $\pm$ 8	0,376

ALT (TGP) (U/L)	20,1 ± 11,6	20 ± 25,2	18,1 ± 7,5	0,568
CT (mg/dL)	158 ± 35,6	150,4 ± 34,4	149,6 ± 42,2	0,562
HDL (mg/dL)	55,2 ± 9,4	54 ± 10,3	58 ± 11,8	0,428
TG (mg/dL)	166,6 ± 140,5	150,3 ± 106,7	113,8 ± 67,3	0,180
ANG1 (ng/mL)	59,3 (48,1; 63,3)	52,8 (44,2; 63,6)	50,9 (42,1; 59,2)	0,174
ANG2 (ng/mL)	0,6 (0,37; 1,0)	0,6 (0,31; 0,93)	1,15 (1; 1,49)	<0,001
Razão ANG2/ANG1	0,012 (0,005; 0,02)	0,011 (0,006; 0,02)	0,024 (0,02; 0,03)	<0,001

Fonte: Elaborado pela autora. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartil (entre parênteses). p = Probabilidade do teste ANOVA e, ou Kruskal-Wallis.

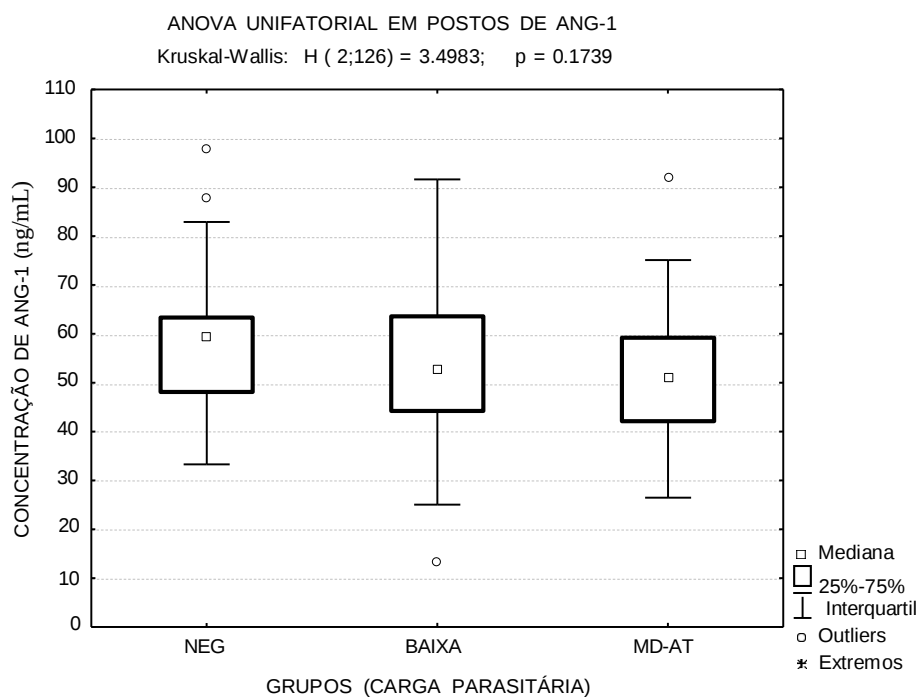
Tabela 3 – Frequência e percentual de participantes do estudo que apresentaram resultados alterados de biomarcadores do perfil lipídico e de função hepática entre participantes do estudo agrupados de acordo com a intensidade de infecção por *S. mansoni*, nas localidades de Colônia Miranda e Quilombo Patioba, Sergipe, Brasil, no ano de 2022 e 2023.

PARÂMETRO BIOQUÍMICO	NEGATIVO	POSITIVO		P
	G1 (OPG: 0) n = 30	G2 (OPG: 1 - 99) n = 71	G3 (OPG: > 100) n = 25	
BD (≤ 0,4 ng/dL)	03 (10,0%)	04 (05,6%)	03 (12,0%)	0,213
TGO (5 - 38 U/L)	03 (10,0%)	05 (07,0%)	02 (08,0%)	0,881
TGP (10 - 40 U/L)	03 (10,0%)	01 (01,4%)	00 (00,0%)	0,065
HDL > 40 mg/dL	01 (03,3%)	04 (05,6%)	00 (00,0%)	0,463
CT < 190 mg/dL	06 (20,0%)	09 (12,7%)	05 (20,0%)	0,537
TG < 150 mg/dL	11 (36,7%)	27 (38,0%)	06 (24,0%)	0,437

Fonte: Elaborado pela autora. Número de participantes expresso como contagem absoluta e porcentagem (entre parênteses). p = Probabilidade do teste Kruskal-Wallis.

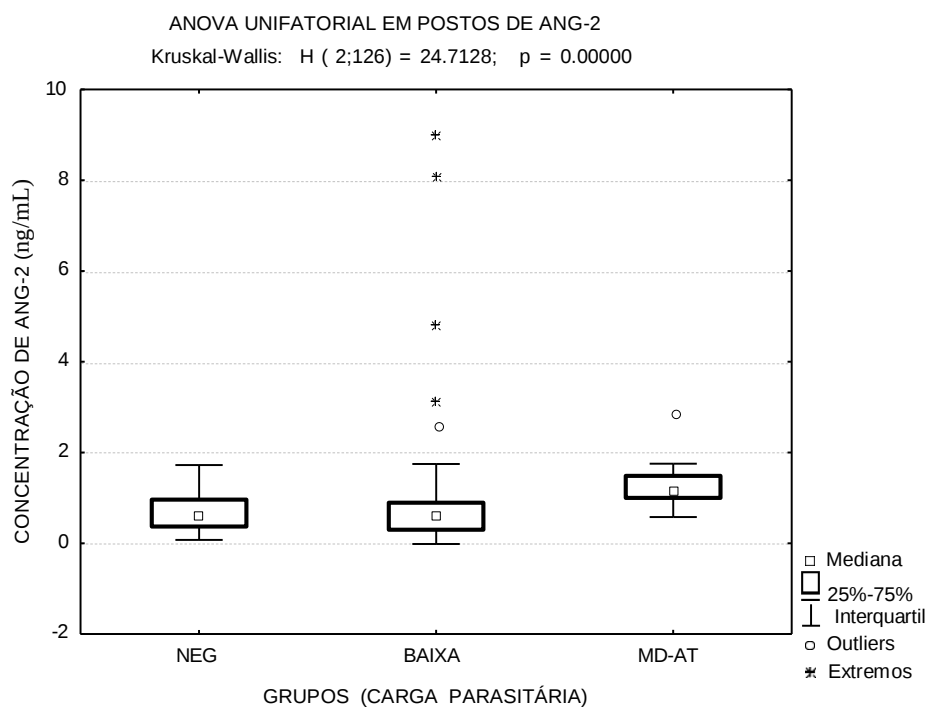
Já em relação a razão ANG2/ANG1, também houve diferença estatística entre os grupos, apresentando os maiores valores nos indivíduos com infecção moderada/alta (Figura 14). Esses resultados sugerem que o aumento da carga parasitária está associado ao nível elevado nos níveis séricos de ANG2 e razão ANG2/ANG1, enquanto os níveis de ANG1 permanecem estáveis entre os grupos. Observou-se uma diferença significativa apenas em participantes com níveis de triglicerídeos maior que 150 (p = 0,028), sugerindo uma ligação potencial entre o metabolismo lipídico e a expressão de ANG2. Além disso, a razão ANG2/ANG1 foi elevada nos participantes que apresentaram a forma hepatoesplênica da esquistossomose (p = 0,027).

Figura 12 – Representação gráfica da comparação da concentração de angioetina 1 (ANG1) entre diferentes cargas parasitárias.



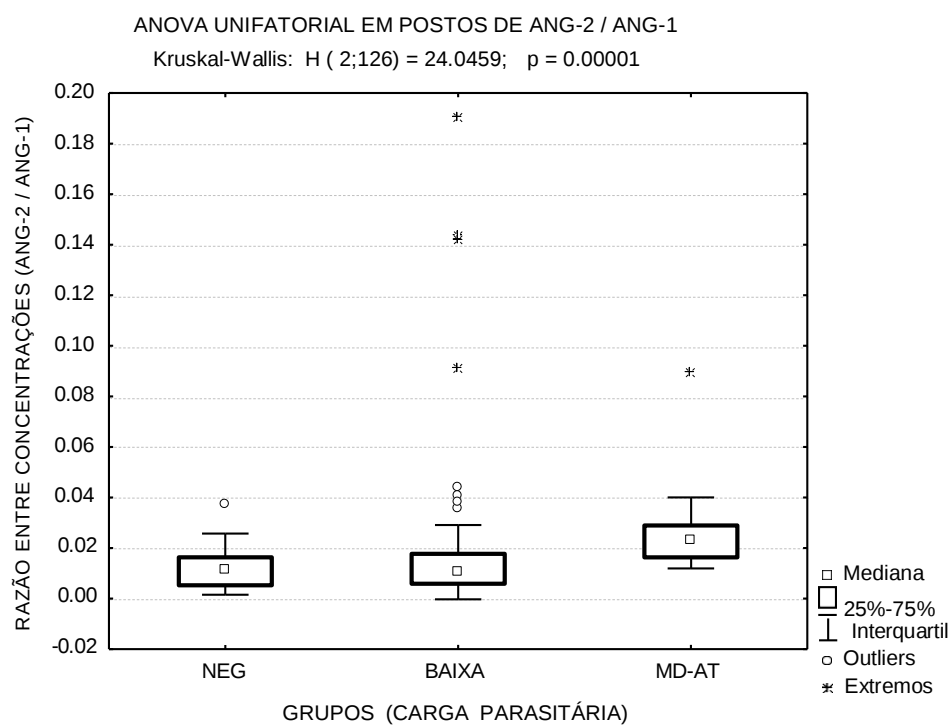
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 13 – Representação gráfica da comparação da concentração de angioetina 2 (ANG2) entre diferentes cargas parasitárias.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 14 – Representação gráfica da comparação da razão entre concentrações de angiopoetinas 1 e 2 (ANG2/ANG1) entre diferentes cargas parasitárias.



Fonte: Elaborado pela autora.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados parâmetros parasitológicos, formas clínicas, dados sociodemográficos, marcadores bioquímicos da função hepática e biomarcadores de alterações vasculares (angiopoietinas) em indivíduos residentes de área de alta endemicidade para esquistossomose. O principal achado foi a associação entre alterações nos níveis de angiopoietinas, especialmente ANG2 e a razão ANG2/ANG1, com a carga parasitária e as formas clínicas. Adicionalmente, observou-se associação entre intensidade da infecção e as características sociodemográficas da população estudada.

Em relação aos dados parasitológicos e sociodemográficos, as localidades de Colônia Miranda e Quilombo Patioba apresentaram prevalências de infecções por *S. mansoni* superiores às descritas para o estado de Sergipe (Katz, 2018; Paz *et al.*, 2021), bem como para a região Nordeste e a média nacional (Katz, 2018). Destaca-se a prevalência de infecções por *S. mansoni* com intensidades moderada/alta que foram, respectivamente, 24% e 21%, sendo essa categoria de infecções mais frequentes na localidade de Quilombo Patioba comparada ao observado na localidade de Colônia Miranda.

A maior prevalência e intensidade de infecção na localidade de Quilombo Patioba corroboram evidências da literatura que associam esses indicadores epidemiológicos a determinantes sociais da saúde, principalmente em populações socioeconomicamente vulneráveis, expostas a condições precárias de saneamento básico, dificuldades de acesso aos serviços de saúde e baixos níveis de escolaridade (Watts, 2006; Kloos *et al.*, 2008; Paz *et al.*, 2020).

Essa inequidade social é particularmente observada nas comunidades quilombolas. Segundo dados do Censo Demográfico 2022, a taxa de analfabetismo entre quilombolas maiores de 15 anos de idade e o percentual de domicílios sem banheiro foi de três a sete vezes maiores que os observados na população em geral do país. Enquanto o percentual de moradores em domicílios com ligação de rede geral de distribuição de água foi menor entre os quilombolas comparados ao total de moradores no Brasil (Instituto Brasileiro de Geografia, 2024).

Em relação às morbidades da esquistossomose, nossos resultados corroboram achados previamente relatados na literatura. Machado e colaboradores (2002) demonstraram que indivíduos com formas clínicas mais graves exibiram uma prevalência significativamente maior de fígados palpáveis e achados anormais de ultrassom abdominal em comparação com aqueles apresentando a forma clínica intestinal ou hepatointestinal. De forma semelhante, em um estudo de coorte realizado mais recentemente na China, avaliando a dinâmica da fibrose

hepática na esquistossomose, foi repostado que o aumento da carga parasitária se correlacionou com dano hepático progressivo e fibrose, resultando em alterações detectáveis como hepatomegalia (fígado aumentado) e achados ultrassonográficos característicos como fibrose periportal e esplenomegalia (Hu *et al.*, 2021). Além disso, outros autores relataram que na hepatoesplenomegalia ocorre um aumento predominante do lobo esquerdo do fígado que se torna duro e palpável como consequência da fibrose de Symmers (Dias; Alvarenga, 1973; Lambertucci; Voietá; Resende, 2009).

O desenvolvimento da fibrose é um processo complexo e multifatorial. Entretanto, diversos estudos reportam o envolvimento de processos imunopatológicos relativos à formação de granulomas periovulares e a angiogênese como fatores primordiais no desenvolvimento da fibrose. Nesse contexto, os granulomas hepáticos são iniciados na região endotélio vascular pré-sinusoidal e induz proliferação endotelial com consequente oclusão e eventual obliteração do lúmen vascular e, em seguida, deslocamento de hepatócitos pelo granuloma em desenvolvimento (Andrade; 2009; De Carvalho, 2023). Adicionalmente, o papel da angiogênese parece exercer um papel dual na esquistossomose, participando tanto da gênese da fibroseperiportal, quanto dos processos de remodelamento tecidual e regressão da fibrose pós-tratamento antiparasitário (Andrade, 2009).

Nossos resultados revelaram, pela primeira vez na literatura, uma associação significativa entre os níveis séricos de ANG2 e da razão ANG2/ANG1 com a carga parasitária e a forma clínica hepatoesplênica da esquistossomose. É interessante destacar que o sistema ANG-Tie regula a homeostase vascular, mas também está implicado em inúmeras doenças vasculares (Saharinen *et al.*, 2015).

Estudos sobre a sinalização do sistema ANG-Tie1 evidenciam que a ANG2 desempenha um papel relevante na promoção de processos inflamatórios e no aumento da permeabilidade vascular (Saharinen; Eklund; Alitalo, 2008). Níveis elevados de ANG2 estão associados à ativação das células endoteliais, favorecendo a instabilidade vascular e o aumento da permeabilidade capilar, especialmente em condições inflamatórias (Korhonen *et al.*, 2016). Além disso, a razão ANG2/ANG1 tem sido considerado um indicador crítico de disfunção endotelial e desequilíbrio angiogênico (Korhonen *et al.*, 2016; Mota *et al.*, 2021).

As angiopoietinas 1 (ANG1) e 2 (ANG2) são proteínas envolvidas no processo de regulação da angiogênese, da homeostase vascular e da função endotelial. Dentre os membros, a ANG1 e ANG2 são as mais estudadas devido seu papel antagônico na sinalização mediada pelo receptor Tie2. Entanto, evidências indicam que, em determinadas condições patológicas, incluindo câncer e outras doenças associadas à remodelação vascular, a ANG2 também pode

exercer atividade agonista sobre o receptor Tie2 (Harney *et al.*, 2017).

A ANG1 é produzida principalmente por células perivasculares e se conecta ao receptor Tie2, favorecendo a estabilidade vascular e a manutenção dos vasos em estado de repouso. Por outro lado, a ANG2 é liberada pelas células endoteliais e compete pela ligação ao receptor Tie2, uma tirosina quinase específica das células endoteliais, tem como ligantes as proteínas da família das angiopoietinas. Em condições fisiológicas o equilíbrio entre ANG1 e ANG2 contribui para a manutenção da homeostase vascular, enquanto as alterações estão associadas a processos inflamatórios e vasculares patológicos (Daly *et al.*, 2013; Saharinen *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2017).

A relevância clínica da ANG2 tem sido demonstrada em diversas doenças. Lasagni e colaboradores (2022), em um estudo retrospectivo com 441 pacientes com carcinoma hepatocelular (HCC) por acompanhados por 39 meses, identificaram a expressão endotelial da ANG2 como um poderoso preditor independente de recorrência tumoral e mortalidade pós-transplante hepático. Nesse estudo, a análise da área sob a curva-ROC (AUC) dependente do tempo revelou alta especificidade e sensibilidade (AUC 0,922, IC 95% 0,876-0,962, $p < 0,0001$) da expressão da ANG2 endotelial como preditor de recorrência.

Resultados semelhantes foram observados por Galdino (2023) ao avaliar os biomarcadores endoteliais relacionados às angiopoietinas e ao VEGF destacaram que os resultados das angiopoietinas, especialmente a ANG2, estão associados à gravidade da resposta endotelial em pacientes críticos, como aqueles com leptospirose. O autor demonstrou que níveis elevados de ANG2 indicam uma maior ativação endotelial, que contribui para o aumento da permeabilidade vascular e disfunções nos tecidos afetados, sugerindo que ela atua como um importante marcador de gravidade e potencial necessidade de intervenções intensivas.

Além disso, as correlações positivas encontradas entre ANG2, sindecan-1 e VCAM-1 reforçam a ideia de que a disfunção endotelial desempenha um papel central na progressão da doença. No caso da leptospirose, a ANG2 mostrou-se especialmente relevante na previsão da necessidade de hemodiálise, com o estudo destacando que níveis aumentados de ANG2 estão associados a desfechos mais graves e maiores complicações, incluindo falência renal. O autor sugere que o VEGF, outro fator importante na regulação da angiogênese e permeabilidade vascular, pode desempenhar um papel na patogênese das lesões endoteliais observadas em casos graves de infecções, incluindo a leptospirose.

Os achados relacionados à ANG2 observados neste estudo são consistentes e com evidências provenientes de diferentes doenças caracterizadas por ativação endotelial e desregulação angiogênica. Nesse contexto, o aumento de ANG2 e razão ANG2/ANG1 tem sido

interpretado como reflexo de disfunção endotelial e desequilíbrio angiogênico, podendo atuar como biomarcador de gravidade e prognóstico clínico.

Os autores Gillen, Richardson e Moore (2019), demonstraram que níveis elevados de ANG2 estão correlacionados com complicações de várias neoplasias malignas. Nesses casos, a ANG2 desempenha um papel relevante na patogênese de doenças associadas à disfunção endotelial, favorecendo a instabilidade vascular, a angiogênese patológica e disseminação metastática, reforçando seu papel como biomarcador de gravidade e alvo terapêutico em doenças que afetam o sistema vascular, como outras patologias que afetam o endotélio.

Resultados semelhantes foram observados em doenças renais. Li *et al.* (2023), revelaram que níveis elevados de ANG2 estão associados a piores desfechos clínicos em pacientes com lesão renal aguda e doença renal crônica, disfunção endotelial, inflamação e desregulação da angiogênese. Os autores destacam que a ANG2 promove aumento da permeabilidade vascular e instabilidade endotelial, fatores que agravam a progressão da doença e a severidade dos sintomas.

Diversos estudos clínicos indicam que a ANG2 pode ser considerada um importante biomarcador prognóstico, auxiliando na identificação precoce e no manejo de complicações renais graves. Esses resultados também sugerem o potencial terapêutico da ANG2 como alvo em tratamentos voltados para a proteção endotelial e a mitigação da progressão da doença renal.

Adicionalmente, Chen-Li *et al.* (2024) enfatizam a relevância da via de sinalização angiopoietina-Tie na retinopatia diabética (RD) e do Edema Macular Diabético (EMD). Esses achados reforçam a importância no equilíbrio entre ANG1 e ANG2 na manutenção da quiescência e estabilidade vascular e sugerem que o desequilíbrio observado em nosso estudo possa refletir mecanismos semelhantes de ativação endotelial envolvidos na progressão da esquistossomose hepatoesplênica.

Por outro lado, a ANG2 está associada à desestabilização da vasculatura, aumento da permeabilidade e progressão da RD, sendo regulada positivamente em situações de hiperglicemia. A inibição da ANG2 tem mostrado um potencial terapêutico significativo, especialmente quando combinada com inibidores do VEGF, que desempenha um papel crucial na patogênese do EMD.

O faricimab, um anticorpo específico que atua simultaneamente sobre ANG2 quanto sobre VEGF, demonstrou resultados promissores em ensaios clínicos, revelando não inferioridade em relação ao aflibercept quanto aos ganhos visuais e aos resultados anatômicos. Esses achados sugerem que a terapias direcionadas a ambas as vias podem melhorar significativamente os desfechos em pacientes com RD e EMD, representando um avanço

importante no tratamento dessas condições associadas à perda de visual evitável.

Vedadi *et al.* (2023), destacaram a função das angiopoietinas na patogênese da leucemia, enfatizando sua contribuição para a neovascularização e a ativação da via JAK/STAT5. Estudos recentes indicam que a ANG2 atua como um fator prognóstico na leucemia e que a via ANG/Tie modula a sobrevivência e a migração de células leucêmicas *in vitro*, apresentando forte relação com a via NF-kB como um potencial alvo terapêutico. Além disso, a via ANG/Tie desempenha um papel crucial na inflamação associada à leucemia, aumentando a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1 e VCAM-1, o que favorece a infiltração de macrófagos no ambiente tumoral. O bloqueio de ANG2 demonstrou reduzir a polarização pró-inflamatória de células mieloides, indicando que a modulação de citocinas pró-inflamatórias pode representar uma estratégia terapêutica eficaz. Em suma, as angiopoietinas, especialmente a ANG2, são fundamentais na angiogênese, influenciando a angiogênese, a inflamação e a migração celular. O entendimento e a monitorização desses fatores e da via Ang/Tie podem abrir novas possibilidades terapêuticas para o controle da leucemia, embora ainda não exista um tratamento definitivo.

Também já foi relatado níveis urinários significativamente elevados do VEGF entre indivíduos positivo para *S. mansoni*, diagnosticado pelo método de Kato-Katz, quando comparação aos indivíduos do grupo negativo. Esse biomarcador apresentou níveis elevados mesmo em pacientes com baixa carga parasitária, sugerindo que o dano glomerular pode ocorrer independentemente da intensidade da infecção (Galvão *et al.*, 2022). Esses dados destacam a relevância do monitoramento do biomarcador VEGF em áreas endêmicas como um possível indicativo precoce de nefropatia, inclusive em infecções subclínicas (Galdino, 2023; Genesis *et al.*, 2024).

Yu e Ye (2020), ao avaliarem o papel das angiopoietinas no desenvolvimento de neoplasias associadas a infecções virais, mostraram que ANG2 é fundamental na promoção da angiogênese tumoral, da inflamação e do desenvolvimento de tumores relacionados a infecções virais, como o sarcoma de Kaposi. Em associação ao VEGF, a ANG2 promove a proliferação das células tumorais, além de facilitar processos de invasão e metástase mediados pela regulação de metaloproteinases de matriz (MMPs). Adicionalmente, a elevada expressão de ANG2 induzida por vírus oncogênicos, como o herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), está correlacionada com pior prognóstico.

Em estudo com infecções por *Plasmodium*, De Jong *et al* (2016), demonstraram o papel das angiopoietinas, especialmente ANG1 e ANG2, destacando seu potencial como biomarcadores ou possíveis alvos terapêuticos na malária. Os resultados mostram redução dos

níveis de ANG1 e aumento dos níveis de ANG2 com a progressão da doença, principalmente nos casos de malária grave e cerebral. Essas alterações foram observadas em vários estudos, tanto em humanos quanto em modelos experimentais, indicando que as angiopoietinas são indicadores promissores de gravidade e possíveis alvos para tratamento.

Enquanto a ANG1 exerce efeitos protetores contra inflamação e apoptose, a ANG2 antagoniza esses efeitos protetores, promovendo disfunção endotelial e agravando a inflamação. Esse desequilíbrio desempenha papel essencial na patogênese da malária grave e em suas complicações vasculares. Além disso, a ANG2, mostrou-se um biomarcador eficaz para diferenciar casos de malária não complicada da grave e prever desfechos clínicos, superando até mesmo marcadores tradicionais, como o lactato. Os autores indicam que intervenções terapêuticas focadas no reequilíbrio dessas proteínas são promissoras, especialmente para melhorar a resposta ao tratamento na malária grave. A inibição de ANG2, por exemplo, surge como uma possível estratégia adjuvante para o manejo da malária severa, principalmente em casos de malária cerebral.

Lima (2023) avaliou a associação entre biomarcadores de lesão endotelial e a mortalidade em pacientes transplantados de órgãos sólidos (TOS) hospitalizados por COVID-19, revelando que a ANG2 e o syndecan-1 são preditores significativos de desfechos desfavoráveis. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas nos níveis de ANG1 e VCAM-1 entre os grupos, os níveis de ANG2 e a razão ANG2/ANG1 foram significativamente maiores entre pacientes que evoluíram para óbito. Além disso, níveis elevados de syndecan-1 também estiveram associados com risco aumentado de mortalidade. Esses achados indicam que a ANG2 e o syndecan-1 estão relacionados à disfunção endotelial e à resposta inflamatória exacerbada na COVID-19, sugerindo sua utilidade como um biomarcador prognóstico.

A avaliação das angiopoietinas como biomarcador de cirrose evidenciou que a razão ANG2/ANG1 apresenta potencial para monitorar a progressão da doença hepática crônica em direção à cirrose, além de desempenhar um papel importante como alvo terapêutico. Essa razão apresentou desempenho superior (AUC-ROC = 0,810) ao observado para cada angiopoietina individualmente (Hernández-Bartolomé *et al.*, 2016)

Em um estudo de coorte realizado durante um período de 90 dias, envolvendo 191 pacientes internados devido a cirrose descompensada associada à lesão renal aguda, níveis de ANG2 foram associados à mortalidade e outros resultados clinicamente relevantes (Allegretti *et al.*, 2019).

Esses dados da literatura associando níveis de ANG2 e da razão ANG2/ANG1 com lesões hepáticas e renais são relevantes para a esquistossomose, pois além das complicações

hepáticas clássicas da doença, a nefropatia constitui uma outra manifestação grave, apresentando uma incidência de aproximadamente 15% em indivíduos com a forma hepatoesplênica (Brito *et al.*, 1999). Neste contexto, em um estudo realizado em área de alta endemicidade no Nordeste do Brasil identificou evidências de lesão de podócitos em pacientes com esquistossomose mansônica, especialmente em indivíduos com mais de 15 anos de idade, independentemente da carga parasitária. Além disso, foram observados níveis elevados de VEGF urinário em indivíduos infectados quando comparados aos indivíduos não infectados, reforçando o papel das alterações vasculares na fisiopatologia da doença (Sousa *et al.*, 2023).

Portanto, levantamos a hipótese de que o sistema ANG-Tie possa estar envolvido na progressão da fibrose hepática e na remodelação vascular. Em condições hepáticas mais graves, a persistência de uma resposta inflamatória e angiogênica mais intensa pode alterar o equilíbrio entre ANG2 e ANG1. Assim, nossos resultados, em conjunto com os dados evidenciados pela literatura sobre o papel do sistema ANG-Tie em lesões hepáticas e renais, sugerem que estas moléculas apresentam potencial como indicadores precoces de alterações fisiopatológicas vasculares subjacentes devido à esquistossomose e podem futuramente constituir importantes biomarcadores para avaliação da gravidade da doença.

Entretanto, deve-se ter cautela na interpretação e generalização de nossos resultados, pois este estudo apresenta limitações, principalmente relacionados ao tamanho amostral, o que restringe o poder estatístico e limita a realização de análises multivariadas mais robustas. Além disso, o desenho transversal do estudo impede o estabelecimento de relações causais entre carga parasitária, níveis de angiopoietinas e desfechos clínicos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que níveis séricos de ANG1 e ANG2 e da razão ANG2/ANG1 estiveram associados a carga parasitária elevada e forma grave da doença e à forma hepatoesplênica da esquistossomose, sugerindo o envolvimento dessas moléculas nos processos de inflamação vascular e remodelamento endotelial relacionados à progressão da doença. Esses achados mostram que ANG2 e a razão ANG2/ANG1 apresentam-se como biomarcadores importantes para a avaliação de gravidade da esquistossomose e na identificação de desenvolvimento de uma forma mais grave da doença. Além disso, podemos reforçar a hipótese de participação do sistema ANG-Tie nos mecanismos fisiopatológicos associados ao comprometimento hepático e vascular observados durante a doença.

Investigações futuras são necessárias para elucidar os mecanismos precisos pelos quais a carga parasitária influencia a expressão dessas angiopoietinas, bem como para contribuir para a compreensão da patologia vascular da esquistossomose, além do monitoramento clínico e desenvolvimento de estratégias para alavancar o uso desses biomarcadores para diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas direcionadas.

REFERÊNCIAS

- ALLEGRETTI, A. S.; VELA PARADA, X.; ORTIZ, G. A. *et al.* Serum angiopoietin-2 predicts mortality and kidney outcomes in decompensated cirrhosis. **Hepatology**, v. 69, n.2, p. 729-741, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.30230>.
- ANASTASIOU, E.; LORENTZ, K. O.; STEIN, G. J. *et al.* prehistoric schistosomiasis parasite found in the Middle East. **Lancet Infect.Dis.** v. 14, n. 7, p. 553-554, 2014. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70794-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70794-7)
- ANDRADE, Z. A. A esquistossomose no Brasil após quase um século de pesquisas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 35, n. 5, p. 509- 513, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000500014>. Acessado em: 31 jul. 2024.
- ANDRADE, Z.A. Schistosomiasis and liver fibrosis. **Parasite Immunol.** v. 31, n. 11, p. 656–663, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01157.x>.
- ARAÚJO, C. B.; NEVES, F. M. O.; FREITAS, D. F. *et al.* Angiopoietin-2 as a predictor of acute kidney injury in critically ill patients and association with ARDS. **Respirology**. v. 24, n.4, p. 345–351, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13464>.
- ARAÚJO-JORGE, T.; MATRACA, M.; NETO, A. M. *et al.* Doenças negligenciadas, erradicação da pobreza e o plano Brasil sem miséria. BRASIL. **Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome**. O Brasil sem miséria. Brasília. 1ªed. p. 703-724, 2014. DOI: https://wpp.org.br/wp-content/uploads/2016/12/livro_obrasilsemmiseria.pdf Acessado em: 30 jul. 2024
- BAPTISTA, A. P.; ANDRADE, Z. A. Angiogenesis and schistosomal granuloma formation. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 100, n. 2, p. 183–185, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0074-02762005000200012>.
- BARSOUM, R. S.; ESMAT, G.; EL-BAZ, T. Human Schistosomiasis: Clinical Perspective: Review, **Journal of Advanced Research**, v. 4, n. 5, p. 433-444, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.01.005>.
- BOROS, D. L. Immunopathology of Schistosoma mansoni infection. **Clin Microbiol Rev.** 1989 v. 2, n. 3, p. 250-269, 1989. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.2.3.250>.
- BOSCH, J.; BORDAS, J. M.; MASTAI, R. *et al.* Effects of vasopressin on the intravariceal pressure in patients with cirrhosis: comparison with the effects on portal pressure. **Hepatology**. v. 8, n. 4, p. 861–865, 1988. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.1840080427>.
- BRASIL. Fundação Cultural Palmares. Portaria Nº 8, de 10 de maio de 2006/Certidão emitida pela Fundação Cultural Palmares | **Diário Oficial da União**. Disponível em: <https://cpisp.org.br/patioba/> Acesso em: 5 set. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância da Esquistossomose mansônica: diretrizes técnicas. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília-DF, **Ministério da Saúde**, 4 ed, p. 144, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tec

nicas. pdf. Acesso em: 5 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Doenças Tropicais Negligenciadas. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Ministério da Saúde**. Número Especial. Mar. 2021.

Disponível em:

conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf/view. Acesso em: 14 set. 2024.

BRITO, T. D.; NUSSENZVEIG, I.; CARNEIRO, C.R. *et al.* Schistosoma mansoni associated glomerulopathy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo. v. 41, n. 5, p. 269-272, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0036-46651999000500001>.

CARDOSO, D. T.; MAGALHÃES, F. D. C.; ENK, M. J. *et al.* Challenges to Schistosomiasis Control Program in Brazil: setbacks in the control program and critical analysis of the disease notification. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 57, n. e00409, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0598-2023>.

CHEEVER, A. W.; MACEDONIA, J. G.; MOSIMANN, J. E. *et al.* Kinetics of egg production and egg excretion by Schistosoma mansoni and S. japonicum in mice infected with a single pair of worms. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.50, n.3, p.281-295.1994. Disponível em: <https://works.swarthmore.edu/fac-engineering/35> Acesso em: 18 ago. 2024.

CHEN-LI, G.; MARTINEZ-ARCHER, R.; COGHI, A. *et al.* Beyond VEGF: Angiopoietin-Tie Signaling Pathway in Diabetic Retinopathy. **J Clin Med**. v. 13, n. 10, p. 2778, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13102778>.

COLL, M.; MARTELL, M.; RAURELL, I. *et al.* Atrophy of mesenteric sympathetic innervation may contribute to splanchnic vasodilation in rat portal hypertension. **Liver International**, v. 30, n. 4, p. 593–602, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02176.x>.

COLLEY, D. G.; BUSTINDUY, A. L.; SECOR, W. E. *et al.* Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2253-2264, 2014. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61949-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61949-2).

COSTA, C. D. S.; ROCHA, A. M. D.; SILVA, G. S. D. *et al.* Programa de Controle da Esquistossomose: avaliação da implantação em três municípios da Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. **Saúde em Debate**, v. 41, n. esp, p. 229-241, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-11042017S17> Acesso em: 13 jun. 2024.

DA SILVA, L. C.; CARRILHO, F.J. Hepatosplenic schistosomiasis. Pathophysiology and treatment. **Gastroenterology Clinics of North America**. v. 21, n. 1, p. 163–177, 1992.

DA SILVA, L.C.; CHIEFFI, P.P.; CARRILHO, F.J. Schistosomiasis mansoni -clinical features. **Gastroenterol Hepatol**, v. 28, n. 1, p. 30-39, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1157/13070382>.

DALY, C.; EICHTEN, A.; CASTANARO, C. *et al.* Angiopoietin-2 functions as a Tie2 agonist in tumor models, where it limits the effects of VEGF inhibition. **Cancer Research**. v. 73, n. 1, p. 108-118, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2064>.

DAVID, S.; MUKHERJEE, A.; GHOSH, C.C. *et al.* Angiopoietin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis. **Critical Care Medicine**. v. 40, n. 11, p. 3034–3041, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825fdc31>.

De CARVALHO, B.T. Insights on the pathophysiology of the progression to decompensated hepato-splenic schistosomiasis. **Medical Research Archives**, v. 11, n. 4, 2023. DOI: <https://doi.org/10.18103/mra.v11i4.3774>

DE JONG, G. M.; SLAGER, J. J.; VERBON, A. *et al.* Systematic review of the role of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in Plasmodium species infections: biomarkers or therapeutic targets? **Malaria Journal**, v. 15, n. 1, p. 581, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1624-8>.

DE MINICIS, S.; BRENNER, D.A. NOX in liver fibrosis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. v. 462, n.2, p. 266–272, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.04.016>.

DE VLAS, S. J.; GRYSEELS, B. Underestimation of Schistosoma mansoni prevalences. **Parasitol Today**, v.8, n. 8, p. 274–277, 1992. DOI: [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(92\)90144-q](https://doi.org/10.1016/0169-4758(92)90144-q).

Di BELLA, S.; RICCARDI, N.; GIACOBBE, D. R. *et al.* History of schistosomiasis (bilharziasis) in humans: from Egyptian medical papyri to molecular biology on mummies. **Pathogens and Global Health**, v. 112, n. 5, p.268–273, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1495357>.

DIAS, R. P.; ALVARENGA, R. J. Indução experimental da fibrose de Symmers em camundongos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo v. 15, p. 60-65, 1973.

DOMINGUES, A. L. C.; NOVAIS, S. Esquistossomose mansônica. In: FILGUEIRA, N. A. (Org.). *Conduas em clínica médica*. Rio de Janeiro: **Medsa**, p. 659-669, 2004.

FREEDMAN, D. O.; OTTESEN, E. A. Eggs of Schistosoma mansoni stimulate endothelial cell proliferation in vitro, **J Infect Dis**. v. 158, n. 3, p. 556-562, 1988. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/158.3.556>.

GALDINO, G. S. Escore preditor de mortalidade e biomarcadores de gravidade na leptospirose. 2023. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Ceara, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Fortaleza. 90 f.; il. color. Repositório institucional-UFC.

GALVÃO, R. L. F.; MENESES, G. C.; PINHEIRO, M. C. C. *et al.* Kidney injury biomarkers and parasitic loads of Schistosoma mansoni in a highly endemic area in northeastern Brazil.. **Acta Trop**, v. 228, n. 106311, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106311>.

GARBUZENKO, D. V.; AREFYEV, N. O.; KAZACHKOV, E. L. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis: Current progress and perspectives. **World Journal of Gastroenterology**. v. 24, n. 33, p. 3738-3748, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3738>.

GILLEN, J.; RICHARDSON, D.; MOORE, K. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 Inhibitors:

Clinical Development. **urrent Oncology Reports**, v. 21, n. 3, p. 22, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0771-9>.

GOLIGORSKY, M. S.; BUDZIKOWSKI, A. S.; TSUKAHARA, H. *et al.* Co-operation between endothelin and nitric oxide in promoting endothelial cell migration and angiogenesis. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 26 n. 3, p. 269–271, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.1999.03029.x>.

GOMES, E.C.S.; DOMINGUES, A.L.C.; BARBOSA, C.S. Esquistossomose-Manejo clínico e epidemiológico na atuação básica. Recife: **Fiocruz Pernambuco**. Unid. 3, Cap. 4, p. 67, 2017.

GREENE, A.S.; AMARAL, S.L. Microvascular angiogenesis and the renin-angiotensinsystem. **Current Hypertension Reports**. v. 4, p. 56–62, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-002-0054-x>. Disponível em <https://doi.org/10.1007/s11906-002-0054-x> Acesso em: 27 nov. 2024

GRYSEELS, B.; POLMAN, K.; CLERINX, J. *et al.* Human schistosomiasis. **The Lancet**. v. 368, n.9541, p. 1106–1118, 2006. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69440-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69440-3).

HARNEY, A.S.; KARAGIANNIS, G.S.; PIGNATELLI, J. *et al.* The Selective Tie2 Inhibitor Rebastinib Blocks Recruitment and Function of Tie2^{Hi} Macrophages in Breast Cancer and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. **Molecular Cancer Therapeutics**. v. 16, n. 11, p. 2486–2501, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0241>.

HENRI, S.; CHEVILLARD, C.; MERGANI, A. *et al.* Cytokine regulation of periportal fibrosis in humans infected with *Schistosoma mansoni*: IFN-gamma is associated with protection against fibrosis and TNF-alpha with aggravation of disease. **Journal of Immunology**. v. 169, n. 2, p.929-936, 2002. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.2.929>.

HERNÁNDEZ-BARTOLOMÉ, Á.; LÓPEZ-RODRÍGUEZ, R.; BORQUE, M. J. *et al.* Angiopoietin-2/angiopoietin-1 as non-invasive biomarker of cirrhosis in chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol**. v. 22, n. 44, p. 9744-9751, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9744>.

HOTEZ, P.J. Forgotten People, Forgotten Diseases: The Neglected Tropical Diseases and Their Impact on Global Health and Development., **American Society for Micorbiology. Science**. 3^a ed. v. 256, p. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1128/9781683673903.ch02>.

HU, F.; XIE, S.Y.; YUAN, M. *et al.* The Dynamics of Hepatic Fibrosis Related to Schistosomiasis and Its Risk Factors in a Cohort of China. **Pathogens**, v. 10, n. 12, p. 1532, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10121532>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Demográfico 2022: quilombolas primeiros resultados do universo. segunda apuração. - Rio de Janeiro. **IBGE**, 2023. p. 135 Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3104/cd_2022_quilombolas.pdf. Acesso em: 2 set. 2024.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Demográfico 2022: quilombolas - alfabetização e características dos domicílios, segundo recortes territoriais específicos - resultados do universo. -1940. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2024. Disponível em:

https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3109/cd_2022_quilombolas_alfabetizacao.pdf. Acesso em: 2 set. 2024.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo do IBGE 2022: Prefeitura Municipal de Japaratuba**. Disponível em: <https://japaratuba.se.gov.br/cidade/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo do IBGE 2022: Município de São Cristóvão**. Disponível em: <https://www.cidade-brasil.com.br/municipio-sao-cristovao.html>. Acesso em: 15 mar. 2024.

KHAIROUN, M. Microvascular alterations in transplantation. 2015. 155 f. Thesis (Doctorate). Department of Nephrology of the Leiden University Medical Center, The Netherlands.

KATO, K; MIURA, M. Comparative examinations. **Japanese Journal of Parasitology**. v. 3, p. 35, 1954

KATZ, N; CHAVES, A; PELLEGRINO, J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 14, n. 6, p. 397-400, 1972.

KATZ, N. Inquérito Nacional de Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses. **Belo Horizonte: CPqRR**, 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinan/inpeg/RelatorioINPEG.pdf> Acesso em: 28 jun. 2024.

KATZ, N. The discovery of Schistosomiasis mansoni in Brazil. **Acta Tropica**. v. 108, n. 2-3, p. 69-71, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2008.05.002>.

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**, v. 33, n. 3, p.303-308. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822000000300009>

KLOOS, H.; CORREA-OLIVEIRA, R.; QUITES, H.F.O. *et al.* Socioeconomic studies of schistosomiasis in Brazil: A review. **Acta Tropica**. v. 108, n. 2–3, p. 194-201, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2008.07.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X08002040>. Acesso em: 28 jun. 2024.

KORHONEN, E. A.; LAMPINEN, A.; GIRI, H. *et al.* Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. **Journal of Clinical Investigation**. v. 126, n. 9, p. 3495–3510, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI84923>.

LAMBERTUCCI, J.R.; VOIETA, I.; RESENDE, V. Fibrose de Symmers leve, moderada e intensa na esquistossomose mansônica hepatoesplênica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 5, p. 611-612, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000500027>. Acesso em: 9 out. 2024

LASAGNI, S.; LEONARDI, F.; PIVETTI, A. *et al.* Endothelial angiopoietin-2 overexpression in explanted livers identifies subjects at higher risk of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. **Frontiers in Oncology**, v. 12, n. 960808, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.960808>.

LEITE, L. A. C.; FILHO, A. A. P.; FERREIRA, R.C. S. *et al.* Splenectomy Improves Hemostatic and Liver Functions in Hepatosplenic Schistosomiasis Mansoni. **PLoS ONE**. v. 10, n. 8, p. e0135370, 2015.

LEITE, L.A. C.; FILHO, A. A. P.; FONSECA, C.S.M. *et al.* Hemostatic Dysfunction Is Increased in Patients with Hepatosplenic Schistosomiasis Mansoni and Advanced Periportal Fibrosis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. v. 7, n. 7, p. e2314, 2013.

LENZI, H. L.; SOBRAL, A. C.; LENZI, J.A. Participation of endothelial cells in murine schistosomiasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 21, n. 5, p. 999-1003, 1988.

LI, M.; POPOVIC, Z.; CHU, C. *et al.* Impact of Angiopoietin-2 on kidney diseases. **Kidney Diseases**. v. 9, n. 3, p. 143-156. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1159/000529774>.

LIMA, P.R. Biomarcadores endoteliais como preditores de óbito após infecção pelo Sars-Cov-2 em transplantados de órgãos. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. **Repositório institucional-UFC**. 65 f, 2023. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/76938>. Acesso em: 15 out. 2024.

LOEFFLER, D. A.; LUNDY, S. K.; SINGH, K. P. *et al.* Soluble egg antigens from *Schistosoma mansoni* induce angiogenesis-related processes by up-regulating vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. **Journal of Infectious Diseases**. v. 185, n. 11, p. 1650–1656, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1086/340416> Acesso em: 15 out. 2024

LYMPEROPOULOU, K.; VELISSARIS, D.; KOTSAKI, A. *et al.* Angiopoietin-2 associations with the underlying infection and sepsis severity. **Cytokine**. v. 73, n. 1, p. 163–168, 2015.

MACHADO, M. M.; ROSA, A. C.; OLIVEIRA, I. R. S. *et al.* Aspectos ultra-sonográficos da esquistossomose hepatoesplênica. **Radiologia Brasileira**, v. 35, n. 1, p. 41-45, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842002000100008>. Acessado em: 9 out. 2024.

MATHESON, C. D.; DAVID, R.; SPIGELMAN, M. *et al.* Molecular Confirmation of *Schistosoma* and Family Relationship in two Ancient Egyptian Mummies. **Yearbook of Mummy Studies**. by Verlag Dr. Friedrich Pfeil. München, Germany. v. 2, p. 39-47, 2014.

MELO, G. B. T.; ANGULO-TUESTA, A.; SILVA, E. N. D. *et al.* Evolution of research funding for neglected tropical diseases in Brazil, 2004–2020. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. v. 17, n. 3, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011134>.

MOTA, S.M.B.; ALBUQUERQUE, P.L.M.M.; MENESES, G.C. *et al.* Role of endothelial biomarkers in predicting acute kidney injury in Bothrops envenoming. **Toxicology Letters**. v. 345, p. 61–66, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.04.010>.

MUÑOZ-CHÁPULI, R.; QUESADA, A. R.; ANGEL MEDINA, M. Angiogenesis and signal transduction in endothelial cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**. v. 61, n. 17, p. 2224-2243, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4070-7>.

NEVES, D. P., MELO, A. L., LINARDI, P. M., ALMEIDA VITOR, R. W. **Parasitologia humana**. 11a ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

NICOLINI, G.; FORINI, F.; KUSMIC, C. *et al.* Angiopoietin 2 signal complexity in cardiovascular disease and cancer. **Life Sciences**. v. 239, p. 117080, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117080>.

PARAENSE, W. L. Histórico do *Schistosoma mansoni*. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P.M.Z.; LENZI, H.L.(Org.). *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar*. Rio de Janeiro: ed. **FIOCRUZ**, cap. 1, p. 31-41, 2008.

PAZ, W. S.; GOMES, D. S.; RAMOS, R. E.S. *et al.* Spatiotemporal clusters of schistosomiasis mortality and association with social determinants of health in the Northeast region of Brazil (1980–2017). **Acta Tropica**, v. 212, p. 105668, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105668>.

PAZ, W. S.; REIS, E. S.; LEAL, I. B. *et al.* Basic and associated causes of schistosomiasis-related mortality in Brazil: A population-based study and a 20-year time series of a disease still neglected. **Journal of Global Health**, v. 11, p. 04061, 2021. DOI: <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04061>.

PEREIRA, L. F.; GAZZANEO, A. L.; MELO, R. M. P. A. *et al.* Clinical and laboratory evaluation of schistosomiasis *mansoni* patients in Brazilian endemic areas. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 4, p. 449-453, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0074-02762010000400016> Acesso em: 30 jun. 2024

PESSOA, S. B.; MARTINS, A. V. *Parasitologia médica*. 11 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara**, 1982.

PINHEIRO, M. C. C.; FERREIRA, A. F.; SILVA FILHO, J. D. D. *et al.* Burden of schistosomiasis-related mortality in Brazil: epidemiological patterns and spatial-temporal distribution, 2003–2018. **Tropical Medicine and International Health**, v. 25, n. 11, p. 1395-1407, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.13483> Acesso em: 30 nov. 2024

POLI, G.; PAROLA, M. Oxidative damage and fibrogenesis. **Free Radic Biol Med**. v. 22,n.. 1–2, p. 287–305, 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(96\)00327-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(96)00327-9).

RAJENDRAN, P.; RENGARAJAN, T.; THANGAVEL, J. *et al.* The vascular endothelium and human diseases. **International Journal of Biological Sciences**, v. 9, n. 10, p. 1057-1069, 2013. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>.

ROCHA, M. I. F.; MARANHÃO, T. A.; FROTA, M. M. C. *et al.* Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Brasil no século XXI: análise de tendências espaciais e temporais e fatores associados. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 47, n. e146, 2023. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.146>. Acesso em: 17 out. 2024.

RODRIGUES, L. E. A.; COSTA, M. F. D. Bioquímica da esquistossomose mansônica VI - Alterações do compartimento lisossômico hepático relacionado ao tempo de infecção. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 20, n. 3, p. 169-174, 1987. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ZBspYY6wS7ShJcTbPKftWPh/?lang=pt>. Acesso em: 5 out. 2024.

ROSMORDUC, O.; WENDUM, D.; CORPEchot, C. *et al.* Hepatocellular hypoxia- induced

vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. **American Journal of Pathology**. v. 155, n. 4, p. 1065-1073, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65209-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65209-1).

SAHARINEN, P.; EKLUND, L.; ALITALO, K. Angiopoietins and Tie Receptors. In: *Angiogenesis: An Integrative Approach From Science to Medicine*. Figg WD, Folkman J (Ed.), **Springer**. p. 113–120, 2008. DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-71518-6_10

SAHARINEN, P.; JELTSCH, M.; SANTOYO, M. M. *et al.* The TIE receptor family. Receptor Tyrosine Kinases: family and subfamilies. **Springer**. v. 13, p. 743–775, 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-11888-8_16.

SAHARINEN, P; EKLUND, L.; ALITALO, K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 16, n. 9, p. 635–661, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.278>.

SCHWARTZ, C.; FALLON, P, G. Schistosoma “eggs-iting” the host: granuloma formation and egg excretion. **Frontiers in Immunology**. v. 9, art. 2492, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02492>.

SILVA, L. E. O.; WANDERLEY, F. S. Análise do Programa de Controle da Esquistossomose na redução dos indicadores epidemiológicos da doença no Brasil, de 1995 a 2017. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 13, e202200956, 2022. DOI: <http://doi.org/10.5123/s2176-6223202200956>. Acessos em: 17 out. 2024.

SIQUEIRA, L P.; FONTES, D. A. F.; AGUILERA, C. S. B. *et al.* Schistosomiasis: Drugs used and treatment strategies. **Acta Tropica**, v. 176, p. 179–187, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.08.002>

Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB). **Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS/MS) 2023. Disponível em: <https://sisab.saude.gov.br> Acesso em: 1 set. 2024.

SOUSA, M. S.; MENESSES, G. C.; DAM, G.J.V. *et al.* Subclinical signs of podocyte injury associated with Circulating Anodic Antigen (CAA) in Schistosoma mansoni-infected patients in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 56, n. e0341-2022, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0341-2022>.

SOUZA, I. S. M.; PEREIRA, L. M. A.; NEVES, S. A. *et al.* Atualização sobre a esquistossomose mansônica no Brasil: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**. v. 12, n. 5, 2023. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41626>.

SRIVASTAVA, A.; SHUKLA, V.; TIWARI, D. *et al.* Targeted therapy of chronic liver diseases with the inhibitors of angiogenesis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 105, p. 256–266, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.102>

TOOR, J.; ALSALLAQ, R.; TRUSCOTT, J. E. *et al.* Are we on our way to achieving the 2020 goals for schistosomiasis morbidity control using current world health organization guidelines? **Clinical Infectious Diseases**. v. 66, n. 4, p. S245-S252, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy001>

UTZINGER J.; BECKER, S. L.; VAN LIESHOUT L. V. *et al.* New diagnostic tools in

schistosomiasis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 6, p. 529-542, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.014>.

VEDADI, S.; AZIMZADEH, M.; TOULUEI, A. E. *et al.* The molecular and clinical significance of the Tie/angiopoietin system in leukemia. **Pathology, Research and Practice**. v. 242, n.154285. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154285>.

WATTS, S. The social determinants of schistosomiasis. Scientific Working Group, Report on Schistosomiasis, 14-16 November 2005, Geneva, Switzerland. Copyright © **World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases**, 2006. Disponível em: http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg_schisto.htm. Acesso em: 10 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Control of Neglected Tropical Diseases**. Epidemiological situation: Schistosomiasis. Geneva: WHO, 2024b. Disponível em: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/schistosomiasis/epidemiology>. Acesso em: 2 ago. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Neglected tropical diseases**. Geneva: WHO, 2024a. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1. Acesso em: 5 ago. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): **Guideline on control and elimination of human schistosomiasis**. Geneva: WHO, 2022. Executive summary. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578389/> Acesso em: 4 jul. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): **Schistosomiasis (Bilharziose)**. Geneva; WHO, 2023. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1 Acesso em: 4 jul. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): **Schistosomiasis**. Geneva; WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis> Acesso em: 28 dez. 2024

XUEKUN, W; MARC, R. R.; MORTIMER, KORF-KLINGEBIEL. *et al.* Angiogenesis after acute myocardial infarction. **Cardiovascular Research**. v. 117, n. 5, p. 1257-1273, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa287> Acesso em: 3 dez. 2024

YU, X.; YE, F. Role of Angiopoietins in Development of Cancer and Neoplasia Associated with Viral Infection. **Cells**. v. 9, n. 2, p. 457, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9020457>.

APÊNDICE A

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

DATA DA COLETA DAS INFORMAÇÕES: ____/____/____

Nº

1. IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____

IDADE: _____ ANOS

NATURALIDADE: _____

UF: _____

HÁ QUANTO TEMPO RESIDE EM PATIOBA/SÃO CRISTOVÃO? _____

Sexo	Masculino	Feminino
	1	2

Nasceu em Zona	Urbana	Rural
	1	2

Escolaridade	Analfabeto	Fund. incompleto	Fund. completo	Medio incompleto	Medio completo	Superior incompleto	Superior completo
	1	2	3	4	5	6	7

2. SITUAÇÃO FINANCEIRA

PROFISSÃO _____

LUGAR ONDE EXERCE A PROFISSÃO:

Zona	Urbana	Rural
	1	2

Chefe da família?	Sim	Não
	1	2

PRINCIPAL RESPONSÁVEL PELO SUSTENTO FAMILIAR:

Pais e filhos	Pai	Mãe	Filho	Aposentado	O próprio	Outro
1	2	3	4	5	6	7

Renda Familiar (em Salários Mínimos)	Menos de 1	Entre 1 e 3	Entre 3 e 5	Mais de 5
	1	2	3	4

Recebe ajuda do governo?	Sim	Não	SE SIM, QUAL?
	1	2	

3. MORADIA

Situação da moradia	Própria	Própria em pagamento	Cedida	Alugada	Invadida
	1	2	3	4	5

NÚMERO DE HABITANTES: _____

NÚMERO DE CÔMODOS: _____

NÚMEROS DE BANHEIROS: _____

Tipo de construção	Alvenaria	Madeira	Taipá	Mista	Outro
	1	2	3	4	5

Tipo de telhado	Telha	Palha	Lona	Zinco	Mista com palha	Mista sem palha	Outro
	1	2	3	4	5	6	7

4. CONDIÇÕES SANITÁRIAS

Destino do Esgoto	Ligado à rede de esgoto	Jogado direto na rua	Canal	Fossa vedada	Fossa não vedada
	1	2	3	4	5

Destino do lixo	Coleta pública	Queima	Rio	Céu aberto	Enterrado	Queimado
	1	2	3	4	5	6

Origem da água consumida	DESO	Cisterna	Poço	Vizinhança	Rio	Outro
	1	2	3	4	5	6

SE OUTRA, QUAL? _____

EM CASO DE FORNECIMENTO PELA COMPANHIA DE SANEAMENTO DE SERGIPE (DESO):

Frequência do abastecimento de água	Diariamente	Dias alternados	1 vez na semana	Outro
	1	2	3	4

Poço ou cisterna próximo a fossa?	Sim	Não
	1	2

Tipo de Banheiro	Interno com água	Interno sem água	Externo com água	Externo sem água	Comunitário com água	Comunitário sem água	Não possui
	1	2	3	4	5	6	7

5. CONTATO COM ÁGUAS NATURAIS (AÇUDE, RIO, POÇO, CACIMBÃO):

Tem contato?	Sim	Não
	1	2

Motivos e frequências de contato								
Motivos			Frequência					
	Sim	Não	Diária	Semanal	Quinzenal	Mensal	Outro	
Buscar água	1	2	1	2	3	4	5	
Lavar louça	1	2	1	2	3	4	5	
Lavar roupa	1	2	1	2	3	4	5	
Tomar banho/higiene pessoal	1	2	1	2	3	4	5	
Nadar (lazer)	1	2	1	2	3	4	5	
Pescar	1	2	1	2	3	4	5	
Atravessar	1	2	1	2	3	4	5	
Regar horta	1	2	1	2	3	4	5	
Trabalho na lavoura	1	2	1	2	3	4	5	
Retirar areia	1	2	1	2	3	4	5	
Outros	1	2	1	2	3	4	5	

SE OUTROS, QUAL? _____

6. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS

JÁ RECEBEU ALGUMA INFORMAÇÃO SOBRE ESQUISTOSSOMOSE, XISTOSE, BARRIGA D'ÁGUA?

Sim	Não	SE SIM, ONDE? _____ HÁ QUANTO TEMPO?
1	2	

SABE COMO PEGA A DOENÇA?

Sim	Não
1	2

VOCÊ JÁ TEVE ESQUISTOSSOMOSE?

Sim	Não	SE SIM, HÁ QUANTO TEMPO ATRÁS TEVE A DOENÇA?
1	2	

APRESENTOU SINTOMAS?

Sim	Não
1	2

REALIZOU ALGUM EXAME P/ A DOENÇA?

Sim	Não
1	2

RECEBEU TRATAMENTO?

Sim	Não
1	2

QUANDO?

1	DATA EXATA:
2	Menos de 1 ano
3	Entre 1 e 2 anos
4	Mais de 2 anos

7. COMORBIDADES, HÁBITOS E USO DE MEDICAMENTOS

- VOCÊ ESTÁ GESTANTE? () SIM () NÃO SE SIM, DE QUANTO TEMPO? _____
- ESTÁ AMAMENTANDO? () SIM () NÃO
- TEVE COVID-19? () SIM () NÃO SE SIM, () LEVE () MODERADO () GRAVE
- TOMOU VACINA CONTRA COVID-19? () SIM () NÃO SE SIM, TOMOU QUANTAS DOSES? _____
- PORTADOR DE ALGUMA DESSAS COMORBIDADES?

Comorbidade			Trata?		Se sim, qual medicamento usa?
	Sim	Não	Sim	Não	
Insuficiência hepática					
Hepatite B - HBV					
Hepatite C - HCV					
Cirrose hepática					
Doenças cardiovasculares					
Insuficiência renal					
Cisticercose ocular					
Epilepsia					
Doença autoimune					

OUTRAS COMORBIDADES:

-
- JÁ FEZ TRANSPLANTE DE FÍGADO? () SIM () NÃO
 - FAZ USO DE SUPLEMENTO ALIMENTAR? () SIM () NÃO SE SIM, QUAL(IS)?

-
- TEM ALERGIA A ALGUM MEDICAMENTO? () SIM () NÃO () NÃO SABE

-
- SE SIM, QUAL(IS) MEDICAMENTO(S)?

FAZ O USO ALGUM(S) DESSES MEDICAMENTOS?

Medicamento	Se sim, qual o tempo de uso?	Se sim, qual a frequência de uso?
Chás, ervas e/ou fitoterápicos		
Imunosupresores		
Antiepiléticos (Carbamazepina, Fenobarbital, Fosfenitoína e Fenitina)		
Dexametasona		
Cloroquina		
Cetoconazol		
Cimetidina		
Rifampicina		
Rimetidina		

OUTROS MEDICAMENTOS?

ANEXO A**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA OS
MAIORES DE 18 ANOS QUE PARTICIPARÃO DA PESQUISA
“CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL, EPIDEMIOLÓGICA E
AVALIAÇÃO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA ESQUISTOSSOMOSE
MANSONI EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE
BRASILEIRO”.**

Você está sendo convidado para participar da pesquisa sobre a esquistossomose (xistose), que é uma doença causada por um verme transmitido pela água. As pessoas podem pegar essa doença quando entram em águas contaminadas com esse verme. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Nossa pesquisa tem como objetivo realizar o diagnóstico da esquistossomose na comunidade e tratar todos os doentes, avaliando qual a melhor forma de tratamento com medicamento específico contra o verme. Também iremos avaliar possíveis danos da doença em seu organismo e analisar os riscos da transmissão da doença em sua comunidade. Faremos exames de fezes, urina e sangue visando identificar a presença da esquistossomose. Para isto, precisamos coletar amostras de fezes, urina e sangue dos moradores da comunidade. Você não é obrigado(a) a participar desta pesquisa e poderá deixar de participar dela a hora que quiser. Isto não lhe causará nenhum problema.

Se concordar em participar da pesquisa, você receberá um pote para coletar e devolver a urina no mesmo dia e outro pote para colocar as fezes e devolver até o dia seguinte. Nós distribuiremos os potes e recolheremos o material (fezes e urina) sem qualquer custo, e examinaremos suas fezes e sua urina para ver se você tem o verme da esquistossomose. Pode ser que um pouco de urina ou de fezes caia em você na hora da coleta, com risco para sua saúde. Por isso, depois de colocar esse material nos potes de coleta, lave bem as mãos para evitar que pegue alguma doença. Se acontecer algo errado, você pode procurar o coordenador geral e o coordenador local da pesquisa. Também será realizado exame de sangue, em local apropriado, um profissional da saúde treinado irá retirar um pouco de sangue da veia do seu antebraço

utilizando material de coleta adequado e descartável. O braço poderá doer um pouquinho por alguns segundos e poderá ou não causar uma mancha roxa no local da picada, a depender de cada participante. Você não pagará pelos exames e receberá o resultado sem qualquer custo. Todas as amostras coletadas serão preparadas e examinadas no Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Ceará, sendo utilizadas somente para esta pesquisa, todas as suas informações e os resultados dos seus exames, serão confidenciais. Após a realização dos exames com as fezes e com as urinas, o material será descartado em saco plástico para lixo contaminado e encaminhado para incineração. Todas as informações serão registradas em formulários próprios, e só serão usadas para esta pesquisa pelos pesquisadores responsáveis.

Em um espaço a ser montado pela Secretaria de Saúde de Sergipe, dentro da própria comunidade, um profissional médico realizará exames clínicos (apalpação abdominal) e de ultrassonografia para avaliar se há a presença de alterações, no rim e no fígado caso o seu exame seja positivo para a esquistossomose. Esses exames poderão causar um breve desconforto durante as manobras de palpação e percussão. A realização da ultrassonografia abdominal causa um pequeno desconforto no momento do exame, devido à posição do braço que precisa ficar bem esticado e dobrado atrás da cabeça durante a realização desses exames. Também serão aplicados dois questionários contendo algumas perguntas que leva cerca de 15 minutos para ser respondido. O questionário contém perguntas sobre informações clínicas, pessoais, sua renda, nível de estudo e sobre sua moradia. Todos os dados e informações que você nos fornece serão guardados de forma sigilosa, garantimos a confidencialidade e a privacidade dos seus dados e das suas informações. Seu nome não será exposto em momento algum, pois, iremos transformá-lo em um número, que será utilizado para as análises do estudo.

Caso sofra qualquer dano decorrente desta pesquisa, você receberá de forma gratuita toda a assistência imediata e integral pelo tempo que for necessário que será prestada pela Secretaria de saúde local em parceria com Hospital Regional José Franco Sobrinho. 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. Você não terá nenhum tipo de despesa, o seu cadastro e as coletas das amostras de fezes, urina e sangue serão realizados em sua residência. Da mesma forma, os exames clínicos e de imagem serão realizados num espaço a ser montado pela Secretaria de Saúde de Sergipe, dentro da própria comunidade, sem nenhum custo para você. Assim, não se faz necessária compensação material, pois, você e seus acompanhantes não terão despesas quanto transporte e alimentação.

Caso tenha resultado positivo para a doença, em qualquer um dos exames, você será avisado pessoalmente e receberá o tratamento para a doença (Praziquantel) fornecido pela

Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe. Você receberá duas doses do medicamento em dias diferentes, por via oral, de acordo com seu peso. Algumas pessoas podem apresentar náuseas e dor abdominal, que duram no máximo 2 a 3 dias. No período de 4 semanas, 6 meses e 12 meses após o tratamento você cederá nova amostra de fezes, urina e sangue onde será realizada a repetição dos exames para verificar a cura da doença. Todas as amostras que você fornecer será utilizado somente nesta pesquisa. Se você necessitar de tratamento das consequências da esquistossomose, como dano hepatoesplênico, o Hospital Universitário de Sergipe lhe fornecerá toda a assistência e tratamento, não lhe gerando nenhum custo.

Você poderá ter acesso a todas as informações referente à pesquisa e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. As informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos e, após esse tempo, serão destruídos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias rubricadas em todas as suas páginas, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Se você vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, terá direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidos nesta pesquisa.

Em qualquer etapa de estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Endereço do responsável pela pesquisa:

Nome: **Dra. Luciene Barbosa**

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze. São Cristóvão

Telefones para contato: (079) 3194-6600 / (079) 8874-0587 (celular)

Email: lucienebarb@bol.com.br

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFS (CEP-UFS) – Rua Cláudio Batista S/N- Centro de pesquisas Biomédicas - Bairro Sanatório, CEP: 49060-100 Aracaju - SE / Fone: (79) 3194-7208 / E-mail: cep@academico.ufs.br. O CEP-UFS é a instância da Universidade Federal de Sergipe responsável pela avaliação e acompanhamento

dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Eu, _____, declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após a leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. Consinto que o pesquisador tire fotografias, faça vídeos e outros tipos de imagens de mim, para finalidade didática e científica, preservada qualquer forma de minha identificação, e estou esclarecido (a) de que não receberei nenhum ressarcimento ou pagamento. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Localidade: _____, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa: _____

Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Nome da testemunha (se o voluntário não souber ler): _____

Assinatura: _____

Nome do profissional (que aplicou o TCLE): _____

Assinatura: _____

ANEXO B**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA
RESPONSÁVEIS LEGAIS PELOS MENORES DE 18 ANOS (RESOLUÇÃO 466/12)
QUE PARTICIPARÃO DA PESQUISA “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-
LABORATORIAL, EPIDEMIOLÓGICA E AVALIAÇÃO DE ESQUEMAS
TERAPÊUTICOS DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EM UMA ÁREA DE ALTA
ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO”.**

O (a) menor sob sua responsabilidade está sendo convidado(a) para participar da pesquisa sobre uma doença chamada esquistossomose (xistose), que é causada por um verme encontrado na água. As pessoas podem pegar esquistossomose quando entram nas águas contaminadas com esse verme. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Nossa pesquisa tem o objetivo de realizar exames para diagnosticar a esquistossomose e fornecer o tratamento a todos os doentes, avaliando qual a melhor forma de tratamento com medicamento específico contra o verme. Também iremos avaliar possíveis danos da doença em seu organismo e analisar os riscos da transmissão da doença em sua comunidade. Faremos exames de fezes, urina e sangue visando identificar a presença da esquistossomose. Para isto, precisamos coletar amostras de fezes, urina e sangue dos moradores da comunidade. Seu filho(a) não é obrigado(a) a participar desta pesquisa e poderá deixar de participar dela a hora que quiser. Isto não causará problemas para ele(a).

Se concordar em participar da pesquisa, seu filho(a) receberá um pote para coletar e devolver a urina no mesmo dia e outro pote para colocar as fezes e devolver até o dia seguinte. Nós distribuiremos os potes e recolheremos o material (fezes e urina) sem qualquer custo, e examinaremos as fezes e a urina para ver se ele(a) tem o verme da esquistossomose. Seu filho(a) não pagará pelos exames e receberá o resultado sem qualquer custo. O contato com urina ou fezes durante a coleta pode trazer algum risco para a saúde. Se acontecer algo errado, você pode procurar o coordenador geral e o coordenador local da pesquisa. Por isso, depois da coleta devem-se lavar as mãos com água e sabão e descartar o material não utilizado em local adequado. Também será realizado exame de sangue, em local apropriado, um profissional da saúde treinado

irá retirar um pouco de sangue da veia do antebraço do menor utilizando material de coleta adequado e descartável. O braço poderá doer um pouquinho por alguns segundos e poderá ou não causar uma mancha roxa no local da picada, a depender de cada participante. Você ou o menor não pagará pelos exames e receberá o resultado sem qualquer custo. Todas as amostras coletadas serão preparadas e examinadas no Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Ceará, sendo utilizadas somente para esta pesquisa, todas as informações do menor e os resultados dos seus exames, serão confidenciais. Após a realização dos exames com as fezes e com as urinas, o material será descartado em saco plástico para lixo contaminado e encaminhado para incineração. Todas as informações serão registradas em formulários próprios, e só serão usadas para esta pesquisa pelos pesquisadores responsáveis.

Em um espaço a ser montado pela Secretaria de Saúde de Sergipe, dentro da própria comunidade, um profissional médico realizará exames clínicos (apalpação abdominal) e de ultrassonografia para avaliar se há a presença de alterações no fígado caso o exame do menor seja positivo para a esquistossomose. O exame clínico poderá causar um breve desconforto durante as manobras de palpação e percussão. A realização da ultrassonografia abdominal causa um pequeno desconforto no momento do exame, devido à posição do braço que precisa ficar bem esticado e dobrado atrás da cabeça durante a realização desses exames. Também serão aplicados dois questionários contendo algumas perguntas que leva cerca de 15 minutos para ser respondido. O questionário contém perguntas sobre informações clínicas, pessoais, sua renda, sobre hábitos e uso de medicamentos. Todos os dados e informações do menor serão guardados de forma sigilosa, garantimos a confidencialidade e a privacidade de todos os dados e informações. O nome do menor não será exposto em momento algum, pois, iremos transformá-lo em um número, que será utilizado para as análises do estudo.

Caso sofra qualquer dano decorrente desta pesquisa, você receberá de forma gratuita toda a assistência imediata e integral pelo tempo que for necessário que será prestada pela Secretaria de saúde local em parceria com Hospital Regional José Franco Sobrinho. Para a participação do menor neste estudo, o senhor (a) como responsável pelo (a) menor, deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Não terá nenhum custo, nem qualquer vantagem financeira. A qualquer momento você poderá recusar a participação do (a) menor sob sua responsabilidade. A participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) pelo pesquisador, que irá tratar a identidade do (a) menor com padrões profissionais de sigilo. O responsável pelo menor não terá nenhum tipo de despesa, o cadastro e as coletas das amostras de fezes, urina e sangue serão realizados na residência do menor. Da mesma forma, os exames clínicos e de imagem serão

realizados num espaço a ser montado pela Secretaria de Saúde de Sergipe, dentro da própria comunidade, sem nenhum custo para você. Assim, não se faz necessária compensação material, pois, o menor e seus acompanhantes não terão despesas quanto transporte e alimentação.

Se o seu filho tiver resultado positivo para a doença, em qualquer um dos exames, você será avisado pessoalmente e o menor receberá o tratamento para a doença (Praziquantel) fornecido pela Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe. Seu filho receberá duas doses do medicamento em dias diferentes, por via oral, de acordo com seu peso. Algumas pessoas podem apresentar náuseas e dor abdominal, que duram no máximo 2 a 3 dias. No período de 4 semanas, 6 meses e 12 meses após o tratamento o menor cederá novas amostras de fezes, urina e sangue, onde será realizada a repetição dos exames para verificar a cura da doença. Todas as amostras que você fornecer será utilizado somente nesta pesquisa. Se o menor necessitar de tratamento das consequências da esquistossomose, como dano hepatoesplênico e renal, o Hospital Universitário de Sergipe fornecerá toda a assistência e tratamento, não lhe gerando nenhum custo.

Você como responsável pelo menor poderá ter acesso a todas as informações referente à pesquisa, a criança poderá participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que isso lhes traga qualquer prejuízo. As informações conseguidas através da participação do menor não permitirão a identificação dele, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos e, após esse tempo, serão destruídos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, vias rubricadas em todas as suas páginas, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você como responsável.

Em qualquer etapa de estudo, o responsável pelo menor terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Endereço do (os, as) responsável (is) pela pesquisa:

Nome: **Dra. Luciene Barbosa**

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze. São Cristóvão

Telefones para contato: (079) 3194-6600 / (079) 8874-0587 (celular)

Email: lucienebarb@bol.com.br

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFS (CEP-UFS) – Rua Cláudio Batista S/N- Centro de pesquisas Biomédicas - Bairro Sanatório, CEP: 49060-100

Aracaju - SE / Fone: (79) 3194-7208 / E-mail: cep@academico.ufs.br. O CEP-UFS é a instância da Universidade Federal de Sergipe responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Autorizo uso de imagem do menor pelo qual sou responsável: fotografias, vídeos e outros tipos de imagens para finalidade didática e científica, preservada qualquer forma de sua identificação, e estou esclarecido (a) de que não receberei nenhum ressarcimento ou pagamento. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e como responsável, poderei modificar a decisão do menor participar, se assim o desejar. Tendo o consentimento por mim responsável já assinado, declaro que concordo com a participação do menor nesse estudo. Recebi uma via deste Termo de Assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Localidade: _____, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa: _____

Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Nome da testemunha (se o voluntário não souber ler): _____

Assinatura: _____

Nome do profissional (que aplicou o TCLE): _____

Assinatura: _____

ANEXO C**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA CRIANÇAS
COM IDADE ENTRE 05 E 07 ANOS QUE PARTICIPARÃO DA PESQUISA
“CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL, EPIDEMIOLÓGICA E
AVALIAÇÃO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA ESQUISTOSSOMOSE
MANSONI EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE
BRASILEIRO”.**

Você já ouviu falar da esquistossomose (xistose)? É uma doença causada por um verme encontrado na água. As pessoas podem pegar esquistossomose quando entram na água que tem esse verme.

Somos cientistas e estamos convidando você para participar de uma pesquisa sobre a esquistossomose. Seus pais permitiram que você participasse.

Queremos saber se as pessoas da sua comunidade têm o verme que causa a esquistossomose. Iremos realizar exames no cocô, xixi e sangue das pessoas, para saber se ela tem o verme que causa a doença. Todas as pessoas que tiverem a doença receberão o remédio para ficarem curadas.

Seus pais já concordaram que você participe desta pesquisa, mas você só participa se quiser! Você pode dizer "sim" agora e mudar de ideia depois, ninguém ficará desapontado e tudo continuará bem.

Se você quiser participar, vai saber se está ou não com o verme da esquistossomose. Também vai nos ajudar, a saber, qual é a melhor forma de tratar e curar os doentes, evitando que a saúde deles piore.

Se você quiser participar, precisaremos de um pouquinho do seu xixi, cocô e do seu sangue, que serão utilizados apenas para este estudo, para examinar no nosso laboratório e descobrir se você está mesmo com o verme que causa a esquistossomose, para isso entregaremos alguns potinhos para você. A coleta é considerada segura, mas é possível ocorrer que um pouco do xixi ou do cocô caia em você, o que pode fazer mal para sua saúde. Por isso, depois de colocar o xixi e o cocô nos potes que você receber, lave bem as mãos com água e sabão para evitar que

você pegue alguma doença. Se acontecer qualquer coisa de errado, você pode nos procurar. Um enfermeiro irá retirar um pouquinho de sangue do seu braço, em um local apropriado e utilizando material descartável. Será apenas uma picadinha que poderá doer por alguns segundos, podendo ou não causar uma mancha roxa no local da picada.

Ninguém saberá que você está participando desta pesquisa e seu nome não irá aparecer em nenhum lugar.

Caso você tenha a doença, um médico irá examinar a sua barriga e fará exame de imagem para saber como está o fígado e baço. Todos os exames serão realizados de graça, você e os seus pais não terão nenhum custo com transporte e alimentação.

Uma coisa boa desta pesquisa é que você saberá se tem ou não o verme da esquistossomose. Se tiver a doença você receberá o tratamento. Algum tempo depois do término do tratamento, iremos repetir os exames de cocô, xixi e sangue para saber se você realmente ficou curado.

Todos os exames e tratamento serão realizados de graça. Caso você se sinta mal ou tenha qualquer dano causado pela pesquisa, a Secretaria de saúde local em parceria com Hospital Regional José Franco Sobrinho dará a você toda a assistência necessária integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

Você tem alguma dúvida? Se tiver, pode nos perguntar agora ou a qualquer hora.

Esse papel tem duas cópias iguais. Uma cópia vai ficar conosco e a outra vai ficar com você.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar agora ou pode tirar suas dúvidas depois. Eu escrevi um número de telefone e endereço onde você pode nos localizar ou, se você estiver por perto, você poderá vir e nos ver.

Nome: **Dra. Luciene Barbosa**

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze. São Cristóvão

Telefones para contato: (079) 3194-6600 / (079) 8874-0587 (celular)

Email: lucienebarb@bol.com.br

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFS (CEP-UFS) – Rua Cláudio Batista S/N- Centro de pesquisas Biomédicas - Bairro Sanatório, CEP: 49060-100 Aracaju - SE / Fone: (79) 3194-7208 / E-mail: cep@academico.ufs.br. O CEP-UFS é a instância da Universidade Federal de Sergipe responsável pela avaliação e acompanhamento

dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Li este termo de assentimento, ou ele foi lido para mim. Estou informado (a) dos objetivos dessa pesquisa e esclareci minhas dúvidas. Entendi as coisas boas e ruins que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai brigar comigo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento rubricado em todas as suas páginas e concordo livremente em participar da pesquisa.

Localidade: _____, ____/____/____

Nome da criança: _____

Assinatura da criança: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

Se analfabeto:

Na presença de uma testemunha independente alfabetizada: (Se possível, essa pessoa deve ser indicada pelo responsável).

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

ANEXO D**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE****TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA CRIANÇAS
COM IDADE ENTRE 08 E 13 ANOS QUE PARTICIPARÃO DA PESQUISA
“CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL, EPIDEMIOLÓGICA E
AVALIAÇÃO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA ESQUISTOSSOMOSE
MANSONI EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE
BRASILEIRO”.**

Você já ouviu falar da esquistossomose (xistose)? É uma doença causada por um verme encontrado na água. As pessoas podem pegar esquistossomose quando entram na água que tem esse verme.

Somos cientistas e estamos convidando você para participar de uma pesquisa sobre a esquistossomose. Seus pais ou responsáveis permitiram que você participasse.

Essa pesquisa será realizada em sua comunidade, para saber se uma pessoa tem o verme que causa essa doença. Iremos realizar exames no cocô, xixi e sangue das pessoas, para saber se ela tem o verme que causa a esquistossomose, todas as pessoas que tiverem a doença receberão o remédio para tratar a doença.

Se você quiser participar desta pesquisa, vai saber se está ou não com o verme da xistose. E vai nos ajudar, a saber, qual é a melhor forma de tratar e curar os doentes, evitando que a saúde deles piore.

Seus pais já concordaram que você participe desta pesquisa, mas você só participa se quiser! Você pode dizer "sim" agora e mudar de ideia depois, ninguém ficará desapontado e tudo continuará bem.

Se você quiser participar, precisaremos de um pouquinho do seu xixi, cocô e sangue, que serão utilizados apenas para este estudo, para examinar no nosso laboratório e descobrir se você está mesmo com o verme que causa a esquistossomose, para isso entregaremos alguns potinhos para seus pais. A coleta é considerada segura, mas é possível ocorrer que um pouco do xixi ou do cocô caia em você, o que pode fazer mal para sua saúde. Por isso, depois de colocar o xixi e o cocô nos potes que você receber, lave bem as mãos com água e sabão para evitar que você pegue alguma doença. Se acontecer qualquer coisa de errado, você pode nos procurar. Um

enfermeiro irá retirar um pouquinho de sangue do seu braço, em um local apropriado e utilizando material descartável. Será apenas uma picadinha que poderá doer por alguns segundos, podendo ou não causar uma mancha roxa no local da picada.

Não falaremos com mais ninguém que você está participando desta pesquisa e seu nome não irá aparecer em nenhum lugar.

Um médico irá na sua comunidade e realizará em você um exame de apalpação da barriga e exame de imagem, para saber se você está com algum problema no fígado, caso seus exames tenham sido positivos para a esquistossomose. Todos os exames serão realizados de graça, você e os seus pais não terão que gastar com transporte e alimentação.

Uma coisa boa desta pesquisa é que você saberá se tem ou não o verme da esquistossomose. Se tiver a doença você receberá o remédio para o tratamento, fornecido pela Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe. Algum tempo depois do término do tratamento, iremos repetir os exames de cocô, xixi e sangue para saber se você ficou curado da doença.

Todos os exames e tratamento serão realizados de graça. Caso você se sinta mal ou tenha qualquer dano causado pela pesquisa, Secretaria de saúde local em parceria com Hospital Regional José Franco Sobrinho dará a você toda a assistência necessária integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso.

Você tem alguma dúvida? Se tiver, pode nos perguntar agora ou a qualquer hora.

Esse papel tem duas cópias iguais. Uma cópia vai ficar conosco e a outra vai ficar com você.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar agora ou pode tirar suas dúvidas depois. Eu escrevi um número de telefone e endereço onde você pode nos localizar ou, se você estiver por perto, você poderá vir e nos ver.

Nome: **Dra. Luciene Barbosa**

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze. São Cristóvão

Telefones para contato: (079) 3194-6600 / (079) 8874-0587 (celular)

Email: lucienebarb@bol.com.br

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFS (CEP-UFS) – Rua Cláudio Batista S/N- Centro de pesquisas Biomédicas - Bairro Sanatório, CEP: 49060-100 Aracaju - SE / Fone: (79) 3194-7208 / E-mail: cep@academico.ufs.br. O CEP-UFS é a instância da Universidade Federal de Sergipe responsável pela avaliação e acompanhamento

dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Li este termo de assentimento, ou ele foi lido para mim. Estou informado (a) dos objetivos dessa pesquisa e esclareci minhas dúvidas. Entendi as coisas boas e ruins que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai brigar comigo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento rubricado em todas as suas páginas e concordo livremente em participar da pesquisa.

Localidade: _____, ____/____/____

Nome da criança: _____

Assinatura da criança: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

Se analfabeto:

Na presença de uma testemunha independente alfabetizada: (Se possível, essa pessoa deve ser indicada pelo responsável).

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

ANEXO E**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA JOVENS
COM IDADE ENTRE 14 E 17 ANOS QUE PARTICIPARÃO DA PESQUISA
“CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL, EPIDEMIOLÓGICA E
AVALIAÇÃO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA ESQUISTOSSOMOSE
MANSONI EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE
BRASILEIRO”.**

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa sobre uma doença chamada esquistossomose (xistose), que é causada por um verme encontrado na água. As pessoas podem pegar esquistossomose quando entram na água contaminada com esse verme.

Queremos saber se as pessoas têm o verme que causa a esquistossomose e qual a melhor forma de tratar essas pessoas. Iremos realizar o tratamento de todas as pessoas da comunidade que forem positivas para a doença. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é avaliar a melhor forma de tratar e curar os doentes, evitando que a saúde deles piore.

Discutimos esta pesquisa com seus pais ou responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo sua autorização. Você pode decidir se quer participar ou não depois de ter conversado sobre a pesquisa e não é preciso decidir imediatamente. Se você vai participar na pesquisa, seus pais ou responsável também terão que concordar. Mas, se você não desejar fazer parte na pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem. Ninguém ficará irritado ou desapontado com você se você disser “não”: a escolha é sua. Você pode dizer "sim" agora e mudar de ideia depois e tudo continuará bem.

Se você concordar com a pesquisa, iremos a sua casa para entregar dois potes: um para coletar a sua urina e outro para coletar suas fezes, logo após a coleta os frascos com as amostras devem ser embalados e guardados na geladeira, até o momento da entrega, que será feita em até 24 horas. Todas as amostras que você fornecer será usado apenas neste estudo. Pode ser que um pouco de urina ou de fezes caia em você na hora da coleta, com risco para sua saúde. Por isso, depois de colocar esse material nos potes de coleta, lave bem as mãos para evitar que pegue alguma doença. Se acontecer algo errado, você pode procurar o coordenador geral e o coordenador local da pesquisa. Também será realizado exame de sangue, em local apropriado,

um profissional da saúde treinado irá retirar um pouco de sangue da veia do seu antebraço utilizando material de coleta adequado e descartável. O braço poderá doer um pouquinho por alguns segundos e poderá ou não causar uma mancha roxa no local da picada, a depender de cada participante. Nós levaremos esse material para examinar no laboratório e ver se você tem ou não o verme da esquistossomose e se o verme causou algum problema aos seus rins. Todas as amostras que você fornecer (fezes, sangue e urina) será utilizado somente para esta pesquisa e as suas informações e os resultados dos seus exames, serão confidenciais. Essas informações serão registradas em formulários próprios, e só serão usadas para esta pesquisa pelos pesquisadores responsáveis.

Em um espaço a ser montado pela Secretaria de Saúde de Sergipe, dentro da própria comunidade, um médico irá examinar a sua barriga por meio de apalpação e também realizará exames de imagem chamados de ultrassonografia abdominal para avaliar se há problemas no fígado caso o seu exame seja positivo para a esquistossomose. Todos os exames serão realizados de forma gratuita e sem custos para os seus pais. Assim, você e seus acompanhantes não terão despesas quanto transporte e alimentação.

Você também responderá algumas perguntas sobre informações clínicas, pessoais, a renda da sua família, sobre seus hábitos e uso de medicamentos. Você e/ou seu responsável não terão nenhum tipo de despesa com cadastro, coletas e exames. Não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram.

Uma coisa boa desta pesquisa é que você saberá se tem ou não o verme da esquistossomose. Se você tiver resultado positivo para a doença, em qualquer um dos exames, será avisado pessoalmente e receberá o tratamento fornecido pela Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe. O tratamento é realizado a partir de um medicamento que é tomado por via oral em dois dias diferentes, em algumas pessoas poderá enjoos e dor abdominal, que duram no máximo 2 a 3 dias. No período de 4 semanas, 6 meses e 12 meses após o tratamento você cederá amostra de fezes, urina, onde será realizada a repetição dos exames para verificar a cura da doença. Se você necessitar de tratamento das consequências da esquistossomose no fígado, baço e rins, o Hospital Universitário de Sergipe lhe fornecerá toda a assistência e tratamento, de forma gratuita.

No caso de qualquer dano causado diretamente por procedimentos da pesquisa, o pesquisador responsável dará a você assistência integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

Esse estudo trará benefícios para você e sua comunidade, os seus resultados podem contribuir para um maior controle da doença nessa região, evitando problemas maiores para a

população. Quando terminarmos a pesquisa, falaremos para você e seus pais sobre o que aprendemos com a pesquisa.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias rubricadas em todas as suas páginas, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você. Se você vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não neste Termo de Assentimento do menor, Secretaria de saúde local em parceria com Hospital Regional José Franco Sobrinho dará a você assistência integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar agora ou pode tirar suas dúvidas depois. Eu escrevi um número de telefone e endereço onde você pode nos localizar ou, se você estiver por perto, você poderá vir e nos ver.

Nome: **Dra. Luciene Barbosa**

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze. São Cristóvão

Telefones para contato: (079) 3194-6600 / (079) 8874-0587 (celular)

Email: lucienebarb@bol.com.br

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFS (CEP-UFS) – Rua Cláudio Batista S/N- Centro de pesquisas Biomédicas - Bairro Sanatório, CEP: 49060-100 Aracaju - SE / Fone: (79) 3194-7208 / Email: cep@academico.ufs.br. O CEP-UFS é a instância da Universidade Federal de Sergipe responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas, eu li as informações acima, ou elas foram lidas para mim. Entendi as coisas boas e ruins que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai brigar comigo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e concordo livremente em participar da pesquisa.

Localidade: _____, ____/____/____

Nome da criança: _____

Assinatura da criança: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

Se analfabeto:

Na presença de uma testemunha independente alfabetizada: (Se possível, essa pessoa deve ser indicada pelo responsável).

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____