



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
MESTRADO EM PATOLOGIA

DANIELLE DE FREITAS BEZERRA

ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE
MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO
NORDESTE DO BRASIL

FORTALEZA

2020

DANIELLE DE FREITAS BEZERRA

**ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE
MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO
NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Área de concentração: Doenças Infectoparasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra

Coorientadora: Dra. Marta Cristhiany Cunha Pinheiro

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B469a Bezerra, Danielle de Freitas.

Antígenos circulantes no diagnóstico da Esquistossomose Mansonii em residentes de área de alta endemicidade no nordeste do Brasil : Pesquisa de antígenos circulantes no diagnóstico da Esquistossomose Mansonii em uma área de alta endemicidade no Brasil / Danielle de Freitas Bezerra. – 2020.

108 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra.

Coorientação: Profa. Dra. Marta Cristhiany Cunha Pinheiro.

1. Schistosoma mansoni. 2. POC-CCA. 3. Kato-Katz. 4. Diagnóstico. 5. Imunocromatografia. I. Título.

DANIELLE DE FREITAS BEZERRA

**ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE
MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO
NORDESTE DO BRASIL**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Patologia.
Área de concentração: Doenças Infectoparasitárias.**

Aprovada em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Cristiane Cunha Frota
Universidade Federal do Ceará

Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses
Centro Universitário Católica de Quixadá

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela sabedoria que me permitiu chegar até aqui, por guiar meus passos e por proporcionar-me mais esta vitória.

À minha família pelo amor, compreensão e apoio em todos os momentos da minha vida, obrigada pelo carinho e solidariedade, por acreditarem em mim e me passarem valores honestos.

Aos meus pais por todo incentivo. Mãe, a senhora é meu exemplo de integridade, coragem e amor. Obrigada por nunca me deixar desistir de mim e das coisas que eu acredito. Pai, obrigada por, dentro da tua simplicidade, entender as minhas escolhas e ser o meu porto seguro. Obrigada por todas as orações e pela família que me destes.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra, por ter me acolhido e depositado confiança em mim, antes mesmo de me conhecer, e com isso ter aberto possibilidades em minha vida profissional. Obrigada pelos ensinamentos e conhecimentos compartilhados, pelas orientações ao longo do trabalho e pela disposição em ensinar e partilhar de suas experiências de vida. Serei eternamente grata, tenho grande admiração pelo pesquisador e ser humano que és.

A minha coorientadora Dra. Marta Cristhiany Cunha Pinheiro obrigada por ter sido meu suporte durante todo esse processo, por estar sempre ao meu lado, por me consolar nos momentos mais difíceis, por me acalmar quando a ansiedade parecia me consumir e sempre acreditar em mim, quando nem eu mesma acreditava. Sua orientação, carinho e apoio não me permitiram desistir. A sua amizade foi o melhor presente que Deus me deu, obrigada por cada conselho. Chego hoje a esse momento da minha vida com o coração cheio de gratidão, pois não teria conseguido sem você. Obrigada por ser tão incrível, eu te amo!

Aos meus colegas de laboratório especialmente a Cida, Rosangela e Janaina pelo encorajamento e companheirismo. Vivemos isso juntas, a vocês a minha gratidão por toda a paciência. A cada um dos monitores e alunos de Iniciação Científica que passaram pelo laboratório nesse período. A jornada tornou-se mais leve com a alegria de vocês.

Agradeço às Secretarias de Saúde de Sergipe e de Maruim, especialmente a Sidney Sá pela confiança, parceria e acolhimento. Agradeço ainda ao Sr. Marcos (Agente Comunitário de Saúde), ao Sr. Luciano (Coordenador dos Agentes de

Combate a Endemias), e a todos os Agentes de Endemias que nos ajudaram na realização dos trabalhos de campo, em especial ao Sr. Rosinha por sua alegria contagiante.

À Universidade Federal de Sergipe (UFS), em especial a Prof. Dra. Luciene Barbosa, por toda dedicação e envolvimento durante todas as atividades de campo, e por nos disponibilizar seus alunos, para que assim esse trabalho pudesse ser concluído.

Agradeço ao Prof. Dr. Ricardo Fujiwara da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) por toda colaboração e apoio financeiro.

Obrigada ao Dr. William Evan Secor do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, por ter disponibilizado o material para a coleta de sangue e a realização da técnica de ELISA.

Obrigada aos Professores Dr. Ajax Queiroz, e Dr. Edson Teixeira, pela participação em minha banca de qualificação e por todas as considerações feitas com o objetivo de enriquecer esse trabalho.

Aos membros da banca avaliadora Prof. Dra. Cristiane Cunha Frota, Prof. Dr. Ajax Queiroz e Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses, por aceitarem fazer parte da avaliação final desse trabalho.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior pela bolsa a mim concedida.

E principalmente, agradeço a todos os moradores da localidade de Siebra, pelo acolhimento e pela confiança depositada, que me permitiu realizar esse trabalho.

RESUMO

A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada que atinge cerca de 230 milhões de pessoas no mundo e no Brasil estima-se que cerca de 25 milhões de pessoas residam em regiões de risco para a doença. O estado de Sergipe apresenta uma das maiores prevalências do país, onde a esquistossomose é endêmica em 51 dos 75 municípios. A última intervenção realizada na localidade de Siebra foi em 2008, e mostrou uma prevalência de 37,9%, segundo dados da SES-SE. A detecção de antígenos circulantes do *Schistosoma mansoni* vem se tornando uma ferramenta alternativa de diagnóstico nas infecções ativas. Acredita-se que os níveis desses antígenos estão relacionados com a carga parasitária e a intensidade da infecção. O objetivo do estudo foi avaliar o desempenho do POC-CCA em uma área de alta endemicidade no Nordeste Brasileiro, comparativamente as técnicas de Kato-Katz e ELISA, além de verificar a correlação entre intensidade da reação imunocromatográfica do teste, com a carga parasitária em ovos por grama de fezes (OPG). Foram calculadas, por meio da técnica de Kato-Katz e do teste POC-CCA, as prevalências, a sensibilidade, especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN), acurácia, coeficiente de Kappa e correlação de Spearman utilizando intervalos de confiança de 95%. Para as análises comparativas foram utilizadas 06 lâminas de Kato-Katz como padrão de referência. Em alguns resultados discordantes entre os testes avaliados, foi utilizada uma etapa de filtração da urina no teste POC-CCA na tentativa de melhorar sua acurácia. Foi avaliada a correlação entre a intensidade da reação no POC-CCA com o número de ovos por grama de fezes (OPG), calculado por meio da técnica de Kato-Katz. A prevalência da esquistossomose com a técnica de ELISA foi 58,86%, com o Kato-Katz foi de 48,82%, e as taxas de positividade pelo POC-CCA traço positivo (t+) e traço negativo (t-), foram 66,14% e 45,24%, respectivamente. O teste POC-CCA (t+) apresentou sensibilidade de 88,31%, especificidade de 51,85%, Valor Preditivo Positivo (VPP) de 63,55%, e Valor Preditivo Negativo (VPN) de 82,35%, com acurácia de 69,62%, considerando o método Kato-Katz como padrão de referência, e de acordo com o índice Kappa a concordância entre ambos os testes foi fraca. O teste POC-CCA (t-) apresentou sensibilidade de 76,62%, especificidade de 83,65%, VPP de 81,94%, VPN de 79,07%, e a acurácia aumentou para 80,38%, considerando o método Kato-Katz como referência, e de acordo com o índice Kappa a concordância entre ambos os testes foi moderada. Analisando a correlação entre carga parasitária (em OPG) com a semi-quantificação da intensidade da reação imunocromatográfica, verificamos que a concordância entre os resultados foi de 55%, com índice Kappa de 0,30, sendo classificada como fraca, enquanto na correlação de Spearman ($r=0,54$) foi considerada moderada. O POC-CCA apresentou bom desempenho diagnóstico em indivíduos com OPG médio e alto apresentando concordância razoável na correlação entre a escala POC-CCA semiquantitativa e o OPG destes indivíduos, mas houve um elevado número de falsos negativos em infecções leves. Foi verificado que o POC-CCA-FLT melhora a

precisão diagnóstica em relação ao POC-CCA convencional. O ELISA apresentou concordância de 100% em indivíduos com OPG alto e moderado, mas apenas 82,3% de sensibilidade em indivíduos com baixa carga parasitária.

Palavras-chave: Alta endemicidade, antígenos, imunocromatografia, diagnóstico, Kato-Katz, POC-CCA, esquistossomose, *Schistosoma mansoni*.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a neglected tropical disease that affects about 230 million people worldwide and in Brazil it is estimated that about 25 million people live in regions at risk for a disease. The state of Sergipe has one of the highest prevalences in the country, where schistosomiasis is endemic in 51 of the 75 municipalities. The last intervention carried out in the locality of Siebra was in 2008, and showed a prevalence of 37.9%, according to data from SES-SE. The detection of circulating antigens from *Schistosoma mansoni* has become an alternative diagnostic tool in active infections. The levels of these antigens are believed to be related to the parasitic burden and the intensity of the infection. The objective of the study was to evaluate the performance of the POC-CCA in a highly endemic area in Northeast Brazil, comparing the Kat-Katz and ELISA techniques, in addition to verifying the correlation between the measurements of the test's immunochromatographic reaction, with parasitic load in OPG. The prevalence, sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (VPP), Negative Predictive Value (VPN), Accuracy, Kappa Coefficient and Spearman correlation were calculated using the Kato-Katz technique and POC-CCA test. 95% confidence. For comparative analyzes, 06 Kato-Katz slides were used as a reference standard. In some conflicting results between tests tested, a urine filtering step without a POC-CCA test was used in an attempt to improve its accuracy. The correlation between the intensity of the reaction in the POC-CCA and the number of eggs per gram of feces (OPG) was evaluated, calculated using the Kato-Katz technique. The prevalence of schistosomiasis with the ELISA technique was 58.86%, while Kato-Katz was 48.82%, and the rates of positivity by POC-CCA were positive (t +) and negative (t-). 66.14% and 45.24%, respectively. The POC-CCA (t +) test showed sensitivity of 88.31%, specificity of 51.85%, positive predictive value (PPV) of 63.55% and negative predictive value (NPV) of 82.35%, with accuracy 69.62%, considering the Kato-Katz method as the reference standard, and the agreement with the Kappa index and the agreement between both tests was weak. The POC-CCA (t-) test showed sensitivity of 76.62%, specificity of 83.65%, PPV of 81.94%, VPN of 79.07%, and precision of 80.38%, considering the Kato method - Katz, as a reference, and according to the Kappa index, agreement between both tests was moderate. Analyzing a correlation between parasitic load (in OPG) with a semi-quantification of the intensity of the immunochromatographic reaction, we found that the agreement between the results was 55%, with the Kappa index of 0.30,

being considered as weak, as a correlation of Spearman ($r = 0.54$) was considered moderate. The POC-CCA showed a good performance in the diagnosis with medium and high EPG, presenting a reasonable correlation between a semi-quantitative POC-CCA scale and the EPG, individually, but with a high number of false physical effects in the phases. CCA-FLT improves diagnostic accuracy over conventional POC-CCA. The ELISA showed 100% agreement on high and moderate EPG, but only 82.3% sensitivity at low parasitic load.

Key words: High endemicity, antigens, immunochromatography, diagnosis, Kato-Katz, POC-CCA, schistosomiasis, *Schistosoma mansoni*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Distribuição da esquistossomose no Brasil, segundo percentual de positividade, de acordo com o INPEG realizado em 2015	20
Figura 2 -	Distribuição espacial da prevalência de infecção por <i>Schistosoma mansoni</i> no estado de Sergipe, Brasil, de 2005 a 2014	22
Quadro 1 -	Exames parasitológicos para diagnóstico da esquistossomose mansoni	23
Quadro 2 -	Propriedades dos antígenos circulantes produzidos por <i>S. mansoni</i>	28
Figura 3 -	Localização do município de Maruim, com destaque para municípios de maior prevalência para esquistossomose no estado de Sergipe, Brasil, segundo INPEG, 2018	35
Figura 4 -	Bacias Hidrográficas do estado de Sergipe no ano de 2017	35
Figura 5 -	Rio Ganhamoroba – coleção hídrica mais próxima da localidade de Siebra, no município de Maruim, Sergipe, Brasil. Destaque para a presença de <i>Biomphalaria</i>	37
Fluxograma	Fluxograma das etapas do estudo	39
Figura 6 -	Kit Helm-Test [®] (Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil) para detecção de ovos de <i>S. mansoni</i> em amostras de fezes	44
Figura 7 -	POC-CCA produzido por <i>Rapid Medical Diagnostics</i> para detecção de CCA de <i>S. mansoni</i> em amostras de urina	45
Figura 8 -	Conjunto de cassetes POC-CCA para padronização das leituras	45
Quadro 3 -	Relação entre a escala de classificação G e a escala padrão de semiquantificação da densidade de bandas do ensaio POC-CCA	46
Figura 9 -	Curvas ROC e área sob curva (AUC) dos resultados do CCA usando Kato Katz como testes de referência	59
Figura 10 -	Correlação entre intensidade das bandas teste do POC-CCA, classificadas por meio da escala semiquantitativa, e	

comparação com as cargas parasitárias segundo técnica de Kato-Katz	63
-----------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Prevalência da esquistossomose mansoni detectada por cada método, considerando POC-CCA (t+) e POC-CCA (t-), na localidade de Siebra – Maruim - SE	54
Gráfico 2 - Intensidade da reação imunocromatográfica (%) das amostras de urina analisadas através do POC-CCA, expressas na escala de gradiente G	56
Gráfico 3 - Estratificação da densidade das bandas observadas no POC-CCA, classificada de acordo com a escala padrão de semi-quantificação	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características socioambientais dos moradores participantes da pesquisa na localidade de Siebra-Marum- SE	53
Tabela 2 -	Prevalência da esquistossomose mansoni detectada pela técnica de Kato-Katz, por número de amostras de fezes fornecidas	55
Tabela 3 -	Análise de concordância e precisão diagnóstica do POC-CCA, em comparação aos resultados de Kato-Katz	58
Tabela 4 -	Análise de concordância e precisão diagnóstica do POC-CCA, quando G4 considerado como positivo e como traço, em comparação aos resultados de Kato-Katz	60
Tabela 5 -	Resultados do POC-CCA, classificados por G-Score e escala semiquantitativa, do Kato-Katz e da carga parasitária	61
Tabela 6 -	Distribuição comparativa entre densidades das bandas testes positivos no POC-CCA e as cargas parasitárias segundo técnica de Kato-Katz	62
Tabela 7 -	Análise de concordância e precisão diagnóstica do POC-CCA- FLT, em comparação aos resultados de Kato-Katz ...	64
Tabela 8 -	Distribuição comparativa entre densidades das bandas testes positivos no POC-CCA (t+) e as cargas parasitárias segundo técnica de Kato-Katz	65
Tabela 9 -	Resultados das técnicas de ELISA e POC-CCA, estratificados de acordo com a carga parasitaria determinada pelo método de Kato-Katz	66

ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área Sob Curva ROC
CAA	Antígeno Anódico Circulante
CCA	Antígeno Catódico Circulante
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
DACT	Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
DALYs	Anos de Vida Perdidos por Incapacidade
DESO	Companhia de Saneamento de Sergipe
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Ensaio Imunoenzimático)</i>
FLT	Filtro
GASP	<i>Gut- Associated Schistosome Proteoglycan</i>
HPJ	Hoffman, Pons e Janer
IC	Índice de Concordância
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INPEG	Inquérito Nacional de Prevalência de Esquistossomose e Geohelminthoses
K	Kappa
kDA	QuiloDalton
Km	Quilômetro
L1	Lâmina 1
L2	Lâmina 2
LPBM	Laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos
MIFC	Método centrífugo-sedimentação
mL	Mililitro
Mm	Milímetros
nL	Nanolitro
OMS	Organização Mundial da Saúde

OPG	Ovos por Grama de Fezes
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PECE	Programa Especial de Controle da Esquistossomose
pH	Potencial Hidrogeniônico
POC-CCA	Point-of-Care CCA
RNA	Ácido Ribonucleico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RPM	Rotação por Minuto
SEA	Antígenos Solúveis do Ovo
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SISPCE	Sistema Informatizado do Programa de Controle da Esquistossomose
SWAP	Proteínas Solúveis de Vermes Adultos
t-	Traço Negativo
t+	Traço Positivo
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFS	Universidade Federal de Sergipe
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SIMBOLOS

%	Percentagem
°C	Grau Celsius
®	Marca Registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Histórico	18
1.2	Epidemiologia	19
1.3	A situação da esquistossomose no Sergipe	21
1.4	Diagnóstico da esquistossomose	23
1.4.1	Kato-Katz	24
1.4.2	Reação em Cadeia de Polimerase-	25
1.4.3	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay - ELISA</i>	25
1.4.4	Imunocromatográficos POC-CCA E CAA	27
2	JUSTIFICATIVA	31
3	OBJETIVOS	33
3.1	Objetivo Geral	33
3.2	Objetivos específicos	33
4	MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1	Desenho do estudo	34
4.2	Área de estudo e população	34
4.3	Fluxograma	39
4.4	Critérios de inclusão	40
4.5	Critérios de exclusão	40
4.6	Aplicação de TCLE, TALE e questionário socioambiental	40
4.7	Coleta, transporte e processamento de materiais biológicos ...	41
4.7.1	<i>Coleta de fezes</i>	42
4.7.2	<i>Coleta de urina</i>	42
4.7.3	<i>Coleta de sangue</i>	43
4.8	Métodos de diagnóstico	44
4.8.1	<i>Técnica Kato-Katz</i>	44
4.8.2	<i>Pesquisa de Antígeno Catódico Circulante (CCA)</i>	45
4.8.3	<i>ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)</i>	48
4.9	Tratamento	50

4.10	Análise estatística	50
4.11	Aspectos éticos	51
5	RESULTADOS	53
5.1	Método parasitológico Kato-Katz	57
5.2	Método imunocromatográfico – POC-CCA	59
5.3	ELISA	68
6	DISCUSSÃO	70
7	CONCLUSÃO	80
	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	90
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS	93
	APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR	96
	APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO SÓCIODEMOGRÁFICO	99
	ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFC	103
	ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFS	107

1 INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

A esquistossomose (CID 10-B65) é uma doença parasitária crônica, que se estabeleceu no Brasil, durante o período colonial, onde escravos parasitados eram trazidos da África para trabalhar nas lavouras (KATZ, 1992; MORGAN *et al.*, 2001). Está presente na espécie humana desde os primórdios da civilização, onde ovos e antígenos circulantes de *Schistosoma* foram encontrados em múmias egípcias de 3.500 a.C (DEELDER *et al.*, 1990; COURA; AMARAL, 2004).

O primeiro relato da doença no Brasil foi descrito no estado da Bahia entre os anos de 1907 e 1908, por Pirajá da Silva, que relatou a morfologia dos vermes adultos. Inicialmente Pirajá o denominou de *Schistosoma americanum*. Porém Sambon já havia feito sua descrição de *Schistosomum mansoni* (KATZ; ALMEIDA, 2003).

Os agentes etiológicos das esquistossomoses são vermes trematódeos digenéticos, que pertencem ao gênero *Schistosoma*, existem várias espécies pertencentes a esse gênero ao redor do mundo. O *Schistosoma mansoni* é encontrado em 54 países, distribuídos na África, Oriente Médio, Caribe, Brasil, Suriname e Venezuela. O *S. intercalatum* está presente nas florestas tropicais da África Central. *S. japonicum* é considerado endêmico na Indonésia, China e Filipinas. *S. mekongi* é encontrado em vários distritos do Camboja e da República Democrática Popular do Laos (WICHMANN *et al.*, 2009; WHO, 2019).

1.2 Epidemiologia

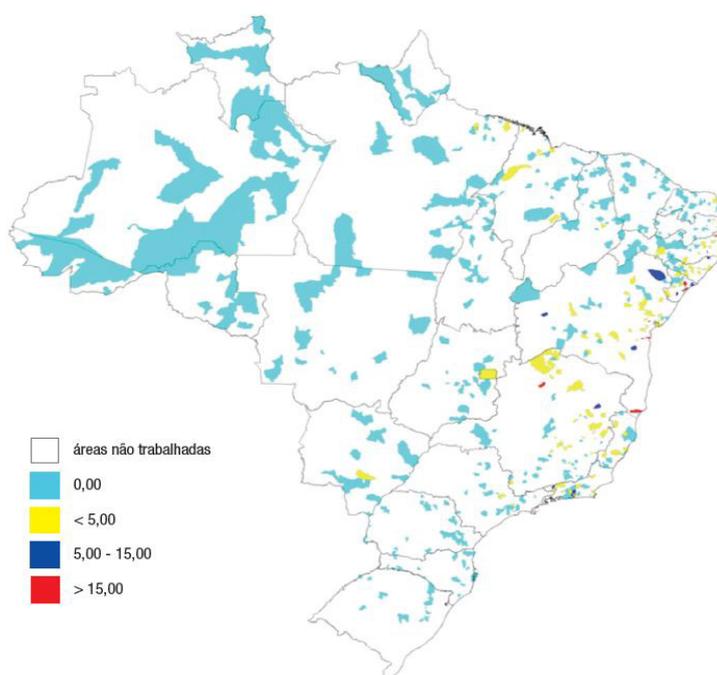
Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquistossomose mansoni afeta aproximadamente 240 milhões de pessoas em todo o mundo, das quais, 7 milhões desses infectados encontram-se na América Latina e o Brasil representa 95% destes. Estima-se que existe pelo menos 700 milhões de pessoas em risco de contrair a infecção, principalmente nos continentes Africano, Asiático e na América Latina, sendo o continente Africano o mais afetado pela doença (TOOR *et al.*, 2018; COSTA *et al.*, 2017).

Diante de todos os agravos à saúde, as doenças parasitárias são as que mais apresentam comportamento epidemiológico relacionados à existência de elementos do ambiente. Em áreas onde ocorrem modificações ambientais, tais como construção de açudes, sistemas de irrigação, práticas agrícolas, forma de eliminação dos dejetos, dentre outros, são mais propensos a alterações nos padrões de transmissão da esquistossomose contribuindo assim para a formação de quadros endêmicos (SILVA, 2018).

No Brasil, estima-se que cerca de 25 milhões de pessoas residem em regiões consideradas de risco para a esquistossomose mansoni. De acordo com o último Inquérito Nacional de Prevalência de Esquistossomose e Geo-helmintoses (INPEG) a esquistossomose está presente em 14 estados da federação e o Distrito Federal (FIGURA 1). Os resultados mostraram que as regiões com os maiores índices de positividade foram o Nordeste com 1,27% e o Sudeste com 2,35%. Na região Centro-Oeste, a positividade foi de 0,02%, no Norte de 0,01% e no Sul, nenhum caso foi diagnosticado. Os principais estados endêmicos do país são Sergipe, Minas Gerais, Alagoas, Bahia, e Pernambuco. Enquanto os estados do

Ceará, Distrito Federal, Maranhão, Pará, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo foram considerados áreas de transmissões focais (KATZ, 2018).

Figura 1 - Distribuição da esquistossomose no Brasil, segundo percentual de positividade, de acordo com o INPEG realizado em 2015.



Fonte: Katz (2018).

O estado de Sergipe apresenta uma das maiores prevalências do país. Quando comparamos os dados dos inquéritos realizados anteriormente, isto é o de Pellon & Teixeira (1949), o do Programa Especial de Controle da Esquistossomose PECE (1977 a 1981) e o Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose e Geo-helmintoses INPEG (2010 a 2015), Sergipe está sempre em destaque por ser o estado com maior prevalência. No entanto esses dados nos mostram também uma queda significativa de positividade nos 11 estados considerados endêmicos nas regiões Sudeste e Nordeste, observa-se uma queda de 10,9% (1949), para 9,24% (1977 e 1981), e atualmente 1,79% (2010 a 2015) (KATZ, 2018). Apesar de Sergipe

ter elevada prevalência da doença, fatores socioeconômicos e ambientais favoráveis à manutenção da infecção por *S. mansoni*, existe uma carência de dados atuais na literatura sobre a situação epidemiológica da doença no estado.

1.3 A situação da esquistossomose em Sergipe

Em Sergipe, a esquistossomose é endêmica em 51 dos 75 municípios. A doença ocorre principalmente em municípios localizados próximos a Zona da Mata e ao Litoral. Apesar de nos últimos anos as prevalências se manterem estabilizadas, são observadas crescentes taxas de infecção humana com perfil epidemiológico de prevalências crônicas em localidades com índices de até 50% de positividade na região rural e, casos recentes de infecção aguda em áreas periféricas de centros urbanos (SERGIPE, 2017). Sergipe mostra-se altamente favorável a disseminação da esquistossomose, devido a extensa distribuição geográfica dos hospedeiros intermediários, associado aos baixos indicadores socioeconômicos das áreas endêmicas e as condições eco epidemiológicas que confere à esquistossomose caráter expansivo, até mesmo para as áreas não endêmicas (SILVA,2018).

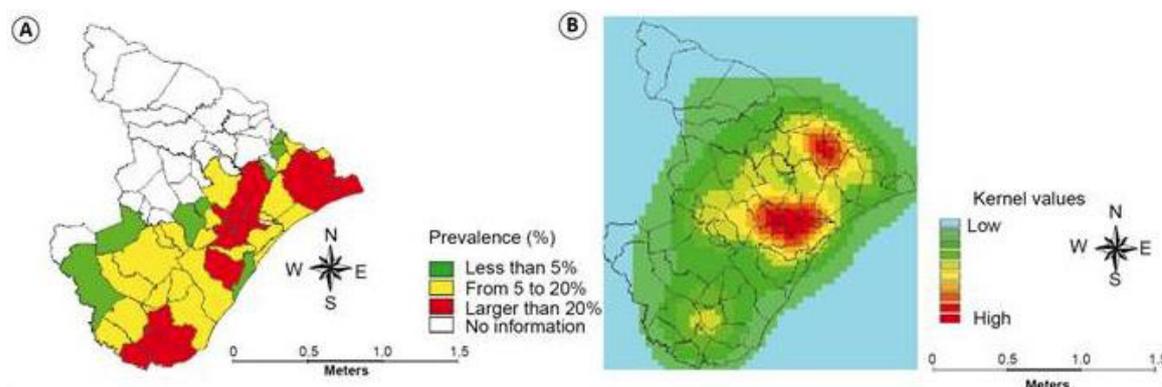
Estudo realizado no estado, analisando dados de 2005 a 2014 do Sistema Informatizado do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE), mostrou taxa média de positividade de 8,7%, sendo superior à média nacional no mesmo período (5,9%). A distribuição geográfica das regiões endêmicas para esquistossomose atingiu aproximadamente 68% dos municípios do estado (FIGURA 2). A proporção de municípios com prevalência acima de 20% foi significativamente maior na zona leste do Estado de Sergipe do que no Agreste. Dos municípios endêmicos, 38% apresentaram uma prevalência acima de 20%, 46% apresentaram prevalência média de 5 a 20%, e a menor prevalência foi observada em 16 % (abaixo de 5%). Alguns municípios ficaram de fora do estudo por falta de

informações. Os municípios estudados com maior índice de positividade foram: Santa Rosa de Lima (34,6%), São Cristóvão (32,2%) e Ilha das Flores (29,2%) (SANTOS, 2016).

No INPEG, as cidades que apresentaram os maiores índices de positividade foram General Maynard (34,82%), Santo Amaro das Brotas (16,9%) e Capela (15,42%). Vale ressaltar que o município de General Maynard, apesar do resultado no INPEG, e de estar localizado em uma área de alta prevalência de esquistossomose, não apresentou casos notificados no SISPCE (KATZ, 2018; SANTOS 2016).

A cidade de Maruim não foi trabalhada no INPEG, no entanto devido a localização, entre as cidades com maior prevalência para a esquistossomose, viu-se a necessidade de ser estudada, já que a muito tempo não havia ações realizadas na localidade.

Figura 2 - Distribuição espacial da prevalência de infecção por *Schistosoma mansoni* no estado de Sergipe, Brasil, de 2005 a 2014.



Fonte: Santos (2016).

Legenda – (A) Distribuição espacial da prevalência de infecção por *S. mansoni* no estado de Sergipe, Brasil, 2005-2014. (B) Mapa da análise de Kernel sobre a densidade populacional da infecção por *S. mansoni*, Sergipe, Brasil, 2005-2014.

1.4 Diagnóstico da esquistossomose

Atualmente, as possibilidades diagnósticas envolvem distintas metodologias, como técnicas parasitológicas, imunológicas e moleculares. Podendo ainda ser divididos em duas categorias: métodos de detecção direta - detectam o parasito ou suas partes, como ovos, antígenos, moléculas ou fragmentos destas; e métodos de detecção indireta - identificam evidências indiretas da infecção pelo *S. mansoni*, pela demonstração de reatividade celular a antígenos do parasito ou pela detecção dos anticorpos específicos no soro do hospedeiro. Outra divisão classifica os métodos como qualitativos ou quantitativos (Quadro 1). Os métodos qualitativos são os mais fáceis e rápidos de serem realizados, porém não geram projeções sobre a carga parasitária de uma infecção, informando somente a existência ou não da infecção. Os métodos quantitativos são usados para calcular a carga parasitária e/ou mostrar a resposta imunológica de um indivíduo ou grupo populacional, assim permitindo o estabelecimento de indicadores epidemiológicos em programas de controle (RABELLO *et al.*, 2008).

Quadro 1 - Exames parasitológicos para diagnóstico da esquistossomose mansoni.

MÉTODOS QUALITATIVOS	MÉTODOS QUANTITATIVOS
Método de sedimentação espontânea (HPJ)	Método de Kato- Katz
Método de flutuação	Método de eclosão de miracídios
Método de Centrifugação em éter sulfúrico	Gradiente salinico
Método centrífugo-sedimentação (MIFC)	Helmintex
Reação periovular	

Fonte: Elaborada pelo autor.

1.4.1 Kato-Katz

O método Kato-Katz (KK) foi desenvolvido originalmente em meados do ano de 1950 pelos pesquisadores japoneses Kato e Miura (1954) e modificado (1972) por Katz, Chaves e Pellegrino, simplificando assim a realização do método. Sendo a técnica internacionalmente recomendada pela OMS, e a mais utilizada em inquéritos epidemiológicos para diagnóstico da esquistossomose intestinal (UTZINGER *et al.*, 2015), devido a sua fácil execução, baixo custo, possibilidade de armazenamento das lâminas por meses sem alteração do resultado, e a especificidade da técnica que é próxima de 100% (WHO, 2013). Entretanto sua sensibilidade varia conforme a intensidade da infecção, além disso, o número de amostras analisadas e número de lâminas preparadas para observação, são fatores que também afetam a sensibilidade da técnica (GRAY *et al.*, 2011).

Essa técnica permite estimar a carga parasitária e classificar a intensidade da infecção, pela quantificação do número de ovos por grama de fezes (O.P. G), em baixa, moderada e alta carga parasitária, no entanto, a sua capacidade de detectar infecções leves, ou pacientes em fase pré-patente, é comprometida pelo seu limite de detecção relativamente baixo, principalmente em áreas não endêmicas, ou em comunidades que tenham sido submetidos a tratamentos anteriores (OKOYO *et al.*, 2018). Essa limitação pode gerar falhas no diagnóstico e subestimar a verdadeira prevalência, particularmente em áreas de baixa endemicidade, prejudicando a confirmação de cura após o tratamento e podendo manter o ciclo da doença, onde os indivíduos falsos negativos não serão tratados, funcionando como fonte de perpetuação da infecção (UTZINGER *et al.*, 2015).

1.4.2 Reação em Cadeia de Polimerase

A detecção de ácidos nucleicos, especialmente através da amplificação *in vitro* de uma sequência específica de DNA alvo, pela Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), vem sendo considerada uma valiosa ferramenta complementar no diagnóstico da esquistossomose, fornecendo relevantes contribuições na busca de um diagnóstico mais confiável (SOUSA *et al.*, 2019; CARNEIRO *et al.*, 2013; CAVALCANTI *et al.*, 2013; UTZINGER *et al.*, 2011).

Recentemente uma nova abordagem de PCR em tempo real foi aplicada à parasitologia, através da utilização de um sistema de detecção inespecífico do corante SYBER Green, que visa detectar um pequeno fragmento de 96bp do gene, que codifica a pequena subunidade ribossomal do RNA (SSU rRNA) do *S. mansoni* (GOMES; ENK; RABELLO, 2014). Esse método possibilita de forma mais segura a quantificação da carga parasitária e avaliação de cura (GENTILE *et al.*, 2011; IBIRONKE *et al.*, 2012), porém possui alto custo e alta complexidade quanto ao manuseio de equipamentos (OBENG *et al.*, 2008; KJETLAND *et al.*, 2009).

1.4.3 Enzyme Linked Immunosorbent Assay - ELISA

As técnicas imunológicas são ferramentas importantes para se avaliar indivíduos infectados em inquéritos epidemiológicos, embora forneça apenas evidências indiretas da presença do parasito (CHIEFFI & KANAMURA, 1978). Podem ser utilizados tanto na detecção de antígenos circulantes do parasito, como na detecção de anticorpos produzidos pelo homem contra o parasito (RABELLO *et al.*, 2008).

O imunodiagnóstico inclui ferramentas auxiliares, que podem ser usadas para a determinação da resposta terapêutica e da persistência da infecção. No entanto a

detecção de anticorpos não distingue entre infecção ativa e passada, e comumente apresenta reações cruzadas com outros helmintos (CAVALCANTI *et al.*, 2013; RABELLO *et al.*, 2008; RABELLO, 1997; SMITHERS; DOENHOFF, 1982; MOTT; DIXON, 1982). Entre os métodos imunológicos propostos para o diagnóstico do *S. mansoni* através da detecção de anticorpos, validados em ensaios de campo em grande escala, está o *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). O método imunoenzimático ELISA, constitui a técnica mais comumente utilizada no diagnóstico sorológico da esquistossomose, pois além de detectar diferentes classes de anticorpos específicos no soro do indivíduo, é utilizado também para a detecção de antígenos do parasito (GOMES; ENK; RABELLO, 2014). Uma das maiores dificuldades em desenvolver as técnicas imunológicas é a escolha dos antígenos apropriados (RABELLO *et al.*, 2008).

Os extratos brutos como o antígeno solúvel de vermes adultos (SWAP) e o homogeneizado de ovos (SEA), apresentam a grande vantagem de serem facilmente preparados, mas a utilização de antígenos purificados é uma possibilidade cada vez mais aceita. (BEZERRA *et al.*, 2018; CARNEIRO *et al.*, 2012) Antígenos das formas imaturas, cercarias (CHAND; CHIODINI; DOENHOFF, 2010; KINKEL *et al.*, 2014) e esquistossômulos também têm sido empregados (CARVALHO *et al.*, 2011; GRENFELL *et al.*, 2013).

1.4.4 Imunocromatográficos CCA E CAA

Os ensaios imunológicos mais promissores são os métodos considerados diretos, que detectam antígenos do parasito. Esses antígenos são excretados/secretados pelo *S. mansoni* na circulação do hospedeiro e estão associados aos vermes adultos, sendo presentes exclusivamente em infecções

ativas, além disso, os níveis de antígenos detectados podem ser correlacionados com a intensidade da infecção (VAN DAM *et al.*, 2004; QUEIROZ, 2012).

Os vermes adultos do *S. mansoni* absorvem nutrientes, através de seu tegumento e da ingestão de sangue. O verme macho ingere cerca de 39.000 eritrócitos por hora (105 nL de sangue diário), enquanto que a fêmea requer uma quantidade de 9 a 10 vezes mais (880 nL de sangue diário), devido a produção de ovos, como o verme não possui ânus, o material não digerido é regurgitado pela boca (LAWRENCE, 1973; SKELLY *et al.*, 2014).

No processo de regurgitação, alguns antígenos são liberados pelos vermes e podem ser detectados na circulação de indivíduos infectados. Dois antígenos que vem sendo bem descrito na literatura para o *Schistosoma* são, o CAA (Antígeno Anódico Circulante de 70 kDa), e o CCA (Antígeno Catódico Circulante de 30 kDa), são antígenos específicos do gênero proteoglicano do epitélio do intestino esquistossomótico, ambos podem ser detectados no sangue e excretados na urina do hospedeiro por volta de 3 semanas após a infecção. São assim chamados devido aos seus padrões migratórios bioquímicos característicos em imunoelektroforese, de pH neutro (Quadro 2) (VAN DAM, 1995, WEERAKOON *et al.*, 2015).

Quadro 2 - Propriedades dos antígenos circulantes produzidos por *S. mansoni*.

CAA	CCA
PROPRIEDADES GERAIS	
<p>Antígeno Anódico Circulante</p> <p>Também conhecido por GASP. Fortemente negativo em pH 8,2. As cadeias de carboidratos são compostas por múltiplos dissacarídeos contendo N-acetil-galactosamina e ácido glucurônico.</p>	<p>Antígeno Catódico Circulante</p> <p>Conhecido por Antígeno M. Levemente positivo em pH 8,2. As cadeias de carboidratos consistem em múltiplos trissacarídeos (unidades Lewis X): unidades contendo fucose, galactose e N-acetil-galactosamina. Contém alguns epítomos que apresentam reação cruzada com ovos de <i>Schistosoma</i>.</p>

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	
Resistente a 30 min de ebulição, a ácido tricloroacético a 7,5%, a pronase, a tripsina, a DNase, a RNase e a α -amilase. Destruído pelo periodato.	Resistente a 120 min de ebulição, a Ácido tricloroacético a 10%, a Protease e a α -amilase. Destruído pelo periodato.
PROPRIEDADES IMUNOGÊNICAS	
Anticorpos específicos demonstrados 3 - 4 semanas após a infecção, níveis de IgM mais elevados que IgG.	Anticorpos específicos demonstrados 3 - 4 semanas após a infecção, níveis de IgM mais elevados que IgG.
PROPRIEDADES BIOLÓGICAS	
O antígeno específico do gênero <i>Schistosoma</i> , demonstrado em <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. haematobium</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. intercalatum</i> , detectados no soro e / ou urina do hospedeiro.	O antígeno específico do gênero <i>Schistosoma</i> , demonstrado em <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. haematobium</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. intercalatum</i> , detectado no soro, urina ou leite do hospedeiro.
LOCALIZAÇÃO	
<p>No verme adulto e no desenvolvimento do esquistossômulo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principalmente em células epiteliais intestinais; • Em corpos semelhantes ao lisossoma no lúmen intestinal, associado com leucócitos dos hospedeiros; • Intracelularmente no aparelho de Golgi e vesículas citoplasmáticas. <p>Em cercárias: esôfago primordial, no citoplasma e no revestimento superficial do epitélio intestinal.</p> <p>Também encontrado no:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomérulo renal; • Células de Kupffer; • Macrófagos no baço. 	<p>No verme adulto e no desenvolvimento do esquistossômulo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principalmente em células epiteliais intestinais; • No lúmen intestinal em corpos semelhantes a lisossoma; • Intracelularmente no aparelho de Golgi e nas vesículas cítricas; • Tegumento masculino. <p>No ovo: resultados contraditórios.</p> <p>Em cercárias: no citoplasma e revestimento superficial do epitélio intestinal.</p> <p>Também encontrado no:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomérulo renal; • Células de Kupffer; • Macrófagos no baço.

Adaptado: Van Lieshout, 1996; Van Dam, 1995.

O CCA apresenta uma estabilidade extrema, visto que já foi detectado em múmias de até 5000 anos de idade, possui um alto poder imunogênico, e sua produção pelo parasita tem papel importante na proteção da gastroderme do intestino do esquistossomo. Como esses antígenos são excretados em grandes

quantidades na circulação do hospedeiro, eles podem desempenhar um papel importante na evasão do ataque do complemento.

Num esforço de melhorar as técnicas para o diagnóstico de esquistossomose em nível de campo, Van Dam *et al.*, (2004) desenvolveram um ensaio de fluxo lateral para a detecção do CCA na urina, já que amostras de urina são menos invasivas para coleta. O formato laboratorial desse teste é um teste rápido “Point-of-Care” em cassete que está disponível no mercado como (POC-CCA; *Rapid Medical Diagnostics*), sendo produzido em Pretória na África do Sul. Recentemente a empresa ECO Diagnóstica passou a comercializar esse teste no Brasil.

A sensibilidade desse teste varia de acordo com a intensidade da infecção. Em pacientes com alta carga parasitária, a sensibilidade é de 100%. No entanto se a carga parasitária for baixa, essa sensibilidade pode diminuir para 70%. A especificidade do teste em populações de baixa endemicidade é normalmente por volta de 95% (*Rapid Medical Diagnostics*).

As vantagens em potencial para esse teste são bastante significativas: economia substancial no tempo de execução da técnica, tanto de coleta como no processamento das amostras, e rapidez na leitura dos resultados, que ficam disponíveis em 20 minutos, detecção da infecção aguda, pois somente vermes vivos são capazes de liberar esse antígeno, avaliação da cura, além da vantagem de trabalhar com amostras de urina, que são menos invasivas e mais fáceis de obter (COLLEY *et al.*, 2013). No entanto, alguns problemas com o teste ainda permanecem, como a ocorrência do traço, onde surge a dúvida se trata de um resultado falso-negativo ou falso-positivo (BEZERRA *et al.*, 2018; SIQUEIRA *et al.*, 2016). Estudos realizados em 5 países dos continentes africano, asiático e sul-

americano, financiados pelo Consórcio para Pesquisa Operacional e Avaliação da Esquistossomose (SCORE), determinou a eficácia e aplicabilidade do teste em campo, mostrando que este método é amplamente recomendado como uma ferramenta de mapeamento para a detecção de *S. mansoni* em áreas consideradas endêmicas. No Brasil alguns estudos foram publicados utilizando o método, porém todos em área de baixa endemicidade (SOUSA *et al.*, 2019).

2 JUSTIFICATIVA

Apesar de décadas de ações dos programas de controle, a transmissão da esquistossomose continua sendo um problema de saúde pública no Brasil. Para que ocorra de forma efetiva, tanto o controle como o monitoramento da doença, é essencial que estejam disponíveis no mercado métodos diagnósticos cada vez mais acurados (SAVIOLI *et al.*, 1997; WHO, 2014). Uma opção bastante promissora que vem sendo utilizada, em campo, é o teste rápido POC-CCA (*Rapid Medical Diagnostics*).

Estudos realizados em diversos países têm indicado que o teste imunocromatográfico além de apresentar uma maior sensibilidade, levando a melhores resultados em relação a técnica de Kato-Katz, na avaliação da prevalência de infecção por *S. mansoni* (BÄRENBOLD *et al.*, 2018), tem mostrado uma correlação positiva entre a intensidade de reação da linha teste do POC-CCA, com a contagem de OPG (COULIBALY *et al.*, 2013; DAWSON *et al.*, 2013; KITTUR *et al.*, 2016; CASACUBERTA-PARTAL *et al.*, 2019). No Brasil ainda não existem estudos comparativos entre essas técnicas realizados em áreas de alta endemicidade, no entanto em áreas de baixa endemicidade o POC-CCA tem detectado um número significativamente maior de indivíduos positivos quando comparados ao Kato-Katz, porém apresenta uma porcentagem considerável de resultados falso-positivos (SOUSA *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Propomos neste estudo realizar a comparação entre métodos utilizados na detecção da esquistossomose, tais como o método imunocromatográfico POC-CCA, o Kato-Katz e o ELISA, para indicar qual técnica apresenta um melhor desempenho, em área de alta endemicidade, além de verificar se existe correlação entre os níveis de OPG do Kato-Katz, com a intensidade da reação no POC-CCA.

Sergipe foi à região escolhida para estudo por ser considerada uma das áreas mais endêmicas para a esquistossomose no país, com presença da doença em 68,18% dos municípios pesquisados (15/22) no INPEG (2018), realizado de 2010 a 2015.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a acurácia do método POC-CCA, em comparação a técnica de Kato-Katz e ELISA para o diagnóstico da esquistossomose, correlacionando a carga parasitária com a intensidade da reação da linha teste do POC-CCA, em uma localidade de alta endemicidade no município de Maruim - Sergipe.

3.2 Objetivos específicos

- Estimar a prevalência de *S. mansoni* por meio das diferentes técnicas diagnósticas utilizadas em uma localidade de alta endemicidade no município de Maruim em Sergipe;
- Avaliar o desempenho do teste Imunocromatográfico (POC-CCA - *Rapid Medical Diagnostics*) em comparação aos demais métodos diagnósticos realizados em uma localidade de alta endemicidade no município de Maruim em Sergipe;
- Avaliar o índice de concordância entre os métodos diagnósticos utilizados para detecção da esquistossomose em uma localidade de alta endemicidade no município de Maruim em Sergipe;
- Comparar carga parasitária detectada pelo Kato-Katz, em relação a densidade da reação imunocromatográfica (POC-CCA) para esquistossomose em uma localidade de alta endemicidade no município de Maruim em Sergipe.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo transversal com casos de esquistossomose mansoni.

4.2 Área de estudo e população

Sergipe é uma das 27 unidades federativas do Brasil. É o menor dos estados brasileiros, e ocupa uma área total de 21.910 km². Localiza-se no litoral do nordeste brasileiro ao Norte limita-se com o estado de Alagoas, onde está separado pelo Rio São Francisco, a Oeste e ao Sul com o estado da Bahia e a Leste com o oceano Atlântico. De acordo com o último censo demográfico a população de Sergipe era de 2.068.031 habitantes, representando 3,9% da população nordestina e 1,1% da população total do país, com densidade demográfica de 94,36 hab./km², apresentando o IDH de 0,770 e um índice de pobreza de 27,45% (IBGE, 2010).

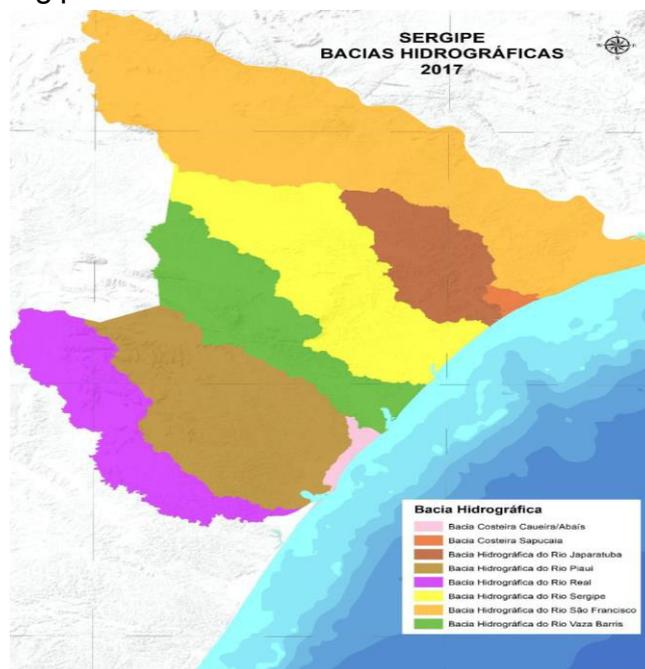
O estado possui 75 municípios sendo divididos em 08 (oito) territórios de planejamento: Baixo São Francisco, Leste Sergipano, Grande Aracaju, Sul Sergipano, Centro-Sul Sergipano, Agreste Central Sergipano, Médio Sertão Sergipano e Alto Sertão Sergipano (FIGURA 3). O estado conta com 08 (oito) Bacias Hidrográficas: bacias do Rio São Francisco, Rio Vaza Barris, Rio Real, Rio Japaratuba, Rio Sergipe, Rio Piauí, Grupo de Bacias Costeiras 1 (GC1) e Grupo de Bacias Costeiras 2 (GC2) (FIGURA 4). Os rios São Francisco, Vaza Barris e Real são rios federais que atravessam mais de um estado. Enquanto os rios Japaratuba, Sergipe e Piauí são rios estaduais, pois suas bacias estão apenas no estado de Sergipe.

Figura 3 – Localização do município de Maruim, com destaque para municípios de maior prevalência para esquistossomose no estado de Sergipe, Brasil, segundo INPEG, 2018.



Fonte: Adaptado de www.seplaq.se.gov.br

Figura 4 - Bacias Hidrográficas do estado de Sergipe no ano de 2017.



Fonte: Esri, USGS, NOAA.

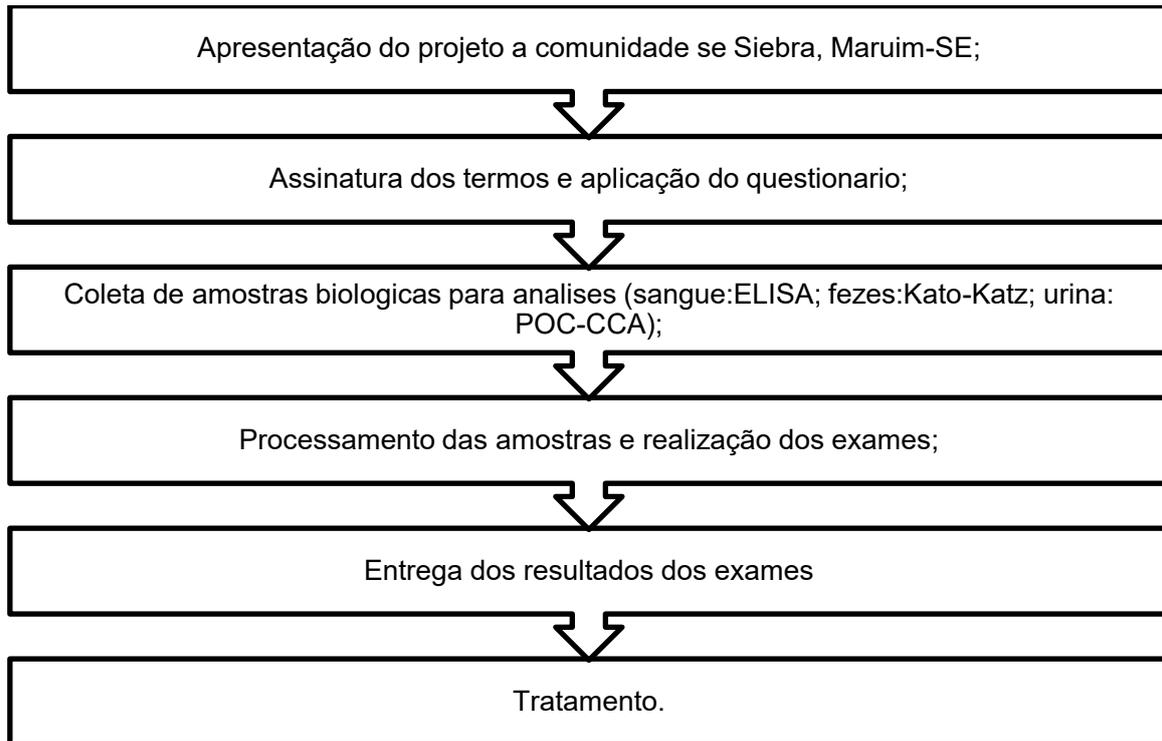
O estudo foi realizado no período de Julho de 2018 a Março de 2019, na comunidade de Siebra - localidade rural do município de Maruim, município considerado endêmico para esquistossomose no estado de Sergipe, Brasil. O município localiza-se à 14km da cidade de General Maynard e 7,8 km de Santo Amaro das Brotas, as duas cidades com maiores índices de positividade de acordo com o último INPEG (Figura 3). Encontra-se entre as coordenadas geográficas: 10°44'15" de latitude Sul e 37°04'54" longitude Oeste, com altitude de 10 m. Maruim se estende por 94,293km², com uma população estimada em 17.153 habitantes e fica aproximadamente 30 km de Aracaju, capital de Sergipe (IBGE, 2019). É uma região de clima mesotérmico úmido ou subúmido, com precipitação pluviométrica média anual de 1.400mm, temperatura média anual de 25° C e os períodos de chuva ocorrem entre os meses de março a agosto. O Rio Ganhamoroba (FIGURA 5) é a coleção hídrica mais próxima dessa localidade, nasce no antigo Engenho Mato Grosso de Cima na cidade de Divina Pastora e deságua no Rio Sergipe. De acordo com dados da Secretaria Estadual de Saúde, a última intervenção realizada na cidade de Siebra foi no ano de 2008, e mostrou uma prevalência de 37,9% da esquistossomose na comunidade.

Figura 5 – Rio Ganhamoroba – coleção hídrica mais próxima da localidade de Siebra, no município de Maruim, Sergipe, Brasil. Destaque para a presença de *Biomphalaria*.



Fonte: Arquivos LPBM (2018)

4.3 Fluxograma das etapas do estudo



Fonte: Dados da pesquisa.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os moradores da localidade acima mencionada, com idade superior a 02 anos, de ambos os sexos, que concordaram em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e que responderam ao questionário socioambiental (Apêndice B). No caso dos indivíduos menores de idade, a autorização para participação da pesquisa ficou a cargo dos pais ou do responsável pelas crianças e a faixa etária de 12 a 17 anos assinou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice C).

4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos que não disponibilizaram as amostras solicitadas (fezes, urina e sangue) e/ou que não entregaram amostras com qualidade suficiente para a realização dos procedimentos, além de mulheres em período menstrual.

4.6 Aplicação de TCLE, TALE e questionário socioambiental

Foi realizada uma palestra sobre Esquistossomose para a comunidade, onde foram repassadas algumas informações importantes sobre a doença. Foi explicada também a pesquisa em si, assim como o TCLE, o TALE e o questionário socioambiental (Apêndice D). Depois de esclarecidos todos os objetivos, eventuais riscos e importância da pesquisa, os indivíduos que concordaram com a participação no estudo assinaram o TCLE.

Para os indivíduos menores de idade que participaram da pesquisa foi necessário que os pais autorizassem a participação deles, sendo estes os responsáveis pela assinatura do TCLE destas crianças e pela resposta ao

questionário socioambiental delas. Contudo ainda, o indivíduo menor de idade que sabia ler e escrever assinou o TALE.

O questionário socioambiental foi aplicado aos participantes da pesquisa, em visitas domiciliares. Sendo este material composto por perguntas a respeito das condições demográficas, sociais, de saúde do indivíduo e sobre alguns aspectos da esquistossomose.

4.7 Coleta, transporte e processamento de materiais biológicos

Para garantir a qualidade das amostras coletadas, os participantes foram previamente orientados pelos pesquisadores, a respeito dos métodos de coleta empregados para obtenção das amostras de fezes, urina e sangue, bem como o esclarecimento da utilização de um recipiente específico para cada amostra e, ainda, a orientação sobre o armazenamento do material biológico até o momento da entrega aos pesquisadores. Todos os recipientes utilizados para armazenamento das amostras coletadas foram devidamente identificados com o nome completo e número de identificação, conforme ficha de cadastro elaborado pelo projeto, para cada indivíduo participante.

A fim de se alcançar maior adesão e proporcionar maior comodidade aos participantes, optou-se por realizar a coleta de fezes e urina no domicílio, com exceção da coleta de sangue para o método de ELISA, que foi realizado no local onde de processamento das amostras.

Para essa etapa contamos com a participação de técnicos, supervisor e coordenadora do Núcleo de Endemias da Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe, equipe do Programa de Saúde da Família do município de Maruim (agente de saúde da localidade, enfermeira e técnica de

enfermagem) e docente e discentes da Universidade Federal de Sergipe (graduação e pós-graduação).

4.7.1 Coleta de fezes

Foram distribuídos, na casa de cada participante, coletores universais com tampa e espátula, rotulados e identificados com o nome do morador, número de identificação e a data da coleta. Decorridas 24 horas, os frascos foram recolhidos e levados a um local na comunidade, previamente montado e preparado para o processamento dessas amostras. Três amostras de fezes foram coletadas em dias consecutivos, de cada participante. De cada amostra foram confeccionadas duas lâminas (L1 e L2), segundo o método Kato-Katz (KATZ *et al.*, 1972), utilizando-se o kit Helm-Test[®] (Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil). Totalizando seis lâminas por paciente.

Os frascos contendo o restante do material fecal, após a preparação das lâminas, foram descartados em sacos plásticos e destinados para incineração junto ao lixo biológico da unidade hospitalar do município.

As lâminas foram acondicionadas em caixas colecionadoras de lâminas, devidamente identificadas. Posteriormente foram transportadas para a Secretaria de Estado da Saúde (SES) em Sergipe, onde as leituras das lâminas de Kato-Katz foram realizadas por dois profissionais qualificados da SES.

4.7.2 Coleta de urina

Foram distribuídos frascos de coleta, previamente rotulados e identificados, constando o nome do morador, o número de identificação e a data da coleta. Os pacientes foram orientados a colher a primeira urina do dia, após realizar asseio e desprezar o primeiro jato. Após 24 horas, as amostras de urina foram

coletadas e levadas ao local para realização dos métodos, determinado previamente. As mulheres que no momento da coleta estavam no seu período menstrual, foram orientadas a entregar o material somente após o final do ciclo.

Foram separadas 2 alíquotas de 2 mL cada em criotubos, para a realização da técnica de POC-CCA. Após a retirada das alíquotas de urina, os frascos contendo o restante do material foram descartados em sacos plásticos e destinados para incineração junto ao lixo biológico da unidade hospitalar do município.

Essas alíquotas devidamente identificadas foram transportadas, sob refrigeração, ao Laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos (LPBM), localizado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) da Universidade Federal do Ceará (UFC), onde foram armazenados a temperatura de menos 80°C.

4.7.3 Coleta de sangue

Para o exame sorológico foram realizadas as coletas de amostras de sangue seco através de punção digital, em papel de filtro TropBio[®] (Cellabs Pty Ltd, Sydney, Austrália). Foram coletadas seis gotas de sangue por participante, usando lanceta descartável, onde cada gota de sangue do dedo foi pressionada no papel de filtro para fixação. Essa técnica de coleta foi selecionada por ser menos invasiva e devido à praticidade de armazenamento e transporte. A essas amostras foram aplicadas o método de ELISA, que permite a detecção no plasma sanguíneo de IgG específicos para a esquistossomose por meio do antígeno esquistossomótico SEA.

Os papéis de filtro, devidamente identificados, foram acondicionadas em sacos “ziplock”, e transportado sob refrigeração, ao LPBM/UFC. As amostras foram armazenadas em freezer, a menos 20°C, e posteriormente enviadas para a Divisão

de Doenças Parasitárias e Malária, localizada no Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), em Atlanta no estado da Geórgia, nos Estados Unidos.

Após a realização das coletas de sangue, o material perfurocortante utilizado foi descartado em caixas coletora para material perfurocortante, e destinado para incineração junto ao lixo biológico da unidade hospitalar do município.

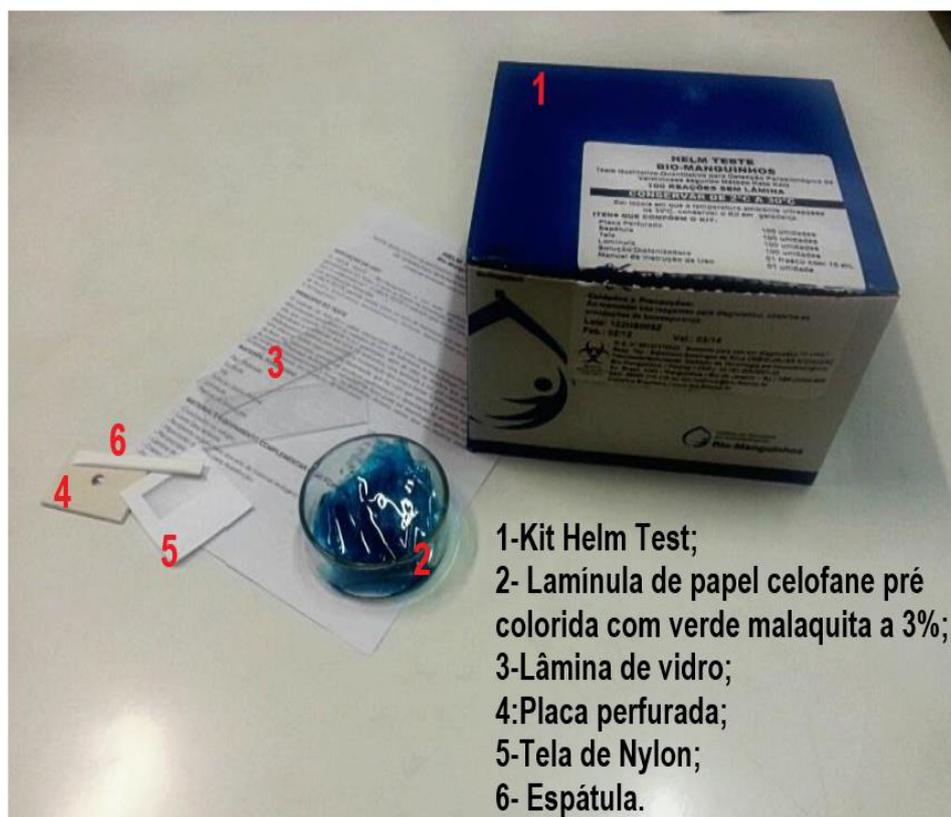
4.8 Métodos de diagnóstico realizados

4.8.1 Técnica Kato-Katz

Realizada segundo descrito por Katz *et al.* (1972), utilizando –se o Kit Helm-Test[®] (Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil).

A carga parasitária foi calculada por meio da soma do número de ovos obtidos na leitura das lâminas, multiplicado por 24 e dividido pelo número de lâminas preparadas ($OPG_{\chi} = \text{Soma do n}^{\circ} \text{ total de ovos} \times 24 / \text{n}^{\circ} \text{ de lâminas analisadas}$), expressa em OPG (número de ovos por grama de fezes).

Figura 6 – Kit Helm-Test® (Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil) para detecção de ovos de *S. mansoni* em amostras de fezes.



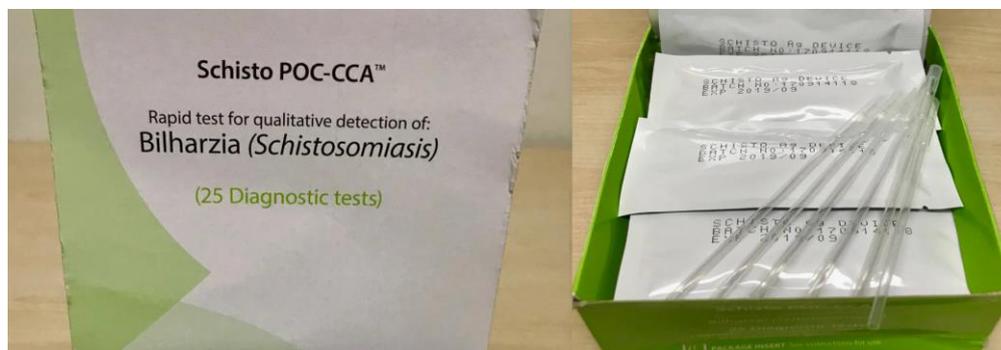
Fonte: Arquivos LPBM/UFC.

4.8.2 Pesquisa de Antígeno Catódico Circulante (CCA)

O teste rápido imunocromatográfico para a pesquisa de antígeno CCA na urina é um método qualitativo, o qual permite evidenciar a presença de antígeno do *S. mansoni*. Para esse estudo utilizamos o kit POC-CCA da *Rapid Medical Diagnostics* (LOTE: 180703067), fabricado na África do Sul, denominado a partir daqui POC-CCA. Esse kit é composto por 25 cassetes, 25 pipetas e o manual do fabricante (FIGURA 7). Foi seguida a instrução do fabricante para a realização dos testes, para a leitura foram utilizados os padrões da figura 8 e os resultados obtidos após as leituras foram classificados de acordo com a semiquantificação (QUADRO 3), que foi desenvolvida no intuito de melhorar a leitura dos cassetes de POC-CCA,

onde a intensidade é classificada de acordo com a intensidade da reação imunocromatográfica.

Figura 7 - POC-CCA produzido por *Rapid Medical Diagnostics* para detecção de CCA de *S. mansoni* em amostras de urina.



Fonte: *Rapid Medical Diagnostics*

Figura 8 – Conjunto de cassetes POC-CCA para padronização das leituras.



Fonte: Dr. Govert Van Dam, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Netherlands.

Quadro3 – Relação entre a escala de classificação G e a escala padrão de semiquantificação da densidade de bandas do ensaio POC-CCA.

Escala de classificação G	Escala padrão equivalente
G1	Negativo
G2	Traço
G3	Traço
G4	1+
G5	1+
G6	2+
G7	2+
G8	3+
G9	3+
G10	3+

Fonte: HAGGAG *et al.*, 2019

Legenda: Point-of-care – antígeno catódico circulante.

Após a realização do teste, aqueles que se apresentarem como falsos negativos foram submetidos a uma etapa de concentração de urina, no intuito de incorporar os antígenos, conhecida como POC-CCA FLT. Nessa etapa 0,5 ml de cada uma dessas amostras foi inserido em um filtro de 30 kDa, em seguida centrifugado em 2000 g durante 30 minutos. Após esse processo o sedimento foi ressuspenso em 0,05 ml de água destilada, e em seguida as amostras 10 vezes concentradas foram avaliadas com o kit de POC-CCA (GRENFELL *et al.*, 2013).

4.8.3 ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)

O papel de filtro utilizado nessa técnica foi o disco de papel filtro DBS (Tropbio Pty Ltd, QLD, Austrália), com seis protuberâncias que absorvem especificamente 10 µl de sangue cada, e foram armazenadas a -20°C.

Para a realização da técnica de ELISA, as manchas de sangue seco (DBS) foram enviadas à Divisão de Doenças Parasitárias e Malária nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças em Atlanta, GA, EUA. Em resumo, a amostra de sangue foi transferida para um microtubo de 1,5 mL e incubada a 4 ° C durante a noite com 250µL de solução salina tamponada com fosfato 0,1M contendo 0,3% de Tween 20 e 5% de leite desnatado. Após incubação durante a noite em um agitador, as amostras foram transferidas para placas Immulon 2HB (ThermoScientific, Rochester, NY) que foram revestidas com 100 ul de 2 µg / ml de antígeno de ovo esquistossomótico solúvel (SEA) em tampão de bicarbonato de sódio 0,1 M, pH 9,6 . Padrões, controles e amostras foram diluídos para uma concentração de 1:50 com PBS 0,01M, pH 7,2 / 0,3% Tween-20/5% de leite e deixados incubar na placa em temperatura ambiente por 30 minutos.

Todos os padrões, controles e amostras foram executados em duplicata. As placas foram lavadas 5 vezes com PBS contendo 0,3% de Tween 20. O conjugado utilizado foi o anti-IgG HRP anti-humano de rato (SouthernBiotech, Birmingham, AL), preparado a uma diluição de 1: 50.000 em PBS 0,01 M, pH 7,2 / 0,3% de Tween- 20 e incubado por 30 minutos. Após a incubação com o conjugado e a lavagem da placa como acima, o substrato SureBlue [™] TMB em temperatura ambiente (SeraCare Life Sciences, Gaithersburg, MD) foi deixado incubar por 5 minutos antes da adição de ácido sulfúrico 1 N para interromper qualquer reação adicional. Uma

curva padrão de 0 a 500 unidades arbitrárias (AU) usando soros positivos agrupados foi incluída em cada placa. O ponto de corte usado para positivos é 40AU.

4.9 Tratamento

Como a prevalência encontrada foi acima de 40%, seguimos a determinação do Ministério da Saúde e foi realizado o tratamento coletivo de toda a comunidade. O tratamento foi realizado com Praziquantel[®] 60 mg / kg / DU, no caso de indivíduos com idade abaixo ou igual 15 anos e na dosagem de 50mg / kg / DU no caso de indivíduos acima dessa idade. Os medicamentos foram disponibilizados pela Secretaria de Saúde de Aracaju. A prescrição e administração foram supervisionadas pelo médico e enfermeiros da Atenção Básica à Saúde do Município de Maruim.

4.10 Análises estatísticas

Foi elaborado um banco de dados com o auxílio do Programa Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) para organização e armazenamento dos dados pessoais, clínicos e laboratoriais de todos os participantes, e as análises estatísticas foram feitas com o programa GraphPad Prism[®] 6, versão 6.1 para Windows (GraphPad Software, La Jolla California, USA).

O coeficiente de concordância entre diferentes técnicas de diagnóstico foi determinado pelo coeficiente Kappa (κ), o qual varia de 0 – 1. Para uma melhor classificação do coeficiente de concordância, Landis e Koch (1977) caracterizaram diferentes faixas para os valores Kappa, segundo o coeficiente de concordância que eles sugerem: $\kappa < 0$ (ausência de concordância); $\kappa = 0-0.2$ (ruim ou pobre); $\kappa = 0.21-0.4$ (fraca); $\kappa = 0.41-0.6$ (moderada); $\kappa = 0.61-0.8$ (boa) e $\kappa = 0.81-1.0$ (excelente) As diferenças foram consideradas significativas em um $P < 0,05$. Foi calculado sensibilidade $[VP/(VP+FN)]$, especificidade $[VN/(VN+FP)]$, Valor Preditivo Positivo (VPP) $[VP/(VP+FP)]$, Valor Preditivo Negativo (VPN) $[VN/(VN+FN)]$ e acurácia $[(VP+VN) /VT]$.

As curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) foram utilizadas para comparar a sensibilidade e a especificidade entre os testes, avaliando a taxa de verdadeiro positivo versus a taxa de falso positivo. A área sob curva ROC (AUC) é um resumo da curva ROC, que agrega todos os limiares da curva de cada teste em um único valor, calculando a AUC. Seu resultado varia de 0,0 até 1,0, quanto maior o AUC, melhor é o teste diagnóstico. Os resultados foram obtidos com auxílio do programa MedCalc® Statistical Software, versão 19.1 (Osten, Belgium).

As correlações entre a média de O.P.G, determinada pelas contagens de ovos de Kato-Katz, e a intensidade da reação do POC-CCA, classificada através da escala semiquantitativa, foram calculadas por meio do teste não-paramétrico de Spearman, onde o coeficiente das correlações foram interpretados como $\rho = 0,00$ a $0,19$ (correlação bem fraca); $\rho = 0,20$ a $0,39$ (correlação fraca); $\rho = 0,40$ a $0,69$ (correlação moderada); $\rho = 0,70$ a $0,89$ (correlação forte) e $\rho = 0,90$ a $1,00$ (correlação muito forte). As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p > 0,05$. (ZAR J, 1999).

Para verificar em que faixas etárias foram localizadas mais indivíduos infectados, os dados foram analisados por grupos etários (2-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-39, 40-49 e ≥ 50).

4.11 Aspectos Éticos

Os participantes da pesquisa foram informados sobre seus direitos, assegurados pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e receberam os devidos esclarecimentos da pesquisa, do caráter participativo, e a garantia de que não haverá divulgação de nomes ou de qualquer outra informação que ponha em risco a sua privacidade.

O projeto foi aprovado no dia 10 de Maio de 2018, sob n° do parecer 2.647.566, no CEP da Universidade Federal do Ceará (UFC), e no CEP da Universidade Federal de Sergipe (UFS) sob n° do parecer 2.806.891 (Anexos A e B).

O estudo foi realizado com a anuência da Diretoria Estadual de Vigilância em Saúde do Governo de Sergipe e apoio do Núcleo de Endemias da Vigilância Epidemiológica do estado de Sergipe.

5. RESULTADOS

Dos 179 moradores da localidade de Siebra, 161 aceitaram participar do estudo, destes, 158 entregaram pelo menos uma das três amostras requisitadas: urina, fezes e sangue. Assim, a participação no estudo foi de 88,82% da população total da localidade.

A localidade de Siebra possui 179 moradores, sendo que 49,7% são do sexo masculino e 50,20% do sexo feminino, que residem em sua maioria em casas de alvenaria, porém existem algumas habitações construídas em taipa. Vivem da agricultura de subsistência e 19,54% informaram receber auxílio do governo, principalmente Bolsa Família. Desses moradores 45,8% são naturais de Sergipe, e 54,18% naturais de Alagoas, estado que de acordo com inquéritos realizados é considerado altamente endêmico para a esquistossomose. Existe um poço profundo na localidade onde 88,8% da população informaram utilizar água do mesmo para consumo diário, e somente 9,49% dos moradores utilizam água da Companhia de Saneamento de Sergipe (DESO). Quando questionados sobre o contato com águas naturais 92,7% informaram que tiveram ou que ainda mantinham contato com águas de rios e lagoas, 78,2% utilizavam essas águas para o lazer, tendo contato somente nos finais de semana, ou até mesmo mensalmente, 57,54% utilizam para banho e higiene pessoal, 45,8% tinham contato com as águas no momento de atravessar alguma passagem de um local para outro, 40,22% em pescarias, 28,49% utilizam para a lavagem de roupas no próprio rio da comunidade, 22,34% utilizam essas águas para lavar louça, 17,87% buscam água no rio para outros afazeres, 12,2% utilizam para trabalho nas lavouras, 6,7% regar hortas, além disso 4,46 da população informaram entrar nos rios para retirar areia e 11,17% entravam em contato com as águas para outras atividades (TABELA 1).

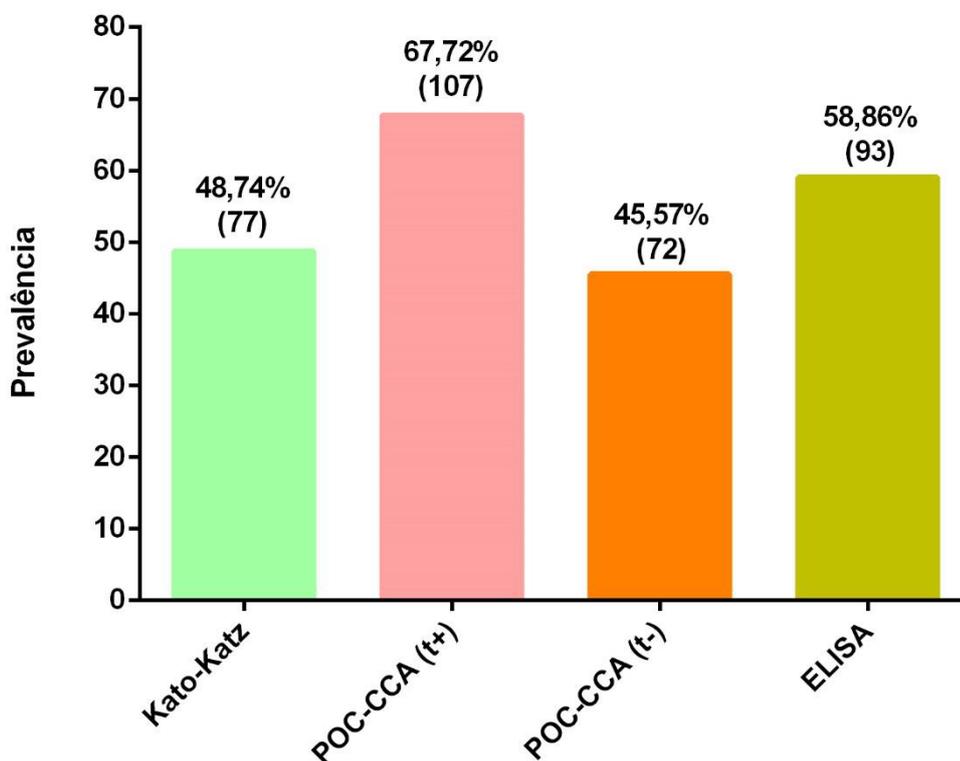
Tabela 1 - Características socioambientais dos moradores participantes da pesquisa na localidade de Siebra- Maruim- SE.

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	90	50,20%
Masculino	89	49,72%
Naturalidade		
Alagoas	97	54,18%
Aracaju	44	24,58%
Maruim	2	1,11%
Outras localidades	34	21%
Recebe ajuda do governo		
Bolsa família	33	18,43%
Outros	02	1,11%
Origem de água para consumo		
DESO	17	9,49%
Cisterna	4	2,23%
Poço	159	88,82%
Contato com águas naturais		
Sim	166	92,7%
Motivos de contato com águas naturais		
Lavar roupa	51	28,49%
Tomar banho/ higiene pessoal	103	57,54%
Nadar	140	78,2%
Pescar	72	40,22%
Atravessar	82	45,81%
Outros	134	74,9%

Fonte: Próprio autor

Os métodos avaliados para o diagnóstico da esquistossomose mansoni apresentaram prevalências diferentes. Os resultados com a técnica de Kato-Katz foram de 77 (48,74%), pelo ELISA foram de 93 (58,86%), e pelo POC-CCA foi de 107 (67,72%), considerando o traço como positivo (t+). Considerando o traço como negativo (t-), o resultado foi 72 (45,57%) de prevalência (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Prevalência da esquistossomose mansoni detectada por cada método, considerando POC-CCA (t+) e POC-CCA (t-), na localidade de Siebra –Maruim- SE.



Fonte: Dados da pesquisa.

5.1 Método parasitológico Kato-Katz

As prevalências detectadas pela técnica de Kato-Katz foram diferentes de acordo com o número de amostras de fezes entregues. Dentre os 158 indivíduos que participaram do estudo, somente 127 entregaram as três amostras de fezes. As

positividades por amostras foram de 54 (42,52%), 61 (48,03%) e 62 (48,81%) na 1ª, 2ª e 3ª amostra respectivamente (TABELA 2).

Tabela 2 – Prevalência da esquistossomose mansoni detectada pela técnica de Kato-Katz, por número de amostras de fezes fornecidas.

Testes	Amostras	Positivos	(%)
Kato-Katz	1ª amostra (2 lâminas)	54	42,52%
Kato-Katz	1ª amostra e 2ª amostra (4 lâminas)	61	48,03%
Kato-Katz	1ª amostra, 2ª amostra, e 3ª amostra (6 lâminas)	62	48,81%
POC-CCA (t+)	1 amostra	53	41,73%
POC-CCA (t-)	1 amostra	46	36,22%

Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 3 apresenta a distribuição da carga parasitária dos 77 pacientes positivos pela técnica de Kato-Katz, onde podemos observar que a maioria dos indivíduos apresenta baixa carga parasitária 44 (57,14%), porém 23 (29,87%) apresentaram alta carga parasitária e 10 (12,99%) carga moderada.

Tabela 4 – Distribuição da carga parasitária de *S. mansoni* nas amostras de fezes analisadas através da técnica de Kato-Katz.

Kato-Katz	O.P. G	Positivos	(%)
	Baixo (1-99)	44	57,14%
	Moderado (100-399)	10	12,99%
	Alto (≥ 400)	23	29,87%

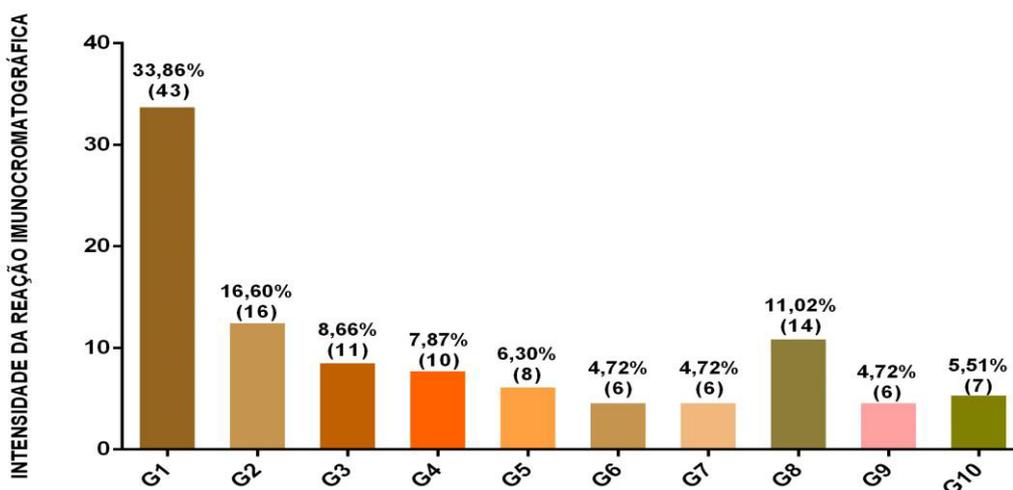
Legenda: O.P.G – Ovos por grama de Fezes

Fonte: Dados da pesquisa

5.2 Método imunocromatográfico – POC-CCA

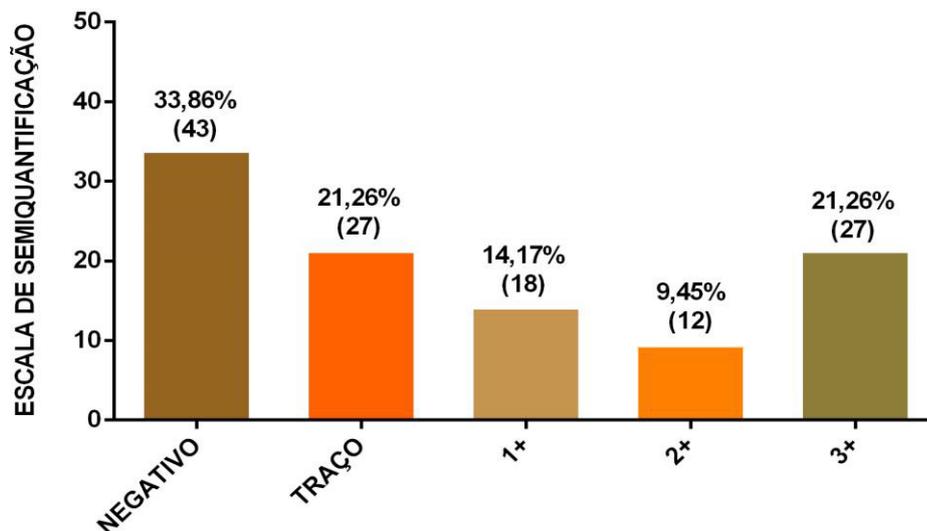
O gráfico 2 apresenta a intensidade da reação imunocromatográfica analisada através do POC-CCA, expressa na escala de gradiente G. O gráfico 3 apresenta a estratificação da densidade dessas bandas, de acordo com a escala padrão de semi-quantificação. Nessa classificação dos 127 participantes do estudo temos 43 indivíduos negativos (33,86%) (G1); 27 classificados como traço (21,26%), e dentre os que apresentaram resultados positivos (14,17%) 18 foram classificados como 1+, (9,45%) 12 como 2+ (21,26%) e 27 como 3+(Gráfico 3).

Gráfico 2 – Intensidade da reação imunocromatográfica (%) das amostras de urina analisadas através do POC-CCA, expressas na escala de gradiente G.



Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 3 – Estratificação da densidade das bandas observadas no POC-CCA, classificada de acordo com a escala padrão de semi-quantificação.



Fonte: Dados da pesquisa.

Dos 43 (20,93%) indivíduos com resultados negativos no POC-CCA, 9 destes, apresentaram ovos nas fezes através da técnica de Kato-Katz. Quando consideramos o POC-CCA (t-), totalizaram 70 (55,12%) indivíduos negativos, onde 16 (22,86%) apresentavam ovos de *S. mansoni*.

As comparações entre os métodos foram realizadas nos 127 indivíduos que entregaram as três amostras de fezes e a amostra de urina (TABELA 2). Foi identificada maior coincidência entre os resultados do Kato-Katz e POC-CCA, quando considerado traço como negativo. Entre os 43 indivíduos com resultado negativo no POC-CCA (t+), 9 (20,93%) apresentaram ovos no Kato-Katz e apenas 7 (25,93%) dos traços tinham ovos na técnica Coproscópica(TABELA 2).

A concordância, calculada por meio do índice Kappa, considerando POC-CCA (t+) e o Kato-Katz, foi de 68% ($k= 0,37$), considerada como uma concordância discreta (erro padrão de 0,0859). A sensibilidade foi de 85,48% e especificidade de 52,31%, com VPP de 63,10%, VPN de 79,07% e acurácia de 68,50% (TABELA 3).

Quando consideramos o POC-CCA (t-) observamos que o percentual de concordância melhorou, sendo de 78% ($k= 0,57$), considerada como uma concordância moderada (erro padrão de 0,0728). A sensibilidade caiu para 74,19%, porém com melhora nos demais indicadores, especificidade aumentou para 83,08%, o VPP para 80,87%, o VPN ficou em 77,14% e a acurácia aumentou para 78,74% (TABELA 4).

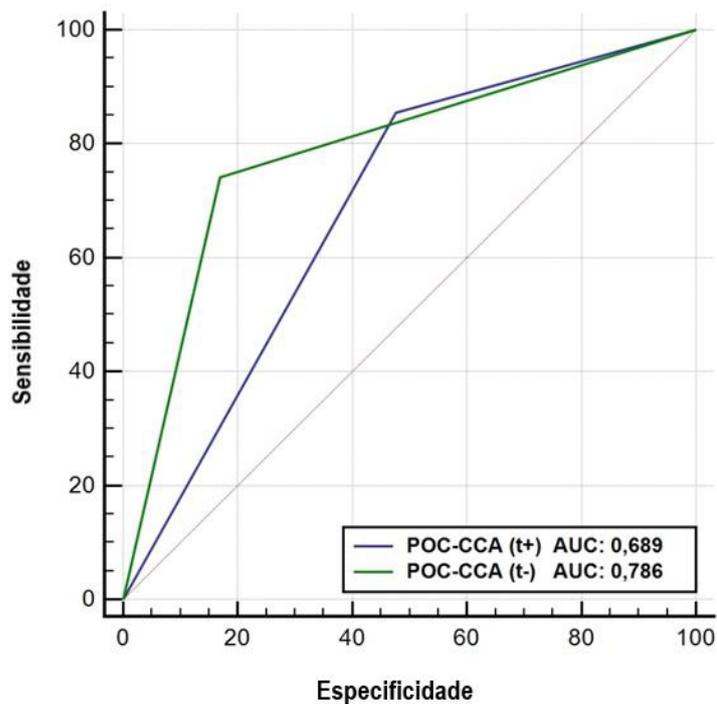
Tabela 3 - Análise de concordância e precisão diagnóstica do POC-CCA, em comparação aos resultados de Kato-Katz.

POC-CCA (t+)	Kato-Katz			POC-CCA (t-)	Kato-Katz		
	Positivo	Negativo	Total		Positivo	Negativo	Total
Positivo	53	31	84	46	11	57	
Negativo	9	34	43	16	54	70	
Total	62	65	127	62	65	127	
Sensibilidade	85,48%			74,19%			
	(95% IC: 74.22% - 93.14%)			(95% IC: 61.50% - 84.47%)			
Especificidade	52,31%			83,08%			
	(95% IC: 39.54% - 64.85%)			(95% IC: 71.73% - 91.24%)			
VPP	63,10%			80,87%			
	(95% IC: 56.51% - 69.23%)			(95% IC: 70.53% - 87.06%)			
VPN	79,07%			77,14%			
	(95% IC: 66.42% - 87.83%)			(95% IC: 68.57% - 83.92%)			
Acurácia	68,50%			78,74%			
	(95% IC: 59.67% - 76.45%)			(95% IC: 70.60% - 85.50%)			
Kappa	0,37			0,57			
	(95% IC: 0,21 - 0,54)			(95% IC: 0,43 - 0,72)			

IC: Intervalo de confiança, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo
 Fonte: Dados da pesquisa.

Ao realizar análise por meio da Curva ROC, considerando os resultados das 06 lâminas de Kato Katz como referência, o POC-CCA (t+) apresentou maior sensibilidade e especificidade, comparado ao POC-CCA (t-). Porém o maior poder discriminatório foi apresentado pelo POC-CCA (t-), com AUC de 0,803. Esses dados comparativos estão expressos na Figura 9.

Figura 9 - Curvas ROC e área sob curva (AUC) dos resultados do CCA usando Kato Katz como testes de referência.



Fonte: Dados da pesquisa.

Quando realizamos as mesmas análises considerando os resultados de G4 como traço (TABELA5), o índice Kappa, foi de 0,60% sendo classificado como moderada.

Tabela 4 - Análise de concordância e precisão diagnóstica do POC-CCA, quando G4 considerado como positivo e como traço, em comparação aos resultados de Kato-Katz.

	POC-CCA (Traço G2 e G3)	POC-CCA (Traço G2, G3 e G4)
Sensibilidade	74,19% (95% IC: 61.50% - 84.47%)	67.74% (95% IC: 54.66% - 79.06%)
Especificidade	83,08% (95% IC: 71.73% - 91.24%)	92.31 % (95% IC: 82.95% - 97.46%)
VPP	80,87% (95% IC: 70.53% - 87.06%)	89.36% (95% IC: 78.05% - 95.20%)
VPN	77,14% (95% IC: 68.57% - 83.92%)	75.00 % (95% IC: 67.51% - 81.25%)
Acurácia	78,74% (95% IC 70.60% - 85.50%)	80.31% (95% IC: 72.33% - 86.84%)
Kappa	0,57 (95% IC: 0,43 - 0,72)	0,6 (95% IC: 0,46- 0,74)

Fonte: Dados da pesquisa.

A classificação dos resultados de POC-CCA, estratificados por Score G e pela Escala semiquantitativa, tomando como base os 127 participantes que forneceram todas as amostras. A escala semiquantitativa classificou 27 (47,37%) dos indivíduos positivos como 3+ (alta reatividade), 12 (21,05%) como 2+ (reatividade moderada) e 18 (31,58%) como 1+ (baixa reatividade). A classe G 10 foi a única que mostrou 100% de correlação com os indivíduos de alta carga parasitária, detectados por meio do Kato-Katz, e os que reagiram na técnica de ELISA. Dentre os indivíduos negativos e traço no POC-CCA, que apresentavam ovos de *S. mansoni* nas fezes, 87,50% possuíam baixíssima carga parasitária, com no máximo 06 ovos no total de seis lâminas analisadas. Outro achado importante é que o POC-CCA deixou de diagnosticar 16 (22,86%) indivíduos, quando considerado traço negativo (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados do POC-CCA, classificados por G-score e escala semiquantitativa, do Kato-Katz e da carga parasitária.

G Score	Escala Semiquantitativa	POC-CCA	ELISA	Kato-Katz	Carga parasitária (nº e OPG médio)		
					Baixa	Moderada	Alta
1	Neg.	43	18	09	09 (12,74)		
2	Traco	16	06	04	04 (22,58)		
3	Traco	11	08	03	03 (17,27)		
4	1+	10	04	04	04 (51,78)		
5	1+	08	04	05	04 (34,98)	01 (180)	
6	2+	06	04	05	03 (22,1)	01 (243,9)	01 (531,9)
7	2+	06	05	05	02 (51,6)	01 (187,9)	02 (1.251)
8	3+	14	13	14	04 (56,95)	05 (271,78)	05 (595,92)
9	3+	06	06	06	01 (39,9)	02 (289,95)	03 (1.086,63)
10	3+	07	07	07	00	00	07 (1.619,04)

Legenda: O.P.G- Ovos por Grama de Fezes

Fonte: dados da pesquisa.

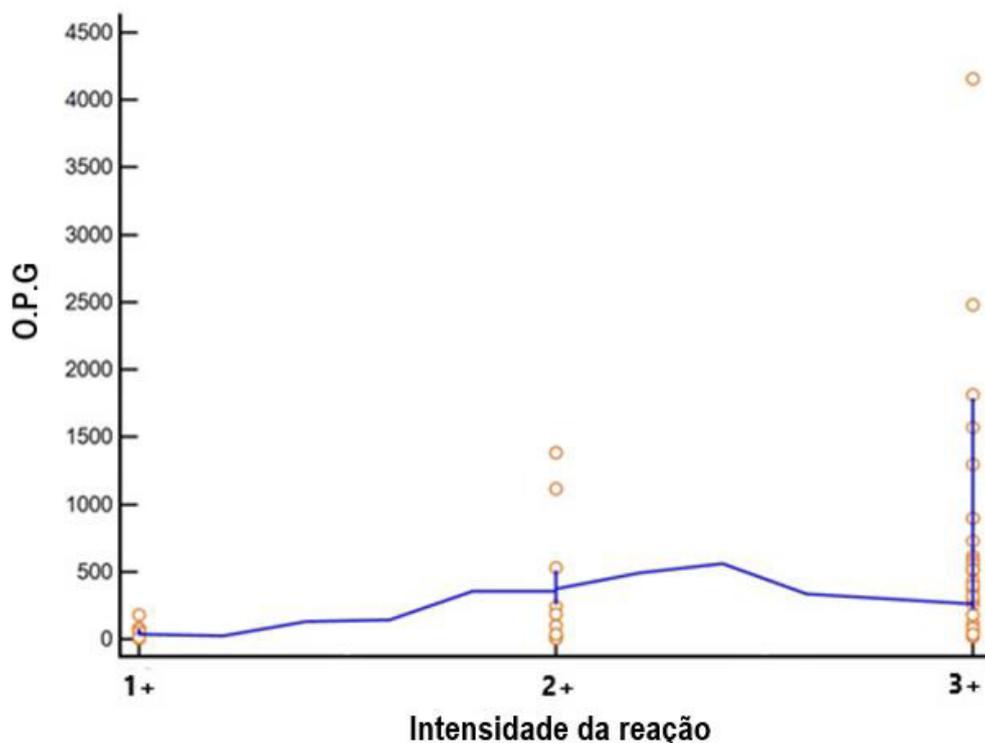
Avaliando a concordância somente entre os indivíduos positivos no POC-CCA (G4-G10), ou seja, considerando traço como negativo, verificamos uma fraca concordância entre a carga parasitária encontrada pelo Kato-Katz e a intensidade da reação imunocromatográfica definida pela escala semiquantitativa, com índice de concordância de 54%, Kappa 0,29 e erro padrão de 0,1128 (TABELA 6). A correlação entre as cargas parasitária destes testes calculada para esses mesmos valores, por meio do teste de Spearman, foi considerada moderada ($r=0,54$ $p<0.001$; IC% 0,305 - 0,723) (Figura 10).

Tabela 6 – Distribuição comparativa entre densidades das bandas testes positivos no POC-CCA e as cargas parasitárias segundo técnica de Kato-Katz.

		POC-CCA (-)			TOTAL
		1(+)	2(+)	3+	
KATO-KATZ	Baixa	08	05	05	18
	Média	01	02	07	10
	Alta	00	03	15	18
	TOTAL	09	10	27	46

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 10 – Correlação entre intensidade das bandas teste do POC-CCA, classificadas por meio da escala semiquantitativa, e comparação com as cargas parasitárias segundo técnica de Kato-Katz.



Legenda: O.P.G- Ovos por Grama de Fezes

Fonte: dados da pesquisa

Reavaliemos os 09 indivíduos “traço” no POC-CCA com presença de ovos no Kato-Katz, por meio da técnica de POC-CCA- FLT, e 08 indivíduos negativos no POC-CCA e que também apresentavam ovos. Todos os indivíduos com resultado “traço”, antes da filtração da urina, tornaram-se positivos após a etapa de concentração dos antígenos, 5 passaram a 1+, 3 para 2+ e 1 para 3+. Dentre os 08 indivíduos com ovos e negativos no POC-CCA, (75%) 06 passaram para positivo, apresentando baixa intensidade de reação (4 foram 1+ e 2 foram 2+) e 02 (25%) permaneceram negativos. Importante observar que a sensibilidade e acurácia do teste aumentaram consideravelmente, após a etapa de filtração, no entanto a especificidade em ambos permaneceu a mesma (TABELA 7).

Tabela 7 - Análise de concordância e precisão diagnóstica do POC-CCA- FLT, em comparação aos resultados de Kato-Katz.

	Antes do POC-CCA-FLT	Após o POC-CCA-FLT
Sensibilidade	74,19% (95% IC: 61.50% - 84.47%)	98.39% (95% IC: 91.34% - 99.96%)
Especificidade	83,08% (95% IC:71.73% - 91.24%)	83.08% (95% IC: 71.73% - 91.24%)
VPP	80,87% (95% IC:70.53% - 87.06%)	84.72% (95% IC: 76.38% - 90.49%)
VPN	77,14% (95% IC:68.57% - 83.92%)	98.18 % (95% IC: 88.51% - 99.74%)
Acurácia	78,74% (95% IC 70.60% - 85.50%)	90.55% (95% IC: 84.08% - 95.02%)
Kappa	0,57 (95% IC: 0,43 - 0,72)	0,81 (95% IC: 0,71 - 0,91)

Fonte: dados da pesquisa.

O índice de concordância Kappa, detectados pelo POC-CCA-FLT e o Kato-Katz foi classificado como excelente, e erro padrão de 0,514.

A Tabela 8 apresenta a comparação dos resultados do POC-CCA incluindo os traços como positivos dentro da escala 1+, classificados de acordo com a escala padrão de semi-quantificação em relação às cargas parasitárias, baseado no resultado da técnica de Kato-Katz.

Tabela 8 – Distribuição comparativa entre densidades das bandas testes positivos no POC-CCA (t+) e as cargas parasitárias segundo técnica de Kato-Katz.

		POC-CCA (+)			TOTAL
		+	++	+++	
KATO-KATZ	Baixa	15	05	05	25
	Média	01	02	07	10
	Alta	00	03	15	18
	TOTAL	16	10	27	53

Fonte: dados da pesquisa.

A concordância entre os resultados apresentados na tabela 4 através do coeficiente Kappa, teve o percentual de concordância de 60%, e o índice Kappa foi de 0,39 sendo também classificada a concordância entre os resultados de ambas as técnicas como fraca. O erro padrão foi de 0,0986

5.3 – ELISA

Dos 127 indivíduos analisados pelo ELISA, 74 foram reativos, mostrando que 59,05% dos residentes de Siebra tiveram contato com o parasita. Dos 74 indivíduos reativos no ELISA, 56 (44,7%) apresentaram ovos na técnica de Kato-Katz. Entre os indivíduos positivos no POC-CCA (t+) e (t-), 44,9% e 33,8% foram reativos no ELISA, respectivamente. Seis (9,7%) indivíduos apresentavam ovos de *S. mansoni*, porém foram não-reativos no ELISA, assim como 27 (21,2%) que apresentaram positividade no POC-CCA (t+), não foram reativos no ELISA.

Quando avaliamos indivíduos positivos em Kato-Katz e correlacionamos com os resultados de POC-CCA e ELISA, separando por carga parasitária, o POC-CCA (+) mostrou-se positivo em 88,71%, enquanto o ELISA apresentou reatividade em 90,32% dos indivíduos, ambos com melhor detecção em indivíduos de OPG alto e moderado (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultados das técnicas de ELISA e POC-CCA, estratificados de acordo com a carga parasitaria determinada pelo método de Kato-Katz.

	OPG ALTO		OPG MODERADO		OPG BAIXO			
	ELISA		ELISA		ELISA			
	Reativo	Não reativo	Reativo	Não reativo	Reativo	Não reativo		
POC-CCA			POC-CCA			POC-CCA		
+	18	0	+	10	0	+	14	04
t	0	0	t	0	0	t	07	0
-	00	0	-	0	0	-	07	02

Fonte: dados da pesquisa

6 DISCUSSÃO

O perfil da esquistossomose no Brasil, vem mudando ao longo dos anos devido aos programas de controle, no entanto ainda é uma das doenças parasitárias mais prevalentes no mundo. Mesmo com a redução na mortalidade e morbidade, por conta do sucesso nos tratamentos, a doença continua a ser um problema de saúde pública no Brasil devido ao seu potencial de expansão geográfica (BRASIL, 2014; CARDIM *et al.*, 2011).

A cidade de Maruim é historicamente um local de transmissão ativa da esquistossomose. Dados do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), mostraram que essa cidade sempre apresentou alta endemicidade para a doença. Nosso estudo mostrou que a localidade de Siebra, Maruim, SE, Brasil, apresentou prevalência para a esquistossomose superior a 45%. Foram analisadas amostras fecais coletadas em dias seguidos, estratégia essa que teve como objetivo melhorar a detecção da esquistossomose devido à variação diária na postura de ovos. Dentre os participantes do estudo, houve uma melhor adesão em relação a entrega do material biológico na primeira amostra. Somente 70,95% indivíduos entregaram as três amostras de fezes e uma de urina, quer seja por dificuldade em evacuar, constrangimento ou por mero esquecimento. No entanto foi observado uma pequena diferença nas prevalências detectadas pela técnica de Kato-Katz de acordo com as amostras de fezes avaliadas.

Para as comparações entre as técnicas, trabalhamos com os 127 indivíduos que entregaram as 4 amostras. O aumento no número de amostras analisadas, proporcionou um acréscimo de 40,74% no índice de positividade. Resultados semelhante ao de um estudo realizado por Enk *et al.*, (2008), na vila, Chonim de Cima, em Minas Gerais, onde comparando as leituras de duas e seis

lâminas de uma mesma amostra observou-se um aumento de 25%. Esses resultados mostram que o aumento do número de amostras ou de lâminas analisadas, levam a um aumento da sensibilidade da técnica, que melhora as estimativas de prevalência de Kato-Katz (ENK *et al.*, 2008; ADRIKO *et al.*, 2014) Isto acontece porque a variação de ovos nas fezes ocorre com mais frequência em amostras avaliadas em dias diferentes do que entre lâminas confeccionadas de uma mesma amostra, mostrando que o exame de fezes ideal para se estimar a prevalência é o exame seriado de fezes (UTZINGER *et al.*, 2001).

O alto índice de prevalência encontrado nessa comunidade pode ser explicado pelo padrão de contato da comunidade com águas naturais (92,74% da população relata contato), associados ao baixíssimo acesso ao abastecimento de água potável (9,50%) e ao esgotamento sanitário (6,70%). Essas características ambientais são semelhantes na maior parte das áreas hiperendêmicas, onde as precárias condições de saneamento básico contribuem de forma determinante na manutenção da transmissão (SAUCHA *et al.*, 2015).

O índice de positividade nessa área estudada é preocupante, pois concentra-se principalmente em crianças entre 10 e 14 anos, e em jovens de faixas etárias economicamente ativas, o que significa persistência na transmissão da doença. Implicando em maior risco para o desenvolvimento de formas graves, demonstrando à ineficácia do programa de controle da esquistossomose. A iniquidade em saúde, gera aumento do índice de APVP (anos de vida perdidos por incapacidade), que impactam diretamente sobre as condições de vida da população, perpetuando o ciclo de pobreza na qual estão inseridas (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2013).

A intensidade máxima de infecção pelo POC-CCA ocorreu entre as faixas etárias de 15 a 19 anos. Dados que se assemelham ao estudo realizado por Colley *et al.* (2014), onde mostra que a maior prevalência e intensidades de infecção ocorrem em jovens e adolescentes, e que com o passar dos anos, vai ocorrendo uma diminuição na intensidade e na prevalência da infecção. Em regiões endêmicas, as infecções em crianças geralmente ocorrem aos 2 anos de idade, a intensidade da infecção vai aumentando durante os próximos 10 anos de vida, acredita-se que isso ocorra devido a exposição repetida as águas com a presença de cercarias infectantes (COLLEY *et al.*, 2014).

Alguns pesquisadores vêm analisando o desempenho do POC-CCA na intenção de substituir a técnica de Kato-Katz (ADRIKO *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2017). Nesse estudo a prevalência da esquistossomose observada na localidade de Siebra, aumentou significativamente de acordo com a abordagem de interpretação do resultado “traço” no POC-CCA. Do total de 158 amostras de urina analisadas, a prevalência passou de 45,57%, considerando o traço negativo, para 67,72% quando considerado o POC-CCA (t+). Porém o resultado de POC-CCA (t-) foi muito próximo ao detectado pelo método de Kato-Katz. Dados semelhantes aos encontrados por estudo realizado em Uganda na África, onde foram avaliadas três áreas de diferentes endemicidade, e as prevalências se mostraram superiores quando o traço foi considerado positivo (ADRIKO *et al.*, 2014).

Mesmo o POC-CCA (t-) apresentando percentual de positividade próximo ao encontrado pelo Kato-Katz, contudo, considerando o traço como negativo houve uma maior discordância entre os resultados de um mesmo indivíduo, resultando em uma concordância moderada entre esses métodos. Tanto entre os indivíduos negativos no POC-CCA (20,93%), quanto nos indivíduos traço (25,92%), havia

alguns com presença de ovos nas fezes, sendo importante ressaltar que esses indivíduos possuíam baixíssima carga parasitária (3,9 - 48 OPG). Estudo de Oliveira *et al.*, (2018), realizado em área endêmica no norte de Minas Gerais, Brasil, também aponta uma maior falha diagnóstica do teste POC-CCA em indivíduos com baixíssima carga parasitária. Nossos resultados mostraram ainda que alguns casos positivos no POC-CCA, não apresentavam ovos na técnica de Kato-Katz, fato já esperado, visto que o teste de CCA é uma ferramenta bem mais sensível que a microscopia (ASHTON *et al.*, 2011; COLLEY *et al.*, 2013; SOUSA-FIGUEREDO *et al.*, 2013).

Quando considerado o traço como positivo, possivelmente a prevalência foi superestimada, pois houve aumento da sensibilidade, redução da especificidade e do VPP. Esses dados seguiram a mesma tendência encontrada no estudo realizado em comunidades as margens do Lago Victoria, na África (STANDLEY *et al.*, 2010) e em outro estudo realizado em Januária, Norte de Minas Gerais no Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Esses resultados mostram que, mesmo tratando-se de regiões com características diferentes em relação as infecções, o POC-CCA apresenta melhores resultados quando o traço é considerado negativo, resultados semelhantes aos encontrados no Ceará, onde mesmo em área de baixa, a concordância entre as técnicas melhoram considerando os resultados traço como negativo (SILVA FILHO *et al.*, 2017).

Um trabalho realizado no Quênia mostrou que a sensibilidade do POC-CCA utilizando o Kato-Katz como padrão de referência, foi de 94,2% e a especificidade de 59,4%, e em Uganda a sensibilidade foi de 91,7% com especificidade de 75,0% (SHANE *et al.*, 2011; LAMBERTON *et al.*, 2014). O POC-CCA (t+) apesar de ter apresentado maior sensibilidade, a especificidade foi baixa, não sendo capaz de

detectar todas as amostras com resultado positivo no Kato-Katz. Estudos vêm mostrando que o teste pode produzir resultados falso-negativos e falso-positivos (COLLEY *et al.*, 2013; OKOYO *et al.*, 2018). Em Maruim observamos uma discordância em 9 indivíduos com resultados falsos negativos, no POC-CCA (t+), e 16 quando considerado o POC-CCA (t-).

Quando calculamos o índice Kappa, considerando o POC-CCA (t+), o percentual de concordância foi classificado como fraca ($\kappa=0,37$). Nossos dados corroboram com um estudo realizado na Costa do Marfim, onde mostrou que 14% dos indivíduos que positivaram no POC-CCA, não apresentaram ovos na técnica de Kato-Katz, enquanto em outro estudo realizado em Uganda essa discordância atingiu 54% (HAGGAG *et al.*, 2019). Esses resultados se justificam devido a sensibilidade do POC-CCA ser mais alta que a do Kato-Katz, nesse caso a inclinação da relação conseqüentemente é pequena. Porém, quando considerado traço como negativo, o índice de concordância passa torna-se moderada ($k=0,57$).

É definido de acordo com o manual de Procedimento Operacional Padrão do POC-CCA que o resultado é considerado positivo a partir da classificação G4 (CASACUBERTA-PARTAL *et al.*, 2019). No entanto nossos dados mostram que a concordância dos indivíduos classificados como G4, que não apresentaram ovos nas fezes, foi semelhante aos resultados classificados como “traço”. Nesse caso questionamos se esse resultado deveria realmente ser considerado positivo, visto que ao considerar G4 como traço, a especificidade do teste foi para 93% e a concordância para 81%, considerado boa de acordo com o índice Kappa (0,63). Na curva ROC considerando-o como traço a AUC foi de 0,813 (Figura 1), mostrando que interpretando G4 como traço, a concordância aproxima-se bem mais dos obtidos por meio do Kato-Katz. Existem estudos que afirmam que todos os

resultados classificados como “traço” no POC-CCA devem ser sempre considerados positivos (VAN DAM *et al.*, 2004; ADRIKO *et al.*, 2014). No entanto é importante ressaltar que esses estudos são realizados na África, que tem uma problemática da esquistossomose bem diferente da realidade do Brasil, e apresentam altíssimas prevalências e cargas parasitárias também bastante elevadas comparadas as nossas áreas de alta endemicidade.

Dos 27 indivíduos com resultado “traço”, 25,95% apresentaram outros parasitos na técnica de Kato-Katz. Sendo que 29,63% apresentaram infecção por *Trichuris Trichiura*, e apenas 3,70% apresentaram *Ancilostomideos*. Dentre os 11 indivíduos classificados como positivos pelo POC-CCA (t-), sem a presença ovos de *S. mansoni* nas fezes, 03 apresentaram infecção por *Trichuris Trichiura* e 03 por *Ancilostomideos*. Alguns estudos relataram uma possível reatividade cruzada entre a infecção por *S. mansoni* e outros helmintos intestinais que poderiam levar a um resultado POC-CCA falso positivo (BERGWERFFS *et al.*, 1994; COELHO *et al.*, 2016).

Nossos resultados não apresentaram nenhuma correlação de coinfeção entre helmintos. Mesmo com 27 indivíduos apresentado intensidade 3+ no POC-CCA, e destes, 14 apresentaram infecções também por *Trichuris Trichiura*, não se pode afirmar que a intensidade da reação elevada esteja relacionada à presença de outros helmintos, já que todos também possuíam um alto OPG. Dados que corroboram com os de Oliveira *et al.* (2018) em um estudo realizado em uma área de moderada intensidade em Minas Gerais, onde foi observado a presença de ovos de outros helmintos, no entanto não mostrou nenhuma correlação com a positividade do POC-CCA (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Na tentativa de esclarecer o real significado dos resultados traço, foi realizado uma nova avaliação utilizando o POC-

CCA-FLT. Diferente de outros estudos que realizaram essa técnica em indivíduos com resultado “traço” e ovo negativo, ou realizaram a liofilização das amostras (GRENFELL *et al.*, 2018; COELHO *et al.*, 2016) aqui analisamos os resultados “traço” e negativo que apresentaram ovos positivos para *S. mansoni*. Dos 8 negativos no POC-CCA, 6 tornaram-se positivos, sendo 4 classificados como 1+ e 3 como 2+, positivaram mas com baixa intensidade de reação. Dos 9 resultados “traço”, todos positivaram, sendo que 5 passaram a 1+, 3 para 2+ e 1 para 3+. O indivíduo que apresentou alta intensidade na reação após a filtração tinha 3,9 de OPG, enquanto outro que permaneceu negativo apresentou OPG de 19,2. Em um estudo realizado em duas cidades no sudeste do Brasil, onde foi realizado uma comparação entre testes parasitológicos com o POC-CCA e o POC-CCA FLT, mostrou que o POC-CCA FLT teve resultados superiores no diagnóstico da esquistossomose, foi definido ainda que os “traços” obtidos pelo POC-CCA FLT, são classificados como negativos, não tendo a necessidade de tratamento (GRENFELL *et al.*, 2018). No entanto em nosso estudo, 2 indivíduos que apresentaram ovos no Kato-Katz e G1 no POC-CCA convencional, continuaram negativos com o POC-CCA FLT, mesmo após a amostra ser 10 vezes concentrada. Isso mostra que o teste mesmo com a concentração de antígenos, continua apresentando resultados falso-negativos. Aqui claramente não houve relação entre carga parasitária e intensidade de reação imunocromatográfica, podendo se justificar pelo N que foi pequeno com apenas 17 indivíduos.

Os resultados obtidos com a realização da técnica de POC-CCA FLT mostraram-se superiores em relação ao POC-CCA tradicional. A especificidade se manteve a mesma em ambos, no entanto a acurácia aumento de 75,75% (POC-CCA tradicional) para 90,55% (POC-CCA FLT). Resultados semelhantes ao

encontrado em um estudo realizado em duas vilas de Minas Gerais, onde em um a acurácia foi de 36% para 96%, e na outra foi de 51% para 86% (GRENFELL *et al.*, 2018).

Ao avaliar a intensidade da reação do POC-CCA com o OPG, a fim de verificar concordância em ambas, verificamos que o POC-CCA perdeu muita sensibilidade em participantes com baixa carga parasitária, visto que de 34 participantes que apresentaram baixo OPG, o POC-CCA só detectou 18 (52,94%) deles, e a correlação destes com a classificação 1+, ocorreu somente em 8 indivíduos. Quando analisamos os resultados de carga moderada, o POC-CCA conseguiu identificar 10 (55,55%) dos 12 participantes com OPG moderado, no entanto somente 2 destes estavam na classificação 2+. Nos participantes com alta carga o POC-CCA conseguiu detectar os 27 participantes com $OPG \geq 400$, no entanto somente 15 (55,55%) apresentaram intensidade 3+ no POC-CCA, 5 (18,52%) apresentaram baixa carga e 25,95% apresentavam carga parasitária moderada. A concordância entre os resultados definida pelo índice Kappa foi definida como fraca, mostrando que não existe correlação entre intensidade de reação e taxa de OPG, provavelmente devido a grande divergência nos indivíduos com baixa carga parasitária. Analisando esses resultados, incluindo os resultados de traço, na semiquantificação 1+, observamos que o número de participantes aumentou, no entanto a concordância entre os resultados continuou com a definição fraca pelo índice Kappa.

Quando inserimos os dados do ELISA nessa estratificação da carga parasitária em comparação aos resultados do POC-CCA verificamos que havia 100% de coincidência entre os indivíduos considerados positivos nas três técnicas utilizadas, quando os indivíduos eram de alta e moderada carga parasitária. Porém,

na baixa carga parasitária houve discordância entre os diferentes métodos utilizados.

O estudo publicado recentemente por Casacuberta-Partal *et al.* (2019), que também comparou a intensidade da reação imunocromatográfica com o OPG, apresentou uma elevada concordância entre ambos, quando o traço foi considerado positivo. Importante ressaltar que esses dados eram de um trabalho anterior, realizado em Uganda na África, que possui um perfil de infecção bem diferente da realidade trabalhada em Sergipe. No entanto outros estudos mostram que mesmo o teste POC-CCA apresentando uma boa sensibilidade e especificidade em algumas áreas, têm pouca concordância com resultados obtidos por meio da técnica de Kato-Katz (ADRIKO *et al.*, 2014; BEZERRA *et al.*, 2018).

Isso mostra que existe uma relação entre as prevalências de Kato-Katz e POC-CCA, no entanto a intenção de utilizar a escala de semiquantificação vinculada a uma quantificação da carga parasitária não é possível, quando se trata de indivíduos com baixa carga parasitaria, pois estes apresentam muitas discordâncias entre seus resultados. Nossos dados corroboram com os resultados de um estudo realizado por KITTUR *et al.*, (2016) que mostrou que existe uma relação positiva entre a prevalência de Kato-Katz e POC-CCA, quando a prevalência do Kato-Katz aparece acima de 50%. Porém, quando a prevalência de Kato-Katz é menor, a estimativa de prevalência pelo POC-CCA muitas vezes é superestimada (KITTUR *et al.*, 2016).

Os dados do ELISA também demonstram essa problemática, pois dos 62 indivíduos com ovos de *S. mansoni*, 90,32% apresentou concordância com o Kato-Katz. Dos 84 que positivaram no POC-CCA (t+), a concordância foi de 67,86% de

reatividade com o ELISA, enquanto com POC-CCA (t-) a concordância foi de 21,42% com o ELISA.

7 CONCLUSÃO

Nossos dados sugerem que o POC-CCA é uma importante ferramenta de triagem, devido sua praticidade e aplicabilidade, no entanto o POC-CCA (t-), apresenta percentual de positividade mais próximo ao encontrado pelo Kato-Katz, e uma melhor concordância entre os testes, levando a uma maior precisão diagnóstica, no entanto continuam apresentando indivíduos falsos negativos mesmo em área de alta endemicidade.

Ao avaliar a relação da intensidade da reação do POC-CCA com a carga parasitária em OPG, foi observado uma grande discordância de resultados visto que a categoria G10 foi a única em que a alta reatividade (3+) na reação de detecção do CCA coincidiu com alta carga parasitária, mostrando que essa correlação não é viável.

Concluimos também que o POC-CCA-FLT melhora a precisão e sensibilidade em relação ao POC-CCA convencional, contudo o acréscimo de uma etapa na execução da técnica faz com que o teste deixe de ser "Point-of-Care", além de aumentar os custos do exame.

REFERÊNCIAS

ADRIKO, M.; STANDLEY, C. J.; TINKITINA, B.; TUKAHEBWA, E. M.; FENWICK, A.; FLEMING, F. M.; SOUSA-FIGUEIREDO, J. C.; STOTHARD, J. R.; KABATEREINE, N. B. Evaluation of circulating cathodic antigen (CCA) urine-cassette assay as a survey tool for *Schistosoma mansoni* in different transmission settings within Bugiri District, Uganda. **Acta Tropica**, v. 136, p. 50-57, 2014.

ASHTON, R. A.; STEWART, B. T.; PETTY, N.; LADO, M.; FINN, T.; BROOKER, S.; & KOLACZINSKI, J. H. Accuracy of circulating cathodic antigen tests for rapid mapping of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infections in Southern Sudan. **Tropical medicine & international health**, v. 16, n.9, p. 1099-1103, 2011.

BÄRENBOLD, O.; GARBA, A.; COLLEY, D. G.; FLEMING, F. M.; HAGGAG, A. A.; RAMZY, R. M. R.; ASSARÉ, R. K.; TUKAHEBWA, E. M.; MBONIGABA, J. B.; BUCUMI, V.; KEBEDE, B.; YIBI, M. S.; MEITÉ, A.; COULIBALY, J. T.; N'GORAN, E. K.; TCHUENTÉ, L. T.; MWINZI, P.; UTZINGER, J.; VOUNATSOU, P. Translating preventive chemotherapy prevalence thresholds for *Schistosoma mansoni* from the Kato-Katz technique into the point-of-care circulating cathodic antigen diagnostic test. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 12, e0006941, 2018.

BERGWERFF A. A.; VAN DAM, G. J.; ROTMANS, J. P.; DEELDER, A. M.; KAMERLING, J. P.; Vliegenthart, J. F. The immunologically reactive part of immunopurified circulating anodic antigen from *Schistosoma mansoni* is a threonine-linked polysaccharide consisting of (→ 6)-(beta-D-GlcpA-(1 → 3))-beta-D-GalpNAc-(1 → repeating units. **The Journal of biological chemistry**, v.269, n. 50, 31510–7, 1994.

BEZERRA, F. S. M.; LEAL, J. K. F.; SOUSA, M. S.; PINHEIRO, M. C. C.; RAMOS JR, A. N.; SILVA-MORAES, V.; & KATZ, N. Evaluating a point-of-care circulating cathodic antigen test (POC-CCA) to detect *Schistosoma mansoni* infections in a low endemic area in north-eastern Brazil. **Acta Tropica**, v. 182, p. 264-270, 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância da Esquistossomose Mansoní: Diretrizes Técnicas**. Brasília: MS: SVS, 2014b. 144 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf>. Acesso em: 20 de out., 2018.

CARDIM, L. L.; FERRAUDO, A. S.; PACHECO, S. T. A.; REIS, R. B.; SILVA, M. M. N.; CARNEIRO, D. D. M. T.; & BAVIA, M. E. Análises espaciais na identificação das áreas de risco para a esquistossomose mansônica no Município de Lauro de Freitas, Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 5, p. 899-908, 2011.

CARNEIRO, TEILIANE RODRIGUES *et al.* A conventional polymerase chain reaction-based method for the diagnosis of human schistosomiasis in stool samples from individuals in a low-endemicity area. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 8, p. 1037-1044, 2013.

CARNEIRO, TEILIANE RODRIGUES *et al.* Increased detection of schistosomiasis with Kato-Katz and SWAP-IgG-ELISA in a Northeastern Brazil low-intensity transmission area. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 4, p. 510-513, 2012.

CARVALHO, G. B.; SILVA-PEREIRA, R.A.; PACÍFICO, L.G.; FONSECA, C. T. Identification of *Schistosoma mansoni* candidate antigens for diagnosis of schistosomiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.106, n.7, p.837-843, 2011.

CASACUBERTA-PARTAL, M.; HOEKSTRA, P. T.; KORNELIS, D.; VAN LIESHOUT, L.; & VAN DAM, G. J. An innovative and user-friendly scoring system for standardised quantitative interpretation of the urine-based point-of-care strip test (POC-CCA) for the diagnosis of intestinal schistosomiasis: a proof-of-concept study. **Acta Tropica**, v. 199, 105150. 2019.

CAVALCANTI, M. G.; SILVA, L. F.; PERALTA, R.H.; BARRETO, M. G.; PERALTA, J. M. Schistosomiasis in areas of low endemicity: a new era in diagnosis. **Trends in Parasitology**, v. 29, n. 2, 75-82, 2013.

CHAND, M. A.; CHIODINI, P. L.; DOENHOFF, M. J. Development of a new assay for the diagnosis of schistosomiasis, using cercarial antigens. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 4, p. 255-258, 2010.

CHIEFFI, P. P.; KANAMURA, H. Y. Diagnóstico laboratorial da esquistossomose mansônica. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, v. 30, p. 77-97, 1978.

COELHO, P. M. Z.; SIQUEIRA, L. M. V.; GRENFELL, R. F. Q.; ALMEIDA, N. B. F.; KATZ, N.; ALMEIDA, Á.; CARNEIRO, N.; & OLIVEIRA, E. Improvement of POC-CCA interpretation by using lyophilization of urine from patients with *Schistosoma mansoni* low worm burden: towards an elimination of doubts about the concept of trace. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 6, e0004778, 2016.

COLLEY, D. G.; BINDER, S.; CAMPBELL, C.; KING, C. H.; TCHUEM TCHUENTÉ, L. A.; N'GORAN, E. K.; ERKO, B.; KARANJA, D.M.S.; KABATEREINE, N. B.; VAN LIESHOUT, L.; RATHBUN, S. A five-country evaluation of a point-of-care circulating cathodic antigen urine assay for the prevalence of *Schistosoma mansoni*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 3, p. 426-432, 2013.

COLLEY, D. G.; BUSTINDUY, A. L.; SECOR, W. E.; & KING, C. H. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 383, Issue 9936, p. 2253-2264, 2014.

COSTA, C. D. S.; ROCHA, A. M. D.; SILVA, G. S. D.; JESUS, R. P. F. S. D.; & ALBUQUERQUE, A. C. D. Programa de Controle da Esquistossomose: avaliação da implantação em três municípios da Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. **Saúde em Debate**, v. 41, n. spe, p. 229-241, 2017.

COULIBALY, J. T.; N'GBESSO, Y. K.; KNOPP, S.; N'GUESSAN, N. A.; SILUÉ, K. D.; VAN DAM, G. J.; ELIÉZER K.; N'GORAN, E. K.; UTZINGER, J. Accuracy of urine circulating cathodic antigen test for the diagnosis of *Schistosoma mansoni* in preschool-aged children before and after treatment. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, e2109, 2013.

COURA, J. R.; AMARAL, R. S. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, Suppl. 1, p. 13-19, 2004.

DAWSON, E.M.; SOUSA-FIGUEIREDO, J.C.; KABATEREINE, N.B.; DOENHOFF, M.J.; STOTHARD, J.R. Intestinal schistosomiasis in preschool-aged children of Lake Albert, Uganda: diagnostic accuracy of a rapid test for detection of anti-schistosome antibodies. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 107, n. 10, p. 639–647, 2013.

DEELDER, A. M.; MILLER, R. L.; JONGE, N. D.; & KRIJGER, F. W. Detection of schistosome antigen in mummies. **Lancet**, v. 335, Issue 8691, p.724-725, 1990.

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (DATASUS). Informações de Saúde – TABNET: Epidemiológicas e morbidade. **Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE)**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=30314472&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/pce/cnv/pce>>. Acesso em: 20 Set. 2019.

ENK, M. J.; LIMA, A. C. L.; DRUMMOND, S. C.; SCHALL, V. T.; & COELHO, P. M. Z. The effect of the number of stool samples on the observed prevalence and the infection intensity with *Schistosoma mansoni* among a population in an area of low transmission. **Acta Tropica**, v. 108, n. 2-3, p. 222-228, 2008.

FERREIRA, F. T.; FIDELIS, T. A.; PEREIRA, T. A.; OTONI, A.; QUEIROZ, L. C.; AMÂNCIO, F. F.; ANTUNES, C. M.; LAMBERTUCCI, J. R. Sensitivity and specificity of the circulating cathodic antigen rapid urine test in the diagnosis of schistosomiasis mansoni infection and evaluation of morbidity in a low-endemic area in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 3, p. 358–364, 2017.

GENTILE, R.; GONÇALVES, M. M. L.; DA COSTA NETO, S. F.; DA COSTA, M. M.; PERALTA, R. H. S.; & PERALTA, J. M. Evaluation of immunological, parasitological and molecular methods for the diagnosis of *Schistosoma mansoni* infection before and after chemotherapy treatment with praziquantel in experimentally infected *Nectomys squamipes*. **Veterinary parasitology**, v. 180, p. 243-249, 2011.

GOMES, L. I.; ENK, M. J.; & RABELLO, A. Diagnosing schistosomiasis: where are we?. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 1, p. 3-11, 2014.

GRAY, D. J.; ROSS, A. G.; LI, Y. S.; & MCMANUS, D. P. Diagnosis and management of schistosomiasis. **British Medical Journal**, v. 342, d2651, 2011.

GRENFELL, R. F. Q.; MARTINS, W.; DRUMMOND, S. C.; ANTUNES, C. M. D. F.; VOIETA, I.; OTONI, A.; OLIVEIRA, A. A.; SILVA-MORAES, V.; OLIVEIRA, E. R.; OLIVEIRA, E.; LAMBERTUCCI, J. R.; FONSECA, C. T.; & COELHO, P. M. Z. Acute schistosomiasis diagnosis: a new tool for the diagnosis of schistosomiasis in a group of travelers recently infected in a new focus of *Schistosoma mansoni*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.46, n. 2, p. 208-213, 2013.

HAGGAG, A. A.; RABIEE, A.; ABD ELAZIZ, K. M.; CAMPBELL JR, C. H.; COLLEY, D. G.; & RAMZY, R. M. Thirty-Day Daily Comparisons of Kato–Katz and CCA Assays of 45 Egyptian Children in Areas with Very Low Prevalence of *Schistosoma mansoni*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 3, p. 578-583, 2019.

IBIRONKE, O.; KOUKOUNARI, A.; ASAOLU, S.; MOUSTAKI, I.; & SHIFF, C. Validation of a new test for *Schistosoma haematobium* based on detection of Dra1 DNA fragments in urine: evaluation through latent class analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 1, e1464, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Área Territorial Oficial 2018**. Rio de Janeiro: IBGE, 2019. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/geociencias-novoportal/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html?=&t=o-que-e>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010**. Educação e deslocamento. Resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE, 2012. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/educacao_e_deslocamento/>. Acesso em: 3 jan. 2019.

KATO K.; MIURA M. Comparative examinations. **Japanese Journal of Parasitology**, v.3, n. 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**, v. 14, n. 6, p. 397-400, 1972.

KATZ, N. Brazilian contributions to epidemiological aspects of schistosomiasis mansoni. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 87, p. 1-9, 1992.

KATZ, N.; ALMEIDA, K. Esquistossomose, xistosa, Barriga d'água. **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 1, p. 38-41, 2003.

KATZ, N. **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helmintoses**. Belo Horizonte: CPqRR, FIOCRUZ, 2018.

KINKEL, L. L.; SCHLATTER, D. C.; XIAO, K.; & BAINES, A. D. Sympatric inhibition and niche differentiation suggest alternative coevolutionary trajectories among

Streptomyces. **The International Society for Microbial Ecology Journal**, v. 8, n. 2, p. 249–256, 2014.

KITTUR, N.; CASTLEMAN, J. D.; CAMPBELL JR, C. H.; KING, C. H.; & COLLEY, D. G. Comparison of *Schistosoma mansoni* prevalence and intensity of infection, as determined by the circulating cathodic antigen urine assay or by the Kato-Katz fecal assay: a systematic review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 3, p. 605-610, 2016.

KJETLAND, E. F.; Ten HOVE, R. J.; GOMO, E.; MIDZI, N.; GWANZURA, L.; MASON, P.; FRIIS, H.; VERWEIJ, J. J.; GUNDERSEN, S. G.; NDHLOVU, P. D.; MDULUZA, T.; VAN LIESHOUT, L. Schistosomiasis PCR in vaginal lavage as an indicator of genital *Schistosoma haematobium* infection in rural Zimbabwean women. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 6, p. 1050-1055, 2009.

LAMBERTON, P. H. L.; KABATEREINE, N. B.; OGUTTU, D. W.; FENWICK, A.; WEBSTER, J. P. Sensitivity and specificity of multiple Kato-Katz thick smears and a circulating cathodic antigen test for *Schistosoma mansoni* diagnosis pre-and post-repeated-praziquantel treatment. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, p. e3139, 2014.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. **Biometrics**, v. 33, n. 2, p. 363-374, 1977.

LAWRENCE, J. D. The ingestion of red blood cells by *Schistosoma mansoni*. **The Journal of Parasitology**, v. 59, n. 1, p. 60-63, 1973.

MORGAN, J. A. T.; DEJONG, R. J.; SNYDER, S. D.; MKOJI, G. M.; & LOKER, E. S. *Schistosoma mansoni* and *Biomphalaria*: past history and future trends. **Parasitology**, v. 123, n. 7, p. 211-228, 2001.

MOTT, K. E.; DIXON, H. Collaborative study on antigens for immunodiagnosis of schistosomiasis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 60, n. 5, p. 729, 1982.

NASCIMENTO, G. L.; & DE OLIVEIRA, M. R. F. Severe forms of schistosomiasis mansoni: epidemiologic and economic impact in Brazil, 2010. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 1, p. 29-36, 2013.

OBENG, B. B.; ARYEETAY, Y. A.; DE DOOD, C. J.; AMOAH, A. S.; LARBI, I. A.; DEELDER, A. M.; YAZDANBAKHS, M.; HARTGERS, F. C.; BOAKYE, D.A.; VERWEIJ, J. J.; VAN DAM, G. J.; VAN LIESHOUT L. Application of a circulating-cathodic-antigen (CCA) strip test and real-time PCR, in comparison with microscopy, for the detection of *Schistosoma haematobium* in urine samples from Ghana. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 102, n. 7, p. 625-633, 2008.

OKOYO, C.; SIMIYU, E.; NJENGA, S. M.; & MWANDAWIRO, C. Comparing the performance of circulating cathodic antigen and Kato-Katz techniques in evaluating

Schistosoma mansoni infection in areas with low prevalence in selected counties of Kenya: a cross-sectional study. **BioMed Central Public Health**, v.18, n. 1, p. 478, 2018.

OLIVEIRA, Á. A.; BARBOSA, F. S.; GIL, F.; GOMES, M. A.; GRAEFF-TEIXEIRA, C.; ENK, M. J.; COELHO, P. M. Z.; CARNEIRO, M.; NEGRÃO-CORRÊA, D. A.; GEIGER, S. M. Evaluation of diagnostic methods for the detection of intestinal schistosomiasis in endemic areas with low parasite loads: Saline gradient, Helmintex, Kato-Katz and rapid urine test. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 2, e0006232, 2018.

PELLON AB, TEIXEIRA I. **Distribuição da esquistossomose mansônica no Brasil**. Ministério da Educação e Saúde, Departamento Nacional de Saúde, Divisão de Organização Sanitária. In: Oitavo Congresso Brasileiro de Higiene. Rio de Janeiro, 1950.

QUEIROZ, R. F. G. **Desenvolvimento e padronização de novas metodologias aplicadas ao diagnóstico e monitoração de cura da esquistossomose mansoni na fase inicial (aguda) e crônica**. 2012. 166 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Centro de Pesquisa René Rachou, Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2012.

RABELLO, A.; PONTES, L. A.; ENK, M. J.; MONTENEGRO, S. M. L.; & MORAIS, C. N. L. Diagnóstico parasitológico, imunológico e molecular da esquistossomose mansoni. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, PMZ; LENZI, H. L. **Schistosoma mansoni & esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008. p. 897-925.

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

SANTOS, A. D.; LIMA, A. C. R.; SANTOS, M. B.; ALVES, J. A. B.; GÓES, M. A. O.; NUNES, M. A. P., SÁ, S. L. C. S.; & ARAÚJO, K. C. G. M. Spatial analysis for the identification of risk areas for schistosomiasis mansoni in the State of Sergipe, Brazil, 2005-2014. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 608-615, 2016.

SAUCHA, C. V. V.; SILVA, J. A. M. D.; & AMORIM, L. B. Condições de saneamento básico em áreas hiperendêmicas para esquistossomose no estado de Pernambuco em 2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 497-506, 2015.

SAVIOLI, L.; RENGANATHAN, E.; MONTRESOR, A.; DAVIS, A.; & BEHBEHANI, K. Control of schistosomiasis—a global picture. **Parasitology Today**, v. 13, n. 11, p. 444-448, 1997.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE DE SERGIPE. **Esquistossomose: Sergipe possui 51 municípios considerados endêmicos** (2017). Disponível em <<https://www.saude.se.gov.br/?p=15223>>. Acesso em: 10 de jul. 2019.

SHANE, H. L.; VERANI, J. R.; ABUDHO, B.; MONTGOMERY, S. P.; BLACKSTOCK, A. J.; MWINZI, P. N.; BUTLER, S. E.; KARANJA, D. M.; & SECOR, W. E. Evaluation of urine CCA assays for detection of *Schistosoma mansoni* infection in Western Kenya. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.5, n. 1, e951, 2011.

SILVA FILHO, J. D. D.; PINHEIRO, M. C. C.; SOUSA, M. S.; GOMES, V. D. S.; CASTRO, I. M. N. D.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; & BEZERRA, F. S. D. M. Detection of schistosomiasis in an area directly affected by the São Francisco River large-scale water transposition project in the Northeast of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 658-665, 2017.

SILVA, M. M. B. L. Áreas vulneráveis e fatores de risco a ocorrência da esquistossomose em Sergipe. 2018.

SIQUEIRA, L. M. V.; COUTO, F. F. B.; TABOADA, D.; OLIVEIRA, Á. A. D.; CARNEIRO, N. F. D. F.; OLIVEIRA, E.; COELHO, P. M. Z; KATZ, N. Performance of POC-CCA® in diagnosis of schistosomiasis mansoni in individuals with low parasite burden. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.49, n. 3, p. 341-347, 2016.

SKELLY, P. J.; DA'DARA, A. A.; LI, X. H.; CASTRO-BORGES, W.; & WILSON, R. A. Schistosome feeding and regurgitation. **PLoS pathogens**, v. 10, n. 8, e1004246, 2014.

SMITHERS, S. R.; DOENHOFF, M. J. Schistosomiasis. In: Cohen S, Warren KS (eds) **Immunology of Parasitic Infections**, 2nd edition, Blackwell, Oxford, p. 527-607, 1982.

SOUSA, M. S.; VAN DAM, G. J.; PINHEIRO, M. C. C.; DE DOOD, C. J.; PERALTA, J. M.; PERALTA, R. H. S.; DAHER, E. F.; CORSTJENS, P. L. A. M.; & BEZERRA, F. S. M. Performance of an Ultra-Sensitive Assay Targeting the Circulating Anodic Antigen (CAA) for Detection of *Schistosoma mansoni* Infection in a Low Endemic Area in Brazil. **Frontiers in immunology**, v. 10, Article 682, 2019.

SOUSA-FIGUEIREDO, J. C.; BETSON, M.; KABATEREINE, N. B.; & STOTHARD, J. R. The urine circulating cathodic antigen (CCA) dipstick: a valid substitute for microscopy for mapping and point-of-care diagnosis of intestinal schistosomiasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, e2008, 2013.

STANDLEY, C. J.; LWAMBO, N. J. S.; LANGE, C. N.; KARIUKI, H. C.; ADRIKO, M.; & STOTHARD, J. R. Performance of circulating cathodic antigen (CCA) urine-dipsticks for rapid detection of intestinal schistosomiasis in schoolchildren from shoreline communities of Lake Victoria. **Parasites & vectors**, v. 3, n. 1, Article 7, 2010.

TOOR, J.; ALSALLAQ, R.; TRUSCOTT, J. E.; TURNER, H. C.; WERKMAN, M.; GURARIE, D.; & ANDERSON, R. M. 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, Issue suppl. 4, p. S245-S252, 2018.

UTZINGER, J.; BECKER, S. L.; VAN LIESHOUT, L.; VAN DAM, G. J.; & KNOPP, S. New diagnostic tools in schistosomiasis. **Clinical microbiology and infection**, v. 21, n. 6, p. 529-542, 2015.

UTZINGER, J.; N'GORAN, E. K.; CAFFREY, C. R.; & KEISER, J. From innovation to application: social–ecological context, diagnostics, drugs and integrated control of schistosomiasis. **Acta Tropica**, v. 120, Suppl. 1, p. S121-137, 2011.

UTZINGER, J.; BOOTH, M.; N'GORAN, E. K.; MÜLLER, I.; TANNER, M.; & LENGELER, C. Relative contribution of day-to-day and intra-specimen variation in faecal egg counts of *Schistosoma mansoni* before and after treatment with praziquantel. **Parasitology**, v. 122, n. 5, p. 537-544, 2001.

VAN DAM, G. J.; WICHERS, J. H.; FERREIRA, T. F.; GHATI, D.; VAN AMERONGEN, A.; & DEELDER, A. M. Diagnosis of schistosomiasis by reagent strip test for detection of circulating cathodic antigen. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 12, p. 5458-5461, 2004.

VAN DAM, G. J. **Circulating gut-associated antigens of *Schistosoma mansoni*: biological, immunological, and molecular aspects**. 1995. 257 f. Thesis (Doctoral in Parasitology) – Medical Faculty of the Leiden University, Leiden, 1995.

VAN LIESHOUT, L. **Detection of the circulating antigens CAA and CCA in human *Schistosoma* infections: immunodiagnostic and epidemiological applications**. 1996. 177 f. (Doctoral in Parasitology) - Leiden University Medical Center, Faculty of Medicine, Leiden University, 1996.

WEERAKOON, K. G.; GOBERT, G. N.; CAI, P.; & MCMANUS, D. P. Advances in the diagnosis of human schistosomiasis. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n.4, p. 939-967, 2015.

WICHMANN, D.; PANNING, M.; QUACK, T.; KRAMME, S.; BURCHARD, G. D.; GREVELDING, C.; & DROSTEN, C. Diagnosing schistosomiasis by detection of cell-free parasite DNA in human plasma. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 4, e422, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Schistosomiasis**. Key Facts. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/schistosomiasis>>. Acesso em: 17 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Schistosomiasis**. Fact sheet 115. Geneva: WHO. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Assessing the efficacy of anthelmintic drugs against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases**. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79019>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

ZAR, J. H. **Biostatistical Analysis**. 4th ed. Prentice Hall, UpperSaddle River, New Jersey, Cap. 12, p. 231-272, 1999.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) – RESOLUÇÃO 466/12

Você está sendo convidado por Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra, como participante da pesquisa intitulada “**ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO**”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Farei exames de fezes, de urina e de sangue visando identificar a presença do *Schistosoma mansoni* agente causador da Esquistossomose (doença transmitida por algumas espécies de caramujo), entre a população do estudo. Os exames de fezes e urina serão realizados em amostras coletadas em frascos que distribuirei aos participantes, logo após a coleta os frascos com as amostras devem ser embalados e guardados na geladeira, até o momento da entrega, que será feito em até 24 horas. Durante a coleta de fezes mesmo a amostra sendo sua, há um pequeno risco de contaminação caso ocorra à presença de parasitas nas fezes, assim no momento da coleta você deve evitar o contato direto com as fezes. As amostras serão preparadas e examinadas no Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Ceará. 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. O exame de sangue será feito através da coleta de sangue por punção capilar em um papel de filtro, a ser realizada em sua residência. O material será levado a um posto de saúde pré-estabelecido, onde passará por um processo de diluição para que o sangue fixado seja retirado do papel de filtro sendo, então, submetido ao teste sorológico. Para a realização da coleta de sangue é necessário dar uma pequena picada com uma lanceta descartável na ponta do dedo, usando uma para cada pessoa. Isto causa um pouquinho de dor que passará logo e poderá ou não causar uma mancha roxa no local da picada, a depender de cada participante. Também será aplicado um questionário contendo algumas perguntas que leva cerca de 10 minutos para ser respondido. O questionário contém perguntas sobre informações clínicas, pessoais, e sua renda. Trata-se de um estudo que proporcionará benefícios diretos para você, pois de acordo com os resultados obtidos terá um maior controle da doença nessa região evitando problemas maiores para a população. Os participantes que tiverem resultados positivos no exame de fezes, no de sangue e no de urina serão avisados pessoalmente e orientados a receber o tratamento fornecido pela Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe. Cada participante receberá a dose do tratamento(s) de acordo com seu peso e idade.

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 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.

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

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

Nome: Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua: Capitão Francisco Pedro, 1210, Rodolfo Teófilo

Telefones para contato: (085) 98847-3348 /(085) 3366-8242

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 UFC/PROPESQ – Rua

Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: (085)3366-8344.
(Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, _____ anos,
RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua 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. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____ / ____ / ____

Nome do participante da pesquisa:

Data: _____

Assinatura do participante na pesquisa

Nome do pesquisador:

Data: _____

Assinatura do pesquisador

Nome da testemunha (se o participante não souber ler):

Data: _____

Assinatura da testemunha

Nome do pesquisador:

Data: _____

Assinatura do pesquisador (que aplicou o TCLE)

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS – RESOLUÇÃO 466/12

O menor sob sua responsabilidade está sendo convidado (a) por Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra como participante da pesquisa: **“ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO”**. Nesse estudo pretendemos avaliar testes rápidos que são utilizados para o diagnóstico do *Schistosoma mansoni* em uma área de grande transmissão da Esquistossomose (doença transmitida por algumas espécies de caramujo), no nordeste brasileiro. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é chegar ao diagnóstico da Esquistossomose, antes mesmo dos sintomas aparecerem. Assim, esse estudo ajudará as pessoas infectadas a tratar a doença o mais cedo possível, diminuindo as chances da evolução da doença para as formas graves que atingem o fígado e o intestino.

Farei exames de fezes, de urina e de sangue visando identificar a presença do *Schistosoma mansoni*, entre a população do estudo. Os exames de fezes e urina serão realizados em amostras coletadas em frascos que distribuirei aos participantes, logo após a coleta os frascos com as amostras devem ser embalados e guardados na geladeira, até o momento da entrega, que será feito em até 24 horas. Durante a coleta de fezes mesmo a amostra sendo do menor sob sua responsabilidade, há um pequeno risco de contaminação caso ocorra à presença de parasitas nas fezes, assim no momento da coleta deve-se evitar o contato direto com as fezes. As amostras serão preparadas e examinadas no Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Ceará. 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. O exame de sangue será feito através da coleta de sangue por punção capilar em um papel de filtro, a ser realizada em sua residência. O material será levado a um posto de saúde pré-estabelecido, onde passará por um processo de diluição para que o sangue fixado seja retirado do papel de filtro sendo, então, submetido ao teste sorológico. Para a realização da coleta de sangue é necessário dar uma pequena picada com uma lanceta descartável na ponta do dedo, usando uma para cada

pessoa. Isto causa um pouquinho de dor que passará logo e poderá ou não causar uma mancha roxa no local da picada, a depender de cada participante.

Será aplicado também um questionário contendo algumas perguntas que leva cerca de 10 minutos para ser respondido. O questionário contém perguntas sobre informações clínicas, pessoais, e a renda do participante. 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 menor não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo apresenta risco mínimo isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler etc. Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. O nome ou o material que indique a participação do (a) mesmo (a) não será liberado sem a permissão a sua permissão como responsável. 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, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você como responsável.

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

**Nome: Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra Instituição:
Universidade Federal do Ceará
Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo.
Telefones para contato: 3366-8242.**

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 UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: (085)3366- 8344. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. 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.

Fortaleza, ____ / ____ / ____

Assinatura do (a) responsável

Assinatura do (a) pesquisador (a)

APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR

Você está sendo convidado (a) como participante da pesquisa: **“ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO”**. Nesse estudo pretendemos avaliar testes rápidos que são utilizados para o diagnóstico do *Schistosoma mansoni* em uma área de grande transmissão da Esquistossomose (doença transmitida por algumas espécies de caramujo), no nordeste brasileiro. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é chegar ao diagnóstico da Esquistossomose antes mesmo dos sintomas aparecerem. Assim, esse estudo ajudará as pessoas infectadas a tratar a doença o mais cedo possível, diminuindo as chances da evolução da doença para as formas graves que atingem o fígado e o intestino.

Farei exames de fezes, de urina e de sangue visando identificar a presença do *Schistosoma mansoni* agente causador da Esquistossomose, entre a população do estudo. Os exames de fezes e urina serão realizados em amostras coletadas em frascos que distribuirei aos participantes, 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. Durante a coleta de fezes mesmo a amostra sendo sua, há um pequeno risco de contaminação caso ocorra à presença de parasitas nas fezes, assim no momento da coleta você deve evitar o contato direto com as fezes. As amostras serão preparadas e examinadas no Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Ceará. 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. O exame de sangue será feito através da coleta de sangue por punção capilar em um papel de filtro, a ser realizada em sua residência. O material será levado a um posto de saúde pré-estabelecido, onde passará por um processo de diluição para que o sangue fixado seja retirado do papel de filtro sendo, então, submetido ao teste sorológico. Também será aplicado um questionário contendo algumas perguntas que leva cerca de 10 minutos para ser respondido. O questionário contém perguntas sobre informações clínicas, pessoais, e sua renda. Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de

consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se.

O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua 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 sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo apresenta risco mínimo isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler etc. Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

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, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

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

Nome: Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua: Capitão Francisco Pedro, 1210, Rodolfo Teófilo

Telefones para contato: (085) 98847-3348 /(085) 3366-8242

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 UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: (085)3366-8344. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar, se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste Termo de Assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza, ____ de _____ de 20_.

Assinatura do (a) menor

Assinatura do (a) pesquisador (a)

APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO SÓCIODEMOGRÁFICO

QUESTIONÁRIO

NÃO PREENCHER
Nº:
Peso:
Altura:

Data de Coleta de informações: _____ / _____ / _____

Localidade: _____

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1. NOME: _____

1.2. DATA DE NASCIMENTO: _____ / _____ / _____ IDADE: _____

1.3.

Sexo	Masculino	Feminino
	1	2

1.4. NATURALIDADE: _____ UF _____

Nasceu em Zona	Urbana	Rural
	1	2

Área endêmica	Sim	Não
	1	2
NÃO PREENCHER		

2. SITUAÇÃO FINANCEIRA

2.1. PRINCIPAL RESPONSÁVEL PELO SUSTENTO FAMILIAR:

Pai	Mãe	Filho	Aposentado	Outros
1	2	3	4	5

2.3.

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

3. MORADIA

3.1.

Situação da moradia	Própria	Própria em pagamento	Cedida	Alugada	Invadida
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>

3.2. NÚMERO DE PESSOAS QUE MORAM NA CASA:

3.3. NÚMERO DE CÔMODOS (COMPARTIMENTOS):

3.4. NÚMEROS DE BANHEIROS: _____

3.5.

Tipo de construção	Alvenaria	Madeira	Taipa	Mista	Outro
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>

3.6.

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

4. CONDIÇÕES SANITÁRIAS

4.1.

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

4.2.

Destino do lixo	Caminhão do lixo	Queima	Joga no rio	Céu aberto	Enterrado
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>

4.3.

Origem da água consumida	CAGECE	Cistema	Poço	Vizinhança	Rio	Outro
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
SE OUTRO, QUAL? _____						

4.4. EM CASO DE FORNECIMENTO PELA CAGECE:

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

4.5.

Poço ou cisterna próximo à fossa?	Sim	Não
	1	2

4.6

Tipo de Banheiro	Dentro de casa com água	Dentro de casa sem água	Fora de casa com água	Fora de casa sem água	Comunitário com água	Comunitário sem água	Não possui
	1	2	3	4	5	6	7

5. CONTATO COM ÁGUAS NATURAIS (AÇÚDE, RIO, POÇO, CAÇIMBÃO):

5.1.

Tem contato?	Sim	Não
	1	2

5.2.

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 OUTRO, QUAIS? _____

6. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS

6.1.

Já recebeu alguma informação sobre esquistossomose, <u>xistose</u>, barriga d'água?	
Sim	Não
1	2
SE SIM, ONDE? _____	
HÁ QUANTO TEMPO ATRÁS? _____	

6.2.

Sabe como se pega a doença?	
Sim	Não
<u>1</u>	<u>2</u>

6.3 

Você já teve esquistossomose?	
Sim	Não
<u>1</u>	<u>2</u>
SE SIM, HÁ QUANTO TEMPO ATRÁS TEVE A DOENÇA? _____	

6.4.

Apresentou sintomas?	
Sim	Não
<u>1</u>	<u>2</u>

6.5.

Realizou algum exame para a doença?	
Sim	Não
<u>1</u>	<u>2</u>
SE SIM, QUAL? _____	

6.6.

Recebeu alguma informação sobre o(s) exame(s) que seria/seriam feito(s)?	
Sim	Não
<u>1</u>	<u>2</u>

7. TRATAMENTO

7.1.

Já foi tratado para esquistossomose?	
Sim	Não
<u>1</u>	<u>2</u>
SE SIM, QUANDO? _____ QUANTAS VEZES? _____	

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFC

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE

Pesquisador: Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 87688618.1.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.647.566

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de pesquisa que pretende melhorar as técnicas para o diagnóstico de esquistossomose em nível de campo através de um ensaio de fluxo lateral para a detecção de antígenos circulantes (CCA e CAA). Esse teste vem sendo bem aceito e demonstrando ser suficientemente sensível e específico.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Avaliar os métodos de diagnóstico de antígenos circulantes (CCA e CAA) para detecção do *Schistosoma mansoni* em uma área de alta endemicidade no nordeste brasileiro.

Específicos:

1. Detectar ovos de *S. mansoni* através do método parasitológico de Kato-Katz em amostras de fezes dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe;
2. Realizar o método Imunocromatográfico (POC-CCA) para o diagnóstico do *S. mansoni* em amostras de urina dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe;
3. Realizar o método Imunocromatográfico (POC-CAA) para o diagnóstico do *S. mansoni* em amostras de urina dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe;
4. Determinar a prevalência da esquistossomose mansoni, de Maruim- Sergipe através das diferentes técnicas utilizadas;
5. Comparar o POC- CAA com o Kato-Katz e com o POC-CCA, avaliando as diferenças de

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

CEP: 60.430-275

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.647.566

- positividade e seus respectivos desempenhos através do cálculo dos valores de sensibilidade;
6. Detectar a presença de DNA do parasito através da técnica de PCR em tempo real (qPCR) em amostras de fezes dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe;
 7. Detectar a presença de antígeno anti-S. mansoni através do método de ELISA no sangue por punção capilar dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: mínimos, a contaminação no manuseio das fezes durante a coleta e os desconfortos da coleta de sangue estão descritos no TCLE.

Benefícios: diagnóstico da Esquistossomose, antes mesmo dos sintomas aparecerem. Assim, esse estudo ajudará o paciente a tratar a doença o mais cedo possível, diminuindo as chances da evolução da doença para as formas graves que atingem o fígado e o intestino.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo longitudinal e intervencionista. O estudo será realizado no município de Maruim – Sergipe. A equipe de pesquisa visitará as casas dessa localidade, juntamente com agentes de endemias da Secretaria de Saúde local, para apresentação dos objetivos e metodologia do trabalho. Os habitantes que concordarem em participar da pesquisa assinarão o TCLE e responderão um questionário com dados sócioambientais.

Para a coleta de fezes serão distribuídos, na casa de cada morador que concordar em participar da pesquisa, frascos de coleta (coletor universal) rotulados e identificados, com tampa e espátula, constando o nome do morador e a data de realização da coleta. Decorridas 24 horas, os frascos serão recolhidos e levados ao posto de saúde da localidade, onde será realizado o método de Kato-Katz com a confecção de 03 lâminas de cada amostra. Será retirada uma alíquota de aproximadamente 3g de fezes que será acondicionada em criotubos que serão armazenados em freezer, a menos 80°C, para posteriores análises pela qPCR.

Para a coleta de amostra de urina serão distribuídos, na casa de cada morador, frascos de coleta (coletor universal) rotulados e identificados, estéreis, constando o nome do morador e a data de realização da coleta. Decorridas 24 horas, os frascos serão recolhidos e levados ao posto de saúde da localidade, onde serão retiradas duas alíquotas de urina que serão acondicionadas em criotubos e armazenadas em freezer a menos 20°C, para a realização do método imunocromatográfico na pesquisa de CCA/ CAA, conforme orientação dos fabricantes dos kits (RapidMedical Diagnostics).

As lâminas e amostras de fezes, soro e urina serão enviadas para o Laboratório de Pesquisa em Parasitologia e Biologia de Moluscos - UFC, para posterior leitura/realização dos testes

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

CEP: 60.430-275

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.647.566

diagnósticos. Para a Extração e purificação do DNA nas amostras de fezes será utilizado o conjunto NucleoSpin® Soil – Macherey-Nagel, seguindo as recomendações do fabricante para extração e purificação do DNA total. A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real para detecção de *S. mansoni* em amostras de fezes será realizada empregando iniciadores e sonda direcionados para o gene da subunidade 1 da enzima citocromo oxidase (COX1) descrito na literatura (ten Hove et al. 2008). Para a realização do método de ELISA serão utilizadas placas de 96 poços com capacidade para 300L, fundo chato Maxisorp (NUNC®), seguindo protocolo descrito por Da Frota e colaboradores (2011). Para otimizar a leitura dos kits de POC-CCA e POC-CAA, será utilizado uma ferramenta de software (Image Studio Lite®), que irá fazer a leitura e quantificar a cor da linha de teste em todos os testes positivos expressas como pixels, e uma leitura com scores que vão de G1 G10 para diminuir a subjetividade dos testes imunocromatográficos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados de forma adequada: carta de encaminhamento ao CEP; Folha de Rosta; Anuência do local do estudo (Diretora Estadual de Vigilância em Saúde - SESA-Sergipe); Declaração de anuência dos pesquisadores; cronograma; orçamento; TCLE's participantes e responsáveis; Termo de Assentimento

Recomendações:

Adicionar no TCLE o DDD de Fortaleza no telefone do CEP

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1075796.pdf	11/04/2018 14:24:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ASSENTIMENTO_MENOR_11.pdf	11/04/2018 14:22:24	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_Adulto_11.pdf	11/04/2018	Fernando	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.647.566

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Adulto_11.pdf	14:22:01	Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPONSAVEL_11.pdf	11/04/2018 14:21:33	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_PESQUISADORES.pdf	11/04/2018 14:21:10	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	11/04/2018 14:20:32	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_SERGIPE.pdf	04/04/2018 16:30:51	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	23/03/2018 14:20:02	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SESA_Sergipe.pdf	16/03/2018 12:45:11	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_LPBM_Sergipe.pdf	16/03/2018 12:41:09	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_ESSE.pdf	16/03/2018 12:40:45	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito
Brochura Pesquisa	CARTA_APRECIACAO.pdf	16/03/2018 12:38:04	Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 10 de Maio de 2018

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

CEP: 60.430-275

E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFS

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO.

Pesquisador: Luciene Barbosa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 92970818.6.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.806.891

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de pesquisa que pretende melhorar as técnicas para o diagnóstico de esquistossomose em nível de campo através de um ensaio de fluxo lateral para a detecção de antígenos circulantes (CCA e CAA). Esse teste vem sendo bem aceito e demonstrando ser suficientemente sensível e específico.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Avaliar os métodos de diagnóstico de antígenos circulantes (CCA e CAA) para detecção do *Schistosoma mansoni* em uma área de alta endemicidade no nordeste brasileiro.

Específicos:

1. Detectar ovos de *S. mansoni* através do método parasitológico de Kato-Katz em amostras de fezes dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe;
2. Realizar o método Imunocromatográfico (POC-CCA) para o diagnóstico do *S. mansoni* em amostras de urina dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe;
3. Realizar o método Imunocromatográfico (POC-CAA) para o diagnóstico do *S. mansoni* em amostras de urina dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe;

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

Continuação do Parecer: 2.606.891

4. Determinar a prevalência da esquistossomose mansoni, de Maruim- Sergipe através das diferentes técnicas utilizadas;
5. Comparar o POC- CAA com o Kato-Katz e com o POC-CCA, avaliando as diferenças de positividade e seus respectivos desempenhos através do cálculo dos valores de sensibilidade;
6. Detectar a presença de DNA do parasito através da técnica de PCR em tempo real (qPCR) em amostras de fezes dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe;
7. Detectar a presença de antígeno anti-S. mansoni através do método de ELISA no sangue por punção capilar dos moradores da localidade de Maruim- Sergipe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: mínimos, a contaminação no manuseio das fezes durante a coleta e os desconfortos da coleta de sangue estão descritos no TCLE.

Benefícios: diagnóstico da Esquistossomose, antes mesmo dos sintomas aparecerem. Assim, esse estudo ajudará o paciente a tratar a doença o mais cedo possível, diminuindo as chances da evolução da doença para as formas graves que atingem o fígado e o intestino.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo longitudinal e intervencionista. O estudo será realizado no município de Maruim – Sergipe. A equipe de pesquisa visitará as casas dessa localidade, juntamente com agentes de endemias da Secretaria de Saúde local, para apresentação dos objetivos e metodologia do trabalho. Os habitantes que concordarem em participar da pesquisa assinarão o TCLE e responderão um questionário com dados sócioambientais.

Para a coleta de fezes serão distribuídos, na casa de cada morador que concordar em participar da pesquisa, frascos de coleta (coletor universal) rotulados e identificados, com tampa e espátula, constando o nome do morador e a data de realização da coleta. Decorridas 24 horas, os frascos serão recolhidos e levados ao posto de saúde da localidade, onde será realizado o método de Kato-Katz com a confecção de 03 lâminas de cada amostra. Será retirada uma alíquota de aproximadamente 3g de fezes que será acondicionada em criotubos que serão armazenados em freezer, a menos 80°C, para posteriores análises pela qPCR.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 2.806.891

Para a coleta de amostra de urina serão distribuídos, na casa de cada morador, frascos de coleta (coletor universal) rotulados e identificados, estéreis, constando o nome do morador e a data de realização da coleta. Decorridas 24 horas, os frascos serão recolhidos e levados ao posto de saúde da localidade, onde serão retiradas duas alíquotas de urina que serão acondicionadas em criotubos e armazenadas em freezer a menos 20°C, para a realização do método imunocromatográfico na pesquisa de CCA/ CAA, conforme orientação dos fabricantes dos kits (RapidMedical Diagnostics).

As lâminas e amostras de fezes, soro e urina serão enviadas para o Laboratório de Pesquisa em Parasitologia e Biologia de Moluscos - UFC, para posterior leitura/realização dos testes diagnósticos. Para a Extração e purificação do DNA nas amostras de fezes será utilizado o conjunto NucleoSpin® Soil – Macherey-Nagel, seguindo as recomendações do fabricante para extração e purificação do DNA total. A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real para detecção de *S. mansoni* em amostras de fezes será realizada empregando iniciadores e sonda direcionados para o gene da subunidade 1 da enzima citocromo oxidase (COX1) descrito na literatura (ten Hove et al. 2008). Para a realização do método de ELISA serão utilizadas placas de 96 poços com capacidade para 300L, fundo chato Maxisorp (NUNC®), seguindo protocolo descrito por Da Frota e colaboradores (2011). Para otimizar a leitura dos kits de POC-CCA e POC-CAA, será utilizado uma ferramenta de software (Image Studio Lite®), que irá fazer a leitura e quantificar a cor da linha de teste em todos os testes positivos expressas como pixels, e uma leitura com scores que vão de G1 G10 para diminuir a subjetividade dos testes imunocromatográficos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados de forma adequada: carta de encaminhamento ao CEP; Folha de Rosta; Anuência do local do estudo (Diretora Estadual de Vigilância em Saúde - SESA-Sergipe); Declaração de anuência dos pesquisadores; cronograma; orçamento; TCLE's participantes e responsáveis; Termo de Assentimento.

Recomendações:

não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplicam.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Bairro: Sanatório CEP: 49.060-110
UF: SE Município: ARACAJU
Telefone: (79)3194-7208 E-mail: cephu@ufs.br

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 2.808.891

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1158083.pdf	04/07/2018 17:12:35		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaUFS.pdf	04/07/2018 16:56:57	Luciene Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERevisado.pdf	04/07/2018 16:56:31	Luciene Barbosa	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2647566.pdf	02/07/2018 09:37:17	Luciene Barbosa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_LPBM.pdf	02/07/2018 09:34:12	Luciene Barbosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	02/07/2018 09:25:14	Luciene Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEResponsavel.pdf	02/07/2018 09:23:25	Luciene Barbosa	Aceito
Outros	QUESTIONARIO.pdf	02/07/2018 09:20:48	Luciene Barbosa	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	02/07/2018 09:19:25	Luciene Barbosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_PESQUISADORES.pdf	02/07/2018 09:12:41	Luciene Barbosa	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	21/06/2018 16:14:52	Luciene Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ASSENTIMENTO_MENOR.pdf	21/06/2018 16:00:25	Luciene Barbosa	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	21/06/2018 15:33:35	Luciene Barbosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Senatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 2.606.891

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

ARACAJU, 08 de Agosto de 2018

Assinado por:
Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Bairro: Sanatório CEP: 49.060-110
UF: SE Município: ARACAJU
Telefone: (79)3194-7208 E-mail: cephu@ufs.br