



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**ROSANGELA LIMA DE FREITAS GALVÃO**

**AVALIAÇÃO RENAL EM INDIVÍDUOS INFECTADOS POR *SCHISTOSOMA*  
*MANSONI* EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE  
BRASILEIRO.**

**FORTALEZA**

**2021**

ROSANGELA LIMA DE FREITAS GALVÃO

AVALIAÇÃO RENAL EM INDIVÍDUOS INFECTADOS POR *SCHISTOSOMA*  
*MANSONI* EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE  
BRASILEIRO.

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

Área de concentração: Doenças Infectoparasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra

Coorientador: Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses

FORTALEZA

2021

---

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)

---

- G173a Galvão, Rosangela Lima de Freitas.  
Avaliação renal em indivíduos infectados por *Schistosoma mansoni* em uma área de alta endemicidade no Nordeste brasileiro / Rosangela Lima de Freitas Galvão. – 2021.  
95 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2021.  
Orientação: Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra.  
Coorientação: Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses.
1. Esquistossomose. 2. *Schistosoma mansoni*. 3. Doença renal. 4. Biomarcadores. 5. Fator de Crescimento Endotelial Vascular. I. Título.

CDD 571.9

---

ROSANGELA LIMA DE FREITAS GALVÃO

AVALIAÇÃO RENAL EM INDIVÍDUOS INFECTADOS POR *SCHISTOSOMA*  
*MANSONI* EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE  
BRASILEIRO.

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 Infetoparasitárias.

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

BANCA EXAMINADORA

---

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

---

Prof. Dra. Cristiane Cunha Frota  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior  
Universidade de Fortaleza

---

Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes  
Universidade Federal do Ceará

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a DEUS, pela força e coragem para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais Luiz e Francinete pelo incentivo, amor e apoio para que eu alcance os meus sonhos.

Aos meus irmãos Luiz Ricardo e Rosimeire e aos meus sobrinhos Matheus e Marina que sempre estiveram ao meu lado e compreenderam os momentos de ausência durante o percurso do mestrado.

Ao meu querido esposo Tiago Galvão, por ter sempre acompanhado e respeitado minhas decisões. Sou grata às palavras de incentivo, ao apoio e presença em todos os momentos dessa jornada, fossem eles de angústias ou vitórias.

À minha sogra Geralda e as minhas cunhadas (Jessica e Clarissa) por acompanharem o meu crescimento e sempre torcerem por mim.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa e pela oportunidade e confiança depositada em mim para a realização desse trabalho. Minha profunda gratidão por toda a paciência e orientação.

Ao meu coorientador Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses pela valiosa contribuição e apoio fundamental para a realização desse estudo.

Um agradecimento todo especial a Dra Marta Cristhiany Cunha Pinheiro pela disponibilidade em ajudar e de encontrar as soluções quando tudo parecia muito difícil. Muito obrigada pelo apoio, ensinamentos, puxões de orelha e amizade.

A todos os alunos de pós-graduação, iniciação Científica e monitores do Laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos da UFC, incluindo pessoas que lá não mais se encontram. Grata pela convivência e amizade, pelo prazer das boas conversas, pela

ajuda e conselhos. Um agradecimento especial a Janaina, por sempre ter uma palavra de incentivo nos momentos difíceis.

Aos colegas mestrandos, pelo companheirismo durante anos de aprendizado, por todas as risadas e apoio mútuo os momentos difíceis.

À Dra Mariana Silva Sousa pelas sugestões na fase inicial de construção desse projeto.

À secretária do PPG em Patologia Valéria Cordeiro, pela gentileza e prontidão com que sempre atendeu minhas dúvidas e requisições.

Aos professores do PPG em Patologia, por todo o conhecimento compartilhado.

À Secretaria de Saúde do estado de Sergipe e ao Núcleo de Endemias da Vigilância Epidemiológica, em especial a Sidney Lourdes César Souza Sá e toda sua equipe, que com tão boa vontade realizou a aplicação dos questionários, coletando dados necessários para a realização desse estudo.

À Universidade Federal de Sergipe (UFS), em especial a Prof. Dra. Luciene Barbosa por sua valiosa contribuição no início desse projeto.

Aos alunos do Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica da Universidade Federal do Ceará, pelo suporte dado na realização dos experimentos;

À comunidade de Siebra pela confiança e participação voluntária de grande importância para a realização desse estudo.

Ao CNPq pelo apoio financeiro mediante concessão de bolsa de estudo.

*“Não sabendo que era impossível, foi  
lá e fez.”*

Jean Cocteau

## RESUMO

A esquistossomose afeta cerca de 240 milhões de pessoas no mundo. No Brasil estima-se que 1,5 milhão de pessoas estejam infectadas por *Schistosoma mansoni* e até 15% dos indivíduos diagnosticados evoluem com dano renal. O envolvimento renal na esquistossomose mansoni é caracterizado por lesões glomerulares, com elevada incidência especialmente em pacientes cronicamente infectados e residentes em áreas de alta endemicidade. O dano renal ocorre de forma lenta e por muitas vezes é assintomático, podendo ocorrer a longo prazo manifestação de doença renal crônica, com perda progressiva das funções renais, sendo de grande importância a detecção precoce da doença renal subclínica. O objetivo desse estudo foi investigar alterações renais em pacientes infectados por *S. mansoni* através de biomarcadores urinários não tradicionais de lesão renal e a sua associação com as diferentes cargas parasitárias encontradas. O estudo transversal foi realizado no povoado de Siebra, zona rural do município de Maruim, estado de Sergipe, Brasil. Dois grupos foram formados baseados no método de Kato-Katz e no IgG-ELISA-SEA: grupo positivo (GP) e grupo negativo (GN) para esquistossomose. Quantificou-se a creatinina urinária, a albuminúria por imunoturbidimetria e proteinúria pelo método colorimétrico. Os biomarcadores urinários de lesão podocitária (VEGF e Nefrina) e o de inflamação glomerular (MCP-1) foram mensurados por imunoenensaio e expressos pela razão de creatinina urinária. O VEGF urinário apresentou níveis urinários significativamente elevados no GP em relação ao GN ( $p=0,004$ ) e nas diferentes intensidades de infecção apresentou níveis elevados na carga parasitária baixa ( $p= 0,020$ ). O MCP-1 e a nefrina não apresentaram diferenças significantes entre os grupos. Os pacientes infectados não apresentavam doença renal clinicamente evidente, com as dosagens de marcadores clássicos de função renal na faixa normal de excreção, entretanto, foram observados sinais aumentados de dano glomerular, evidenciado pelo aumento significativo dos níveis de VEGF urinário, inclusive nos indivíduos com baixa carga parasitária de *S. mansoni*. Esse achado sugere que o VEGF possa ser um promissor biomarcador precoce do dano renal na esquistossomose, porém, são necessários mais estudos para avaliação do VEGF e para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de lesão renal causada pelo *S. mansoni*.

**Palavras-Chave:** Esquistossomose; *Schistosoma mansoni*; Doença renal; Biomarcadores; Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF).

## ABSTRACT

Schistosomiasis affects about 240 million people worldwide. In Brazil it is estimated that 1.5 million people are infected with *Schistosoma mansoni* and up to 15% of diagnosed individuals develop kidney damage. Renal involvement in schistosomiasis *mansoni* is characterized by glomerular lesions, with a high incidence, especially in chronically infected patients living in areas of high endemicity. Kidney damage occurs slowly and is often asymptomatic, with long-term manifestations of chronic kidney disease occurring, with progressive loss of kidney functions, and early detection of subclinical kidney disease is of great importance. The aim of this study was to investigate renal alterations in patients infected with *S. mansoni* through non-traditional urinary biomarkers of kidney injury and their association with the different parasite loads found. The cross-sectional study was carried out in the village of Siebra, rural area of the municipality of Maruim, state of Sergipe, Brazil. Two groups were formed based on the Kato-Katz method and the IgG-ELISA-SEA: positive group (GP) and negative group (GN) for schistosomiasis. Urinary creatinine, albuminuria were quantified by immunoturbidimetry and proteinuria by the colorimetric method. The urinary biomarkers of podocytic lesion (VEGF and Nephrine) and glomerular inflammation (MCP-1) were measured by immunoassay and expressed by the urinary creatinine ratio. Urinary VEGF showed significantly high urinary levels GP compared to NG ( $p = 0.004$ ) and at different intensities of infection it showed high levels in low parasitic load ( $p = 0.020$ ). MCP-1 and nephrin did not show significant differences between groups. Infected patients did not have clinically evident kidney disease, with dosages of classic markers of renal function in the normal range of excretion, however, increased signs of glomerular damage were observed, evidenced by the significant increase in urinary VEGF levels, including in individuals with low parasitic load of *S. mansoni*. This finding suggests that VEGF may be a promising early biomarker of kidney damage in schistosomiasis, however, further studies are needed to assess VEGF and to better understand the pathophysiological mechanisms of kidney damage caused by *S. mansoni*.

**Keywords:** Schistosomiasis; *Schistosoma mansoni*; Kidney disease; Biomarkers; Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Distribuição global das esquistossomoses humanas, por agente etiológico.....	17
Figura 2	– Distribuição da esquistossomose no Brasil segundo taxas de positividade encontradas pelo INPEG 2010/2015.....	18
Figura 3	– Mapa da distribuição da prevalência de esquistossomose no estado de Sergipe, de 2005 a 2014.....	21
Figura 4	– Reação de hipersensibilidade do tipo III.....	25
Figura 5	– Localização do município de Maruim e de áreas de alta prevalência no estado de Sergipe, Brasil.....	36
Figura 6	– Rio Ganhamoroba - coleção hídrica mais próxima da localidade de Siebra, no município de Maruim, Sergipe, Brasil.....	37
Figura 7	– ELISA sanduiche.....	42
Figura 8	– Leitura de placa de ELISA.....	42
Figura 9	– Fluxograma dos pacientes positivos e negativos para esquistossomose avaliados neste estudo.....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados dos três inquéritos para esquistossomose mansoni de maior abrangência realizados no Brasil.....	20
Tabela 2 – Caracterização do Grupo Positivo (GP) e Grupo Negativo (GN), níveis dos marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais.....	47
Tabela 3 – Marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais nos pacientes positivos (GP) e negativos (GN) para a infecção por <i>S. mansoni</i> em diferentes faixas etárias.....	48
Tabela 4 – Marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais nas diferentes cargas parasitárias encontradas.....	49

## ABREVIATURAS E SIGLAS

C3	Componente três do sistema complemento
CAA	<i>Circulating Anodic Antigen</i> (Antígeno Anódico Circulante)
CCA	<i>Circulating Cathodic Antigen</i> (Antígeno Catódico Circulante)
CCR2	<i>C-C chemokine Receptor type 2</i>
DACT	Departamento de Análises Clínicas e Toxicológica
DF	Diafragma de Fenda de Podócito
DRC	Doença Renal Crônica
DRT	Doença Renal Terminal
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
GP	Grupo Kato-Katz - positivo
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
GN	Grupo Kato-Katz - negativo
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
INPEG	Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses
kDa	Quilodalton
LPBM	Laboratório de Pesquisa em Parasitologia e Biologia de Moluscos
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MGB	Membrana basal glomerular

MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Ovos por grama de fezes
PCE	Programa de Controle da Esquistossomose
PECE	Programa Especial de Controle da Esquistossomose
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
SEA	<i>Solúvel Egg Antigen</i>
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SIM	Sistema de Informações Sobre Mortalidade
SISPCE	Sistema Informatizado do Programa de Controle da Esquistossomose
SUS	Sistema Único de Saúde
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UA	Unidades Arbitrárias
UCP-LF	<i>Up-Converting Phosphor-Lateral Flow</i>
UFC	Universidade Federal do Ceará
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VPF	<i>Vascular Permeability Factor</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1</b>	<b>Esquistossomose: Histórico e Epidemiologia</b> .....	16
<b>1.2</b>	<b>A esquistossomose no estado de Sergipe</b> .....	20
<b>1.3</b>	<b>Patogenia da esquistossomose mansoni</b> .....	22
<b>1.4</b>	<b>Envolvimento renal na esquistossomose mansoni</b> .....	24
<b>1.4.1</b>	<i>Quadro clínico da nefropatia esquistossomótica</i> .....	28
<b>1.5</b>	<b>Biomarcadores renais</b> .....	29
<b>1.5.1</b>	<i>Proteína Quimiotática de Monócitos 1 (MCP-1/CCL2)</i> .....	30
<b>1.5.2</b>	<i>Nefrina</i> .....	31
<b>1.5.3</b>	<i>Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)</i> .....	32
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	34
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	35
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	35
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	35
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	36
<b>4.1</b>	<b>Tipo de estudo</b> .....	36
<b>4.2</b>	<b>Área de estudo e população</b> .....	36
<b>4.3</b>	<b>Crerios de inclusão e exclusão</b> .....	38
<b>4.4</b>	<b>Estudo prvio para diagnóstico da esquistossomose mansoni</b> .....	38
<b>4.4.1</b>	<i>Diagnóstico da infecção por S. mansoni</i> .....	38
<b>4.4.1.1</b>	<i>Método de Kato-Katz</i> .....	38
<b>4.4.1.2</b>	<i>Detecção de anticorpos contra S. mansoni</i> .....	39
<b>4.5</b>	<b>Definição da população de estudo e formação dos grupos</b> .....	40
<b>4.6</b>	<b>Avaliação renal</b> .....	40
<b>4.6.1</b>	<i>Creatinina urinária, Proteinúria e albuminúria</i> .....	40
<b>4.6.2</b>	<i>Quantificação dos biomarcadores renais urinários MCP1-1, Nefrina e VEGF</i> .....	41
<b>4.7</b>	<b>Análises estatísticas</b> .....	43

4.8	Aspectos éticos .....	43
5	<b>RESULTADOS</b> .....	45
5.1	<b>Caracterização dos grupos de estudo e adesão</b> .....	45
5.2	<b>Caracterização dos indivíduos e avaliação dos marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais renais</b> .....	46
5.3	<b>Avaliação dos marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais por faixa etária</b> .....	46
5.4	<b>Avaliação dos marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais nas diferentes cargas parasitárias encontradas</b> .....	49
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	50
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	57
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	58
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	78
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS</b> .....	81
	<b>APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR</b> .....	84
	<b>APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR: PESQUISA DE COMORBIDADES, USO DE MEDICAMENTOS E HÁBITOS DE VIDA</b> .....	87
	<b>APÊNDICE E – TRABALHO APRESENTADO EM EVENTOS E CONGRESSOS</b> .....	90
	<b>ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFC</b> .....	92
	<b>ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFS</b> .....	93
	<b>ANEXO C – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFC (ADENDO)</b> .....	94
	<b>ANEXO D – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFS (ADENDO)</b> .....	95

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Esquistossomose: Histórico e Epidemiologia

A esquistossomose, conhecida também como bilharziose, é uma doença infecto parasitária causada por parasitos trematódeos do gênero *Schistosoma* (WHO, 2021; COLLEY *et al.*, 2014). Essa enfermidade atinge a espécie humana desde a antiguidade, seus sintomas característicos estão descritos nos primeiros papiros egípcios (DI BELLA *et al.*, 2018). Os ovos e antígeno de *Schistosoma spp.* já foram encontrados em vísceras de múmia do antigo Egito de 3500 a.C. e em cadáveres antigos de províncias da China (WEI *et al.*, 1980; DEELDER *et al.*, 1990; COURA; AMARAL, 2004).

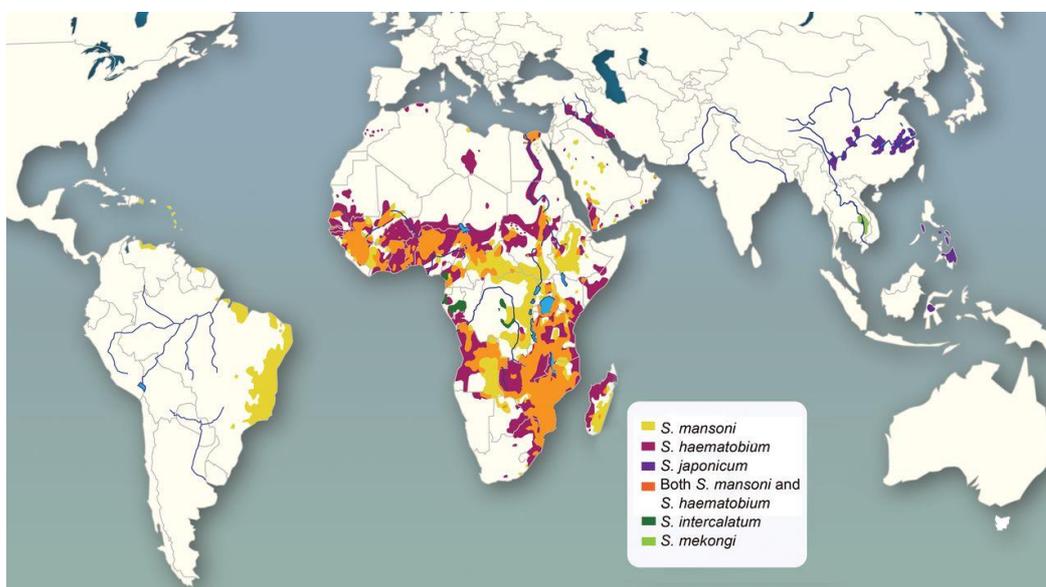
O agente etiológico da esquistossomose foi descrito pela primeira vez no Egito no ano 1851, pelo médico patologista alemão Theodor Bilharz, que descobriu o helminto nos vasos mesentéricos de um jovem camponês durante necrópsia (PARAENSE *et al.*, 2008). No Brasil a espécie existente do parasito foi descrita no ano de 1907 pelo inglês Sabon, que a nomeou *Schistosoma mansoni* em homenagem a Manson. A doença chegou ao país durante o século XVI através dos portos de Pernambuco e Bahia mediante o comércio de escravos infectados. A presença do hospedeiro intermediário e a existência de meio ambiente favorável contribuíram para que a doença se tornasse endêmica (AMARAL; PORTO, 1994; CARVALHO *et al.*, 1998).

A esquistossomose é uma doença de caráter endêmico e está relacionada à pobreza e ao baixo desenvolvimento econômico, afetando predominantemente populações rurais, pobres e sem acesso a saneamento básico adequado. A doença é uma das parasitoses humanas mais frequentes no mundo, ocupando o segundo lugar depois da malária (WHO, 2021). Devido a estas características, a esquistossomose é classificada pela OMS como uma das dezessete Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), possuindo grande relevância em morbidade e mortalidade, representando uma preocupação de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento (GBD, 2016; HOTEZ *et al.*, 2014; BUTROUS, 2019; ALEMU; ZIGTA; DERBIE, 2018; MOHAMED *et al.*, 2018). A esquistossomose é uma doença incapacitante, debilitante e promove condições crônicas, especialmente em indivíduos com elevada carga

parasitária residentes de áreas endêmicas e sujeitos a exposição de repetição (WHO, 2017; WHO, 2015; WHO, 2019; BRASIL, 2014; BLANCHARD, 2004). A doença também causa impactos econômicos, por se tratar de uma doença mais incapacitante do que letal e por afetar um grande número de indivíduos economicamente ativos. Também onera de sobremaneira os cofres públicos gerando custos com diagnóstico e tratamento de complicações, além de custos indiretos (NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Pelo menos cinco espécies do gênero *Schistosoma* são capazes de infectar o homem, que variam de acordo com a área geográfica (Figura 1). Dentre elas está espécie *S. mansoni*, causadora da esquistossomose no Brasil (MAGUIRE, 2010).

Figura 1- Distribuição global das esquistossomoses humanas, por agente etiológico.



Fonte: Weerakoon *et al.* (2015).

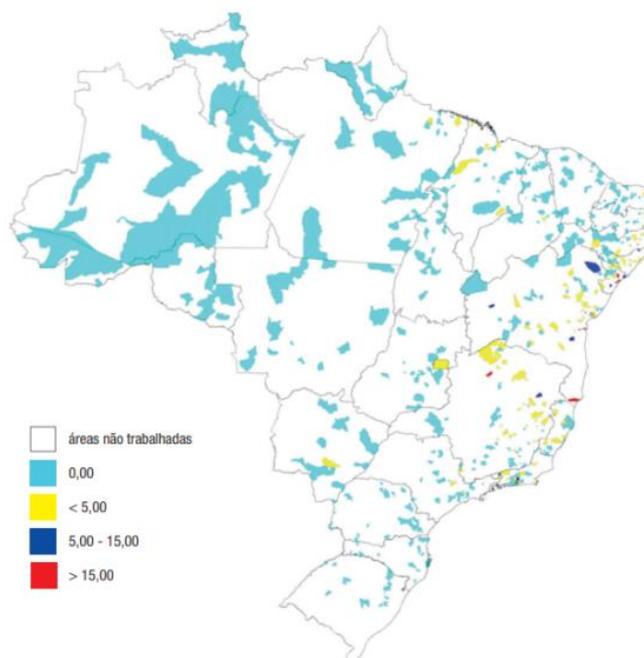
Nas áreas endêmicas para esquistossomose, a infecção se dá muito cedo, por volta dos dois anos de idade, havendo um aumento da intensidade da infecção conforme a exposição de repetição, sendo as mais suscetíveis as crianças com idade inferior a 10 anos, mesmo após o tratamento da parasitose. A maior prevalência da intensidade de infecção ocorre na adolescência, podendo reduzir ou persistir na fase adulta, dependendo do contato com coleções hídricas contaminadas por cercárias infectantes (COLLEY *et al.*, 2014; COLLEY; SECOR, 2014)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquistossomose afeta 78 países. Estima-se que cerca de 240 milhões de pessoas estão infectadas no mundo e 700 milhões vivendo em área de risco (WHO, 2021). Anualmente, a esquistossomose chega a causar cerca de 280.000 mortes por ano no mundo (SUNDARANEEDI *et al.*, 2017).

O *S. mansoni*, agente etiológico da esquistossomose mansoni, está presente na África, no Leste do Mediterrâneo e América. Nas Américas, a parasitose é endêmica no Caribe, no Suriname, na Venezuela e no Brasil, que é destaque na América Latina por apresentar o maior número de casos registrados (KATZ, 2018; MAGUIRE, 2010; HOTEZ; FUJIWARA, 2014).

No Brasil, estima-se que aproximadamente 1,5 milhão de pessoas estejam infectadas e a estimativa de prevalência é de 1% (BRASIL, 2019; KATZ, 2018). De acordo com dados do Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helmintoses (INPEG), promovido pelo Ministério da Saúde (MS), entre os anos de 2010 a 2015, é extensa a distribuição geográfica da esquistossomose no território brasileiro, com registros de transmissão em todas as regiões do país, afetando 18 estados e o Distrito Federal (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição da esquistossomose no Brasil segundo taxas de positividade encontradas pelo INPEG 2010/2015



Fonte: Katz (2018)

As áreas consideradas mais endêmicas do país são os estados de Sergipe, Minas Gerais, Alagoas, Bahia e Pernambuco. As áreas de transmissão focal são os estados do Ceará, Distrito Federal, Maranhão, Pará, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo. As maiores taxas de positividade ocorreram nas regiões Sudeste e Nordeste. No geral, os estados com o maior percentual de positivos para a infecção por *S. mansoni* foram Sergipe (8,1%), Minas Gerais (3,8%), Alagoas (2,3%), Bahia (2,1%), Pernambuco (2,1%) e Rio de Janeiro (1,6%) (KATZ, 2018).

No Brasil houve uma relevante redução na prevalência em comparação com dados de prevalência de outras pesquisas realizadas, entre os anos de 1949 e 1953 (10,09%) e entre 1975 e 1979 (9,24%) (KATZ, 2018). Isso se deve a implementação do Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE), em 1975, e, posteriormente, com o Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), em 1996, criado a fim de combater os altos índices de endemidade no país, a partir das ações de inquéritos coproscópicos e do tratamento dos infectados (BRASIL, 2014; BRASIL, 2012). A morbidade e mortalidade relacionadas à doença também reduziram, apesar da completa eliminação da doença ainda não ter sido alcançada. (BRASIL, 2014; KATZ, 2018).

Nascimento *et al.* (2019) demonstrou em seu estudo que no Brasil, no ano de 2015, as maiores taxas de mortalidade por esquistossomose mansoni ocorreram em estados nordestinos, endêmicos para a doença (Alagoas, Pernambuco e Sergipe) e mais da metade dos óbitos ocorreram em indivíduos com idades consideradas economicamente ativas. Outro estudo baseado em dados oficiais do Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, realizado no período do estudo 2003 a 2018, demonstrou que a população que apresentou maiores riscos para a esquistossomose foi a residente na região Nordeste, sendo considerada uma importante causa de morte, especialmente em áreas persistentemente endêmicas (PINHEIRO *et al.*, 2020).

A doença também gera um impacto econômico, acarretando ao Sistema Único de Saúde (SUS) altos gastos relacionados com o diagnóstico e tratamento dos pacientes portadores de formas graves da esquistossomose (NASCIMENTO, 2013).

O comportamento epidemiológico da esquistossomose está relacionado à existência de modificações do ambiente. A formação de quadros endêmicos pode ocorrer em áreas modificadas a partir de fatores como: construção de açudes, sistemas de irrigação, práticas agrícolas, forma de eliminação dos dejetos, dentre outros, que

tornam mais propensos a alterações nos padrões de transmissão da doença (SILVA, 2018).

As áreas endêmicas e focais da esquistossomose estão em zonas rurais e urbanas periféricas, onde os indivíduos estão expostos a um maior risco de infecção devido às baixas condições socioeconômicas. O saneamento básico precário, a exposição a coleções hídricas contaminadas e a presença dos hospedeiros intermediários do *S. mansoni* (moluscos de água doce do gênero *Biomphalaria*) são fatores importantes no ciclo evolutivo da doença (SILVA, 2018). Outros fatores como a longevidade e ovipostura dos vermes adultos, a cronicidade da doença, fazendo com que frequentemente os pacientes não busquem tratamento, também contribuem para a propagação da doença (BRASIL, 2014).

## 1.2 A Esquistossomose no estado de Sergipe

O estado de Sergipe é historicamente endêmico para esquistossomose, apresentando altos percentuais de prevalência da doença em todos os inquéritos nacionais para esquistossomose realizados no país (Tabela 1).

Tabela 1 – Resultados dos três inquéritos para esquistossomose mansoni de maior abrangência realizados no Brasil.

Estados	Pellon & Teixeira (1949)		PECE (1977-81)		INPEG (2010/2015)	
	Nº examinados	% para <i>S. mansoni</i>	Nº examinados	% para <i>S. mansoni</i>	Nº examinados	% para <i>S. mansoni</i>
Maranhão	12.733	0,46	13.754	3,2	9.214	0,13
Piauí	10.424	0,04	8.518	0,0	7.004	0,001
Ceará	41.218	0,94	20.460	2,9	8.533	0,00
R. G. do Norte	18.808	2,32	11.870	0,6	8.918	0,02
Paraíba	21.715	7,49	10.294	5,8	8.415	0,18
Pernambuco	50.971	25,09	23.495	13,1	19.025	2,14
Alagoas	17.668	19,75	15.487	21,5	11.813	2,31
Sergipe	17.229	29,80	6.085	31,7	10.302	8,19
Bahia	74.590	16,55	NR	NR	28.382	2,19
Espírito Santo	12.939	1,62	11.057	2,6	6.554	0,71
Minas Gerais	162.491	4,96	55.785	10,1	29.689	3,86
<b>Total Geral</b>	<b>440.786</b>	<b>10,09</b>	<b>176.805</b>	<b>9,24</b>	<b>147.849</b>	<b>1,79</b>

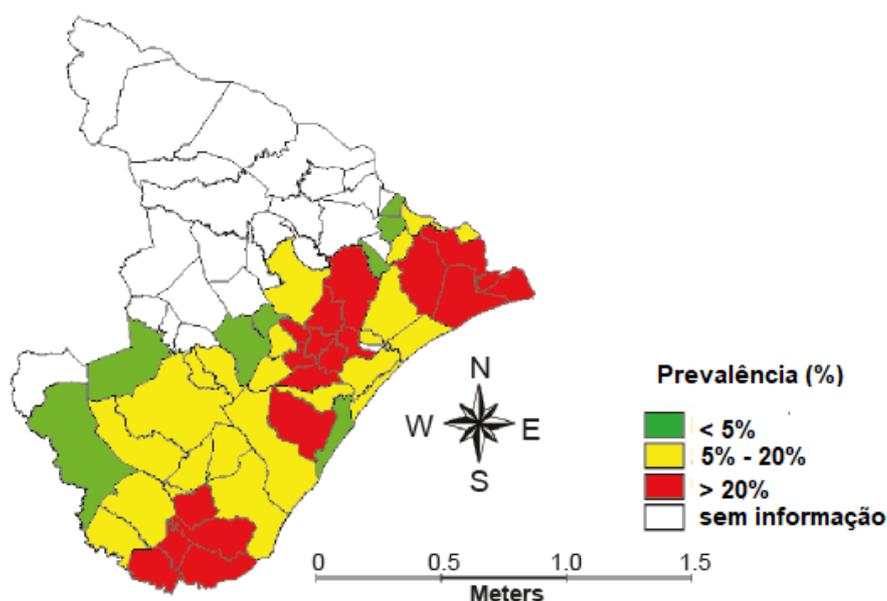
NR = não realizado

**Fonte:** Katz (2018)

É o menor dos estados brasileiros, ocupando uma área total de 21.938,18 km (IBGE, 2020), atualmente, cerca de 70% dos seus municípios (51/75) são considerados endêmicos, com ocorrência da doença principalmente em municípios localizados próximos a Zona da Mata e ao Litoral (KATZ, 2018).

De acordo com inquérito realizado no Brasil, o estado de Sergipe apresentou a maior prevalência de positivos para a esquistossomose (8,19%), ultrapassando o percentual de positivos na região Nordeste (1,27%) e Brasil (1,79%) (KATZ, 2018). Estudo realizado no estado, a partir de dados do Sistema Informatizado do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE), mostrou que entre os anos de 2005 a 2014 a taxa média de positividade de 8,7%, sendo superior a média nacional no mesmo período (5,9%). A distribuição geográfica das regiões endêmicas para esquistossomose atingiu aproximadamente 68% dos municípios do estado. A proporção de municípios com prevalência acima de 20% foi significativamente maior na zona leste do Estado de Sergipe do que no Agreste (Figura 3). 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).

Figura 3 – Mapa da distribuição da prevalência de esquistossomose no estado de Sergipe, Brasil, de 2005 a 2014.



Fonte: Adaptado de Santos (2016)

O estado apresenta fatores favoráveis à manutenção da infecção por *S. mansoni* (ROLLEMBERG, 2011). É extensa a distribuição geográfica dos hospedeiros intermediários do parasito, o que torna favorável a alta disseminação da esquistossomose. (SILVA, 2018). Outro agravante é o déficit de saneamento básico, onde o percentual de domicílios com esgotamento sanitário inadequado (11%) é o dobro em relação ao percentual nacional (6%) (PNUD, 2010). Esses fatores associado aos baixos indicadores socioeconômicos das áreas endêmicas e as condições ecoepidemiológicas, confere a endemia grande relevância enquanto problema de saúde pública no estado, com caráter expansivo, até mesmo para as áreas não endêmicas (SILVA, 2018).

Estudo realizado a partir de dados do Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose da Secretária Estadual de Saúde de Sergipe, de 2008 a 2017 demonstrou que nesse período houve diminuição das atividades do PCE nos municípios sergipanos, observando-se um aumento dos doentes com alta carga parasitária, o que se relaciona diretamente com formas graves da esquistossomose. Enquanto em outros estados brasileiros tem se observado uma redução da intensidade da infecção nos portadores de esquistossomose (CRUZ; SALAZAR; CORTE, 2020).

A endemia está presente em áreas historicamente endêmicas que apresentam grupos populacionais com alto risco de infecção. Faz parte dessas áreas o município de Maruim, que é um dos nove municípios do território da Grande Aracaju, onde a partir da década de 1980 ocorreram os maiores movimentos migratórios do estado (SILVA, 2018). O município de Maruim não esteve entre municípios sergipanos trabalhados no Inquérito de Prevalência da Esquistossomose e das Geo-helminthoses, apesar de encontrar-se situada entre as cidades com a maior prevalência para a doença no estado, inclusive, sendo excluído das ações do PCE no ano de 2017 (CRUZ; SALAZAR; CORTE, 2020). Dessa forma, considerou-se necessário estudar esse município, pois ações de controle da doença não eram realizadas há muito tempo na localidade.

### **1.3 Patogenia da esquistossomose mansoni**

A patogênese da esquistossomose mansoni é dependente da interação parasito-hospedeiro (SOUZA *et al.*, 2011). De acordo com a carga parasitária adquirida, da intensidade da infecção e da resposta imunológica do hospedeiro, diversas formas

clínicas podem ser expressas, podendo ocorrer de forma assintomática, manifestações agudas e crônicas (ROSS *et al.*, 2002; SOBH *et al.*, 1991)

A maioria dos infectados não apresentam sintomas. A fase aguda da esquistossomose ocorre várias semanas após a penetração das cercárias, como consequência da maturação do verme, produção de ovos, liberação de antígeno de ovo e respostas granulomatosas, sendo sintomática principalmente em indivíduos não imunes, muitas vezes turistas ou imigrantes, expostos à água contaminada com cercárias (CORACHAN, 2002, COLLEY *et al.*, 2014). Após o contato infectante pode surgir intensa coceira (prurido) na pele, desencadeando por dermatite cercariana. Após 3 a 7 semanas de exposição ocorre a Febre de Katayama, que corresponde à reação do hospedeiro à migração e à produção de ovos do *S. mansoni* (BRASIL, 2019; MOUNTFORD, 2005; COLLEY *et al.*, 2014). A gravidade do quadro clínico varia de acordo com a carga parasitária e a resposta imune aos antígenos do parasita, sendo que imunocomplexos circulantes são encontrados em 55-93% dos pacientes com esquistossomose aguda (MOUNTFORD, 2005).

A fase crônica da esquistossomose ocorre por volta do sexto mês após a infecção, podendo durar vários anos (BRASIL, 2019), sendo esta, forma mais prevalente da doença em regiões endêmicas para esquistossomose devido à exposição constante a infecções de repetição. Um grande número dos infectados são assintomáticos. Nesta fase, as manifestações clínicas correspondem à reação imunológica do hospedeiro aos ovos de *S. mansoni* que comumente se alojam nos vasos sanguíneos do fígado e do intestino, e as substâncias por eles excretadas que induzem reações inflamatórias granulomatosas (GRYSEELS, 2012; ANDRADE; PEIXOTO, 1992; LAMBERTUCCI *et al.*, 2014; LOVERDE, 2019).

A fase crônica pode se apresentar sob as formas: intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica, sendo a forma hepatoesplênica compensada ou descompensada (BINA, 1981). A forma intestinal é frequentemente encontrada em pacientes cronicamente infectados, sendo muito comum nas áreas endêmicas (90 a 95%), geralmente os indivíduos não apresentam sintomas. Os sintomas são discretos e inespecíficos, similares a outros tipos de doenças, o que dificulta o diagnóstico (MELO; COELHO, 2016; LAMBERTUCCI *et al.*, 2000). A forma hepatointestinal possui sintomatologia semelhante à forma intestinal, ocorre à medida que os ovos do parasito se alojam no fígado causando lesões mais intensas. O baço e fígado são discretamente palpáveis (MELO; COELHO, 2016). A forma hepatoesplênica é caracterizada pela

presença de hipertensão portal, levando à esplenomegalia e ao aparecimento de varizes no esôfago. Alguns pacientes permanecem na sua forma clínica estacionária ou compensada conservando, um bom estado geral, com sintomatologia de pequena intensidade ou podem evoluir para a forma hepatoesplênica descompensada, forma mais grave da doença (BRASIL, 2014; ANDRADE; VAN MARCK, 1984). A forma hepatoesplênica descompensada é caracterizada pela diminuição acentuada do estado funcional do fígado (BRASIL, 2014). Nas infecções intensas pode ocorrer ascite, circulação colateral, fibrose periportal do fígado (fibrose hepática de Symmers), aumento da hipertensão portal e formação de varizes esofágicas e gástricas em casos crônicos. As varizes podem romper e os pacientes sangrar na segunda e terceira décadas de vida sendo frequentemente fatais. (STRAUSS, 2002; LOVERDE, 2019).

Na doença crônica, além das formas digestivas, podem ocorrer distúrbios vasculares pulmonares, formas pseudoneoplásicas, lesões ectópicas e dos rins (MELO; COELHO, 2016). As lesões dependem dos antígenos causadores, se localmente liberados de ovos depositados (BOROS; WARREN, 1970) ou circulantes após a regurgitação de antígenos proveniente do intestino de vermes adultos (DEELDER *et al.*, 1976). Os primeiros levam a uma inflamação granulomatosa predominantemente mediada por células nos órgãos afetados, enquanto os últimos levam a glomerulonefrite (BARSOUM; ESMAT; EL-BAZ, 2013).

#### **1.4 O envolvimento renal na esquistossomose mansoni**

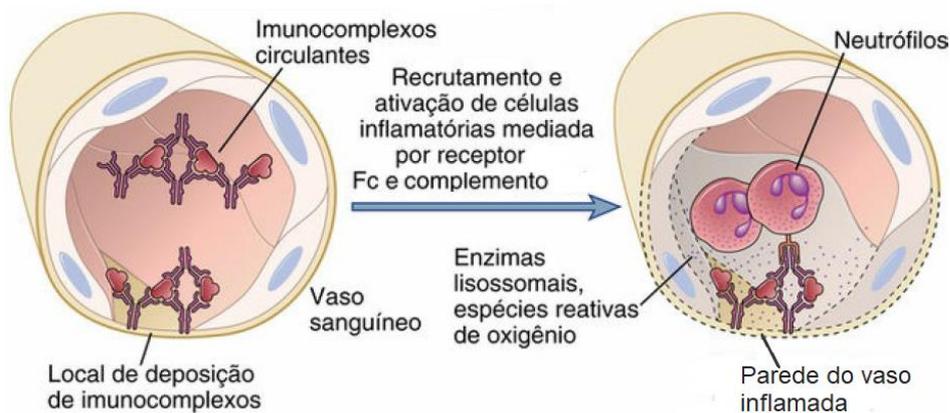
A disfunção renal na esquistossomose vem sendo descrita principalmente pelo envolvimento glomerular (ANDRADE; ROCHA, 1979; DUARTE *et al.*, 2020), com incidência variando entre 5-6% na esquistossomose ativa, porém, em pacientes com a forma hepatoesplênica esse percentual se eleva para 15% (BRITO *et al.*, 1999). Geralmente os pacientes são adultos jovens, de ambos os sexos, residentes em áreas endêmicas da doença (ANDRADE; VAN MARCK, 1984).

A forma hepatoesplênica da doença é a mais associada à glomerulopatia esquistossomótica, todavia, já foram observadas lesões glomerulares na esquistossomose hepatointestinal (ABENSUR *et al.*, 1992; MARTINELLI; ROCHA, 1996; DUARTE *et al.*, 2014; HANEMANN *et al.*, 2013). Disfunção tubular renal também já foi relatada em pacientes com a forma mais grave da doença (DUARTE *et al.*, 2014).

No Brasil, glomerulopatia por esquistossomose mansoni não diminuiu, apesar das intervenções terapêuticas em áreas endêmicas iniciadas no final dos anos 1970 e da redução do número casos de formas graves da esquistossomose, resultante destas intervenções (RODRIGUES *et al.*, 2010). No Nordeste brasileiro, a disfunção renal é uma característica importante da esquistossomose e está associada à morbidade significativa e possível aumento da mortalidade (DUARTE *et al.*, 2015).

A natureza da lesão glomerular tem caráter imunológico. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade do tipo III, onde os produtos de secreção dos vermes adultos do *S. mansoni* desencadeiam a formação de imunocomplexos na circulação, que se depositam nos capilares dos glomérulos renais, com ativação do sistema complemento e consequente produção de lesão tecidual (figura 4) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012; DUARTE *et al.*, 2019).

Figura 4 – Reação de hipersensibilidade do tipo III



A deposição de complexos antígeno-anticorpo na parede dos glomérulos desencadeia uma inflamação mediada por receptores Fc e complemento, com recrutamento e ativação de células.

**Fonte:** Adaptado de Abbas, Lichtman, Pillai (2012).

Os principais envolvidos na patogenia são polissacarídeos de alto peso molecular, oriundo do revestimento do tubo digestivo do verme adulto, os antígenos CAA (Antígeno Anódico Circulante de 70 kDa), e o CCA (Antígeno Catódico Circulante de 30 kDa). Esses antígenos são liberados pelo parasito na circulação do hospedeiro, sendo presentes exclusivamente em infecções ativas (VAN DAM *et al.*, 2004; QUEIROZ, 2012; DEELDER *et al.*, 1994; VAN LIESHOUT, 1996). O CAA e CCA já foram identificados ultraestruturalmente nos glomérulos de indivíduos

infectados através de biópsias renais, contribuindo para a patogênese da doença (BARSOUM, 1993; SOBH *et al.*, 1987; SOBH *et al.*, 1988).

Além da produção de antígenos pelo verme adulto, a hipertensão portal, com circulação colateral em decorrência do grau de envolvimento hepático parece também contribuir para o dano renal, pois, remodela e cria uma nova arquitetura vascular hepática, disponibilizando um novo caminho de circulação sanguínea que ultrapassa a filtragem do fígado permitindo o desvio dos antígenos gerados pelos vermes da circulação mesentérica para a circulação geral, os antígenos esquistossomóticos se ligam aos anticorpos na circulação e posteriormente se depositam nos glomérulos (DIGEON *et al.*, 1979; CHEEVER *et al.*, 2002; MARTINELLI; ROCHA, 1996; RAMOS; ANDRADE, 1987). Em infecções leves esses antígenos na sua passagem pelos sinusóides hepáticos são quase que totalmente depurados pelas células de Kupffer, porém, na presença de infecção maciça os antígenos ganham a circulação (RAMOS; ANDRADE, 1987), podendo ser detectados no sangue e excretados na urina do hospedeiro por volta de três semanas após a infecção (VAN DAM, 1995, WEERAKOON *et al.*, 2015).

Estudos sugerem que em estádios mais avançados da esquistossomose, a Imunoglobulina A (IgA) seria uma possível mediadora de lesões glomerulares. A hipertensão portal e a ineficiência do sistema macrofágico hepático permitiriam o escape e depuração hepática tanto dos antígenos do *Schistosoma mansoni* quanto dos polímeros de IgA (DIGEON *et al.*, 1979; BARSOUM, 1987).

O comprometimento renal na esquistossomose foi inicialmente demonstrado por meio de exame de urina, que evidenciou proteinúria, cilindrúria e hematúria e pela histopatologia, com achados de espessamentos da membrana basal dos glomérulos e lesões do epitélio tubular (LOPES, 1964), em seguida, confirmado pelas necropsias (LIMA; BRITO; ROCHA, 1969; ANDRADE; DE QUEIROZ, 1968). Em estudo realizado em uma zona endêmica na Bahia, pelo menos 14,8% dos pacientes apresentaram proteinúria, destes, 24,7% com a forma hepatoesplênica e 4,6% com a forma hepatointestinal da esquistossomose mansoni (BINA *et al.*, 1985).

Na glomerulopatia esquistossomótica, o mesângio é a estrutura glomerular geralmente afetada. Ocorre expansão da matriz mesangial, hipertrofia e hiperplasia das células mesangiais, com presença de depósitos densos granulares no subendotélio e mesângio. No exame de imunofluorescência podem aparecer depósitos de IgM, IgG e C3, IgA pode aparecer eventualmente (DA SILVA JUNIOR; DAHER, 2013).

Com base nos achados histopatológicos, a glomerulopatia por esquistossomose é classificada em seis categorias: A classe I - glomerulonefrite mesangioproliferativa está associada à deposição de complexos imunes, contendo antígenos esquistossomóticos, IgM e C3; A classe II - glomerulonefrite exsudativa, é caracterizada por neutrófilos, monócitos e eosinófilos, invadindo o mesângio, além de depósitos subendotelial e mesangial de C3, muitas vezes associados com IgG e IgM. Ocorre concomitante com infecção pelo *Schistosoma* e espécies de salmonela. A classe III - é uma glomerulonefrite membranoproliferativa; A classe IV - é uma lesão esclerosante segmentar e focal. Estas duas classes constituem a maioria dos pacientes com doença progressiva e se correlacionam com o grau de fibrose hepática esquistossomótica associada. São muitas vezes associadas com anormalidades em componentes séricos de IgA, bem como depósitos de IgA glomerular e peritubular; A classe V - amiloidose, decorre de uma resposta generalizada à inflamação crônica e ocorre nos casos de infecção prolongada (ANDRADE; ROCHA, 1979; BARSOUM, 2004; DUARTE *et al.*, 2020); a classe VI - glomerulonefrite crioglobulinêmica é associada ao vírus da hepatite C (GONÇALVES; FONTES; CANUTO, 2017). Recentemente, um estudo realizado no Brasil relatou o primeiro caso glomerulopatia colapsante desencadeada pela infecção por *S. mansoni* (NEVES *et al.*, 2020b).

O padrão histológico predominante é de glomerulonefrite membranoproliferativa (ANDRADE; ROCHA, 1979; DUARTE *et al.*, 2020), seguido de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) (DOS SANTOS *et al.*, 2011), ambos padrões associados a forma hepatoesplênica da esquistossomose, a síndrome nefrótica e a progressão para doença renal crônica (DRC) (RODRIGUES *et al.*, 2010; ABENSUR *et al.*, 1992; DOS SANTOS *et al.*, 2011).

A etiologia da DRC de causas infecciosas ou adquiridas prevalece nos países menos desenvolvidos, que continuam sendo acometidos por glomerulonefrite atribuída a doenças infecciosas como hepatite C, malária, esquistossomose e tuberculose (ANOCHIE; EKE, 2003). A população adulta representa um maior número de casos de DRC em relação às crianças, todavia, em alguns países mais pobres, a população pediátrica também é acometida pela DRC decorrente de causas adquiridas e infecciosas, especialmente pelas altas prevalências de doenças infecciosas incluindo as doenças parasitárias que comumente afetam os rins (MCDONALD; CRAIG, 2004; HARAMBAT *et al.*, 2012; WARADY; CHADHA, 2007; SOARES *et al.*, 2008).

Recentemente, em um estudo retrospectivo com pacientes diagnosticados com glomerulopatia associada à esquistossomose, a histologia renal mostrou que 70% dos pacientes apresentavam predomínio do padrão membranoproliferativo. Cerca de um terço dos pacientes desenvolveram doença renal em estágio terminal (DRT), independente de sua forma histológica, evoluindo para diálise (NEVES *et al.*, 2020a).

#### 1.4.1 Quadro clínico da nefropatia esquistossomótica

A síndrome nefrótica é a apresentação clínica mais comum (ANDRADE; VAN MARCK, 1984; RODRIGUES *et al.*, 2010). Porém, a apresentação é variável e a instalação da sintomatologia habitualmente se faz de modo lento. Inicialmente, a lesão glomerular pode ser assintomática ou se manifestar apenas por hipocomplementemia. O comportamento de C3 é variável, estando diminuído em 45% - 80% dos casos (MARTINELLI; ROCHA, 1996; MARTINELLI; BRITO; ROCHA, 1980).

Na síndrome nefrótica, a proteinúria antecede as manifestações clínicas, hematúria e cilindrúria, aparecem edemas dos membros inferiores, podendo ocorrer hipertensão arterial. Albuminemia, hiperglobulinemia, colesterol normal e dependendo da evolução da doença, elevação da ureia e creatinina (ROCHA *et al.*, 1976; CARVALHO; COELHO; LENZI, 2008). Quanto maior a lesão, maior a perda de proteínas na urina (principalmente albumina) ou proteína não nefrótica. Hipertensão arterial sistêmica está presente em 15 a 40% dos pacientes (SOBH *et al.*, 1987; DA SILVA JUNIOR *et al.*, 2013 ; MARTINELLI; ROCHA, 1996). Os pacientes também podem apresentar proteinúria na faixa subnefrótica isolada, glomerulonefrite aguda ou doença renal terminal (DRT) (IBRAHIM *et al.*, 2019).

O prognóstico da lesão renal causada pela nefropatia esquistossomótica não altera mesmo com o tratamento antiparasitário para *S. mansoni*. Na maioria desses pacientes a proteinúria não retrocede completamente, o que sugere que o processo autoimune desencadeado pelo parasita persiste, mesmo sem o agente etiológico da doença (MARTINELLI *et al.*, 1989; HANEMANN *et al.*, 2013). Depois de instalada a síndrome nefrótica, a doença evolui para a insuficiência renal crônica, em média, entre três e cinco anos (PRATA; COURA, 2008).

## 1.5 Biomarcadores renais

O diagnóstico precoce de um dano renal é dificultado pela baixa sensibilidade dos marcadores clássicos de função renal utilizados na prática clínica. Atualmente, na avaliação laboratorial é utilizado a creatinina sérica, um marcador com pouca sensibilidade e especificidade em detectar alterações renais no início de uma lesão renal (VAIDYA; FERGUSON; BONVENTRE, 2008; PARIKH; MANSOUR, 2017). Portanto, novos biomarcadores renais estão sendo estudados (ABENSUR, 2011), apresentando maior sensibilidade em relação aos marcadores clássicos de função renal (KASHANI; CHEUNGASITPORN; RONCO, 2017; PERES *et al.*, 2013).

Um biomarcador, por definição, é uma característica inerente e mensurável de processos biológicos normais ou patogênicos (OYAMA; SISSON, 2004; STRIMBU; TAVEL, 2010). Na nefrologia, os biomarcadores não tradicionais além de auxiliarem no diagnóstico precoce também são mais específicos, ajudando a identificar em quais porções do néfron está ocorrendo lesão (SABBISSETTI; BONVENTRE, 2019; TESCH, 2010), podendo ser quantificados em amostras de soro e urina, com resultados relevantes em ambos (GONZALES; PISITKUN; KNEPPER, 2008; MÅRTENSSON; MARTLING; BELL, 2012).

Ainda são poucos os estudos que avaliaram o papel desses novos biomarcadores renais na glomerulopatia esquistossomótica (DUARTE *et al.*, 2020). A investigação dos mecanismos de lesão envolvidos nas alterações estruturais e funcionais glomerulares pode contribuir na descoberta de novos biomarcadores de lesão renal, de novos alvos terapêuticos e na prevenção da progressão da doença (KASHANI; CHEUNGASITPORN; RONCO, 2017; PARIKH *et al.*, 2013; DAHER; BARROS; DA SILVA JUNIOR, 2019; LEAF *et al.*, 2016). Em relação a doenças glomerulares, biomarcadores urinários promissores para detecção precoce do dano glomerular vem sendo estudados. Dentre estes estão *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), o mais estudado, associado à inflamação dos glomérulos e nefrite intersticial (KIM; TAM, 2011), os biomarcadores *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) e Nefrina possuem um papel importante na integridade e manutenção da barreira de filtração glomerular (BARTLETT; JEANSSON; QUAGGIN, 2016; LI; HE, 2015).

### 1.5.1 Proteína Quimiotática de Monócitos 1 (MCP-1/CCL2)

A Proteína Quimiotática de Monócitos 1 (MCP-1/CCL2), também conhecida como fator ativador de monócitos/macrófagos, é membro da superfamília CC das quimiocinas, e atua em receptores CCR2. O MCP-1 se encontra onde está acontecendo um processo inflamatório ou um dano tecidual, o que leva a um recrutamento de macrófagos e adesão destes ao receptor CCR2 de quimiocinas (GRANDALIANO *et al.*, 1996; HODGKINS; SCHNAPER, 2012). A sua produção ocorre em diversos tipos celulares, no entanto, monócitos / macrófagos são considerados a sua principal fonte, tanto constitutivamente como mediante a indução de estresse oxidativo, citocinas ou fatores de crescimento (DESHMANE *et al.*, 2009). O seu envolvimento tem sido relatado na patogênese de diversas doenças como a tuberculose, a esclerose múltipla, a lesão induzida por oxigênio (retinopatia), a doença inflamatória intestinal, a asma alérgica, a artrite reumatoide, resistência à insulina, doenças cardíacas, cirrose e nos quadros graves da doença causada pelo Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) (DESHMANE *et al.*, 2009; GRAUPERA *et al.*, 2016; UPADHYAY; TIWARI; ANSARI, 2020; HUANG *et al.*, 2020).

No rim, esse potente ativador de macrófagos/monócitos é produzido por vários tipos de células renais, como: células endoteliais, células do músculo liso vascular, células mesangiais, tubulares epiteliais e podócitos em resposta a estímulos inflamatórios (KIM; TAM, 2011). Células e substâncias inflamatórias são atraídas para o tecido renal pelo MCP-1, contribuindo para a lesão tecidual, para o desenvolvimento da disfunção renal e para a produção e excreção desta quimiocina na urina (WADA *et al.*, 2000; TARABRA *et al.*, 2009). Estudos tem associado a detecção de MCP-1 em tecidos renais bem como os seus níveis urinários, com diversos distúrbios renais (GRANDALIANO *et al.*, 1997; ROVIN; DOE; TAN, 1996; ZOJA *et al.*, 1998; IEDT; ORTH, 2002; BANBA *et al.*, 2000; DANTAS *et al.*, 2007; EARDLEY *et al.*, 2006; SHOUKRY; BDEER; EL-SOKKARY, 2015). A inibição do MCP-1/CCL2 demonstrou melhorar uma variedade de doenças renais inflamatórias (HALLER *et al.*, 2016).

O MCP-1 na urina tem sido um biomarcador importante na detecção de dano glomerular e tubulointerstitial antes do desenvolvimento de doença renal. Esse fator pró-inflamatório desempenha um importante papel na patogênese do dano renal, contribuindo no desenvolvimento da disfunção renal e na progressão da doença renal crônica (KIM; TAM, 2011).

A expressão desta quimiocina também já foi associada ao dano renal em doenças parasitárias. Na leishmaniose visceral (MENESES *et al.*, 2018) os níveis de MCP-1 urinário se correlacionavam com um aumento da albuminúria. Na esquistossomose mansoni (forma crônica intestinal), os níveis elevados de MCP-1 urinário se correlacionavam com os valores de albuminúria que ainda estavam com taxa de excreção dentro da faixa normal, sugerindo que esta infecção pode induzir um estado inflamatório renal crônico e silencioso não interrompido pelo tratamento específico do agente agressor (HANEMANN *et al.*, 2013). Na esquistossomose hepatoesplênica compensada, os níveis de MCP-1 urinário correlacionavam-se com níveis de microalbuminúria e proteinúria de 24 horas (DUARTE *et al.*, 2014). Os achados nos estudos citados sugerem o MCP-1 como um biomarcador precoce do dano renal.

### 1.5.2 Nefrina

A nefrina é uma proteína transmembranar de 180 kDa pertencente a superfamília das imunoglobulinas (Ig) (SCHOEB *et al.*, 2010), sendo expressa nas células do epitélio visceral dos rins, os podócitos. Essa proteína é um componente importante do diafragma da fenda de filtração (RUOTSALAINEN *et al.*, 1999), possuindo um papel essencial na manutenção da integridade e funcionalidade da barreira de filtração glomerular (GRAHAMMER; SCHELL; HUBER, 2013a; GRAHAMMER; SCHELL; HUBER, 2013b).

Os podócitos são células diferenciadas que formam a barreira de filtração glomerular juntamente com a membrana basal glomerular e as células endoteliais adjacentes (BARTLETT; JEANSSON; QUAGGIN, 2016; TRIMARCHI, 2017). Essa célula possui uma extensa rede de protusões que se estendem desde um processo primário até numerosas projeções secundárias chamada de processos podálicos (foot processes). Esses processos podálicos aumentam a superfície e também fixam-se a membrana basal glomerular subjacente (MGB) (MUKHI *et al.*, 2017; SCHELL; HUBER, 2017) e através do contato célula a célula entre os processos é formado o diafragma da fenda de podócito (DF). O componente central do diafragma de fenda de podócito (DF) é a nefrina, que forma uma espinha dorsal do DF em forma de zíper. Nefrinas de pedicelos adjacentes interagem entre si e formam a última camada da barreira de filtração (TRYGGVASON, 1999) impedindo a passagem de proteínas de

alto peso molecular para o filtrado urinário (VOLLENBRÖKER *et al.*, 2009; BIANCONE *et al.*, 2010; YU *et al.*, 2018).

Estudos abordando proteínas de podócitos mostraram que a expressão desregulada da nefrina desempenha um papel importante em muitas doenças glomerulares humanas (FUKUSUMI *et al.*, 2014). Na presença de lesão nos podócitos, os marcadores de proteína dessa célula podem ser excretados na urina, e o aumento das concentrações da nefrina na urina pode refletir lesão glomerular precoce (NAKATSUE *et al.*, 2005; WELSH; SALEEM, 2011; KANDASAMY *et al.*, 2014).

Estudos envolvendo a nefrina urinária foram realizados em sua maioria nas doenças renais com disfunção podocitária, como no caso de pacientes com nefrite por lúpus eritematoso sistêmico (LES) (WANG *et al.*, 2007; NG *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2015a; WANG *et al.*, 2015b). Na nefropatia diabética, a nefrina urinária tem se mostrado um marcador sensível em relação aos métodos clássicos de avaliação renal (microalbuminúria) (PATARI *et al.*, 2003; NG *et al.*, 2011), com o aumento da sua excreção urinária detectada ainda no início da doença, quando a albuminúria ainda estava dentro de seus limites normais (CHANG *et al.*, 2012).

A partir disso, observa-se que a nefrina urinária possui potencial para se tornar um importante biomarcador para o diagnóstico precoce da lesão glomerular (KANDASAMY *et al.*, 2014), especificamente dos podócitos, podendo detectar lesões que seriam ignoradas pelo monitoramento convencional da albuminúria (SEKULIC; PICHLER, 2013).

### **1.5.3 Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)**

O VEGF é uma família de fatores de crescimento formada por 7 glicoproteínas diméricas, conhecidas como VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F e fator de crescimento placentário (PIGF) (HOEBEN *et al.*, 2004; GONÇALVES, 2006). Destes, o VEGF-A, ou apenas VEGF, é uma glicoproteína de 45 kDa, sendo dentre os fatores, o mais bem estudado e compreendido (FERRARA, 2004; ROY *et al.*, 2006), possuindo um papel fundamental em atividades angiogênicas tanto fisiológicas como patológicas, sendo conhecido como fator de permeabilidade vascular (VPF) (HOEBEN *et al.*, 2004, HICKLIN; ELLIS, 2005; GONÇALVES, 2006).

O envolvimento do VEGF é relatado no crescimento tumoral e metástase de diversos tipos de cânceres, na retinopatia em várias doenças oculares e na gravidade da Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (APTE; CHEN; FERRARA, 2019; YOUNG *et al.*, 2020).

No rim normal, o VEGF é constitutivamente expresso principalmente em podócitos glomerulares e células tubulares (KONDA *et al.*, 2004; EREMINA *et al.*, 2008, GENGRINOVITCH *et al.*, 1999) e seus receptores estão no endotélio dos glomérulos e nos capilares peritubulares (SIMON *et al.*, 1998; THOMAS *et al.*, 2000). A sua expressão concomitante de receptores VEGF nos podócitos fornece efeitos parácrinos e autócrinos desse fator de crescimento, que são de grande importância para a regulação, manutenção e aumento da sobrevivência dos podócitos, porém estas células podem sofrer lesão com redução na sua sobrevivência ou alterações de sua maturação quando secretam VEGF de forma desregulada (aumentada ou reduzida) (GUAN *et al.*, 2006; FOSTER *et al.*, 2003; KONDA *et al.*, 2004; EREMINA *et al.*, 2008). Um dos principais estímulos para o aumento da expressão desse fator é a baixa concentração de oxigênio local (FERRARA, 2004).

Estudos tem mostrado evidências de envolvimento dos níveis alterados do VEGF com variadas patologias renais, como isquemia renal crônica e aguda (BASILE *et al.*, 2008; ZHU *et al.*, 2004), fibrose renal, (LOPES *et al.*, 2019) e nefrite lúpica ativa (EDELBAUER *et al.*, 2012). A sua inibição já foi associada a patologias como hipertensão, perda de podócitos (HARVEY; ENGEL; CHADE, 2016), a lesão renal (EREMINA *et al.*, 2008), a glomerulopatias progressivas (RUDNICKI *et al.*, 2009) e a doença renal crônica (DRC) de diferentes etiologias (por exemplo, diabetes e hipertensão) (FUTRAKUL; BUTTHEP; FUTRAKUL, 2008; FUTRAKUL *et al.*, 2008). Na nefropatia diabética e de refluxo e na glomerulonefrite membranosa idiopática (KONDA *et al.*, 2004; BROSIUS; COWARD, 2014; KIM *et al.* 2004; TUFRO; VERON, 2012; HONKANEN; TEPPONEN; GRONHAGEN-RISKA, 2000) este fator de crescimento demonstrou ser um marcador sensível do dano renal. Em um estudo realizado em uma área de baixa endemicidade para esquistossomose, a correlação dos níveis de VEGF urinário com as concentrações de antígenos de *S. mansoni* sugeriu uma possível associação entre a lesão renal e injúria de podócitos (SOUSA, 2019). A concentração urinária de VEGF tem sido demonstrada como uma ferramenta confiável de detecção precoce e não invasiva de patologias renais (MOROZOVA *et al.*, 2019).

## 2 JUSTIFICATIVA

A glomerulopatia provocada pela infecção por *S. mansoni* é o principal achado com alta incidência na esquistossomose hepatoesplênica, forma grave da doença e a mais frequente em áreas endêmicas (ZATZ; ROMÃO; NORONHA, 2003). Nessas áreas, as ações regulares de controle e vigilância da esquistossomose no Brasil atuam no diagnóstico e tratamento dos portadores de *S. mansoni* (BRASIL, 2014), contudo, não existem ações para o monitoramento da nefropatia esquistossomótica.

O acometimento renal na esquistossomose por muitas vezes é assintomática, podendo ocorrer a longo prazo manifestação de doença renal crônica, com perda progressiva e irreversível das funções renais (BRASIL, 2014; MARTINELLI *et al.*, 1989). Deste modo, a detecção precoce da lesão renal é de grande importância, tendo impacto significativo na sobrevivência dos pacientes (TESCH, 2010). A utilização de biomarcadores renais mais sensíveis e específicos pode contribuir na identificação e na interrupção da progressão de lesões renais subclínicas.

O estado de Sergipe possui a maior prevalência para esquistossomose mansoni no país (KATZ, 2018). Neste estado, tem se observado um aumento de casos com alta carga parasitária de *S. mansoni* concomitante a uma redução da atenção à esquistossomose por meio das ações do PCE nos municípios considerados de alta endemicidade, como é o caso do município de Maruim (CRUZ; SALAZAR; CORTE, 2020). Um estudo prévio, realizado por Bezerra e colaboradores (2020) na comunidade rural de Siebra, localidade pertencente ao município de Maruim, Sergipe, demonstrou altos índices de positividade para a doença. Cerca de 90% dos moradores da comunidade declaram ter contato com as águas naturais de coleções hídricas da região, além de possuírem um acesso precário a saneamento básico e a água potável.

Os dados demonstram que nesta região a transmissão da esquistossomose é bem estabelecida e a população local está mais vulnerável ao adoecimento e a formas mais graves da doença, incluindo o acometimento renal. Desse modo, é de grande importância a investigação do dano renal associado à esquistossomose nesta comunidade, para a prevenção da progressão do dano para estágios mais avançados.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar alterações renais em pacientes infectados por *S. mansoni*, com diferentes cargas parasitárias, residentes em uma área de alta endemicidade para esquistossomose no Nordeste brasileiro.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Estratificar a intensidade da infecção por *S. mansoni* através da carga parasitária, determinada a partir da realização do método parasitológico em amostras de fezes dos moradores da localidade de Siebra, município de Maruim no estado de Sergipe;

2. Avaliar os níveis de biomarcadores renais urinários não tradicionais em indivíduos infectados por *S. mansoni* moradores da localidade de Siebra, município de Maruim no estado de Sergipe;

3. Identificar relações entre os níveis de biomarcadores renais urinários não tradicionais e as diferentes cargas parasitárias encontradas.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

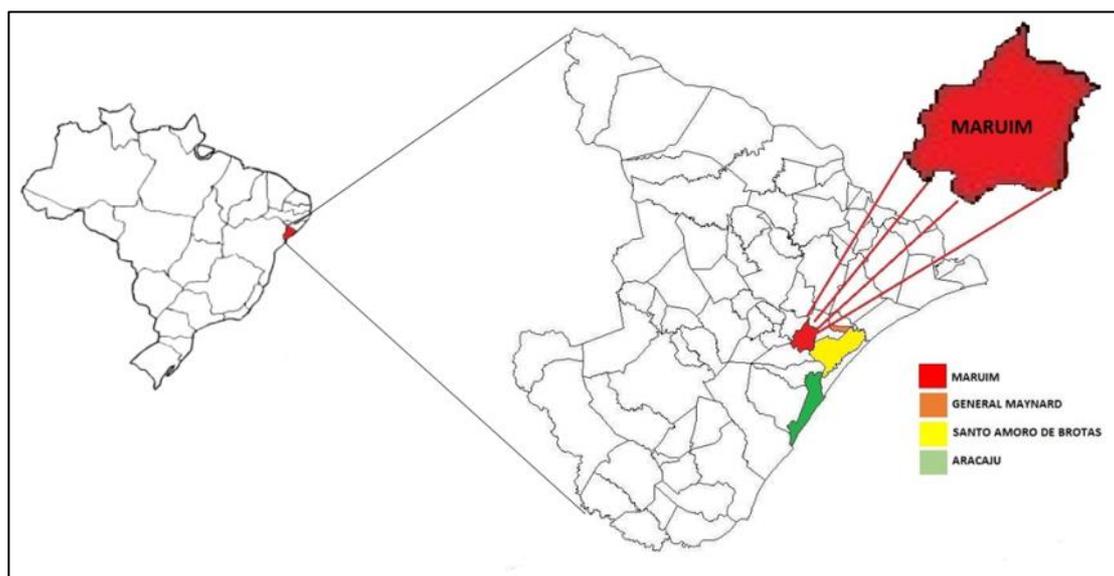
### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal de avaliação renal em pacientes com esquistossomose mansoni em uma área de alta endemicidade.

### 4.2 Área de estudo e população

O estudo foi realizado no período de Março de 2019 a Novembro de 2020, no povoado de Siebra, situado na zona rural do município de Maruim, estado de Sergipe (10°44'23" de latitude Sul e 37°04'55" longitude Oeste). Maruim se estende por 94,293km<sup>2</sup>, com uma população estimada em 17.213 habitantes e fica aproximadamente 30 km de Aracaju, capital de Sergipe (IBGE, 2016). O município de Maruim 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 prevalência para esquistossomose mansoni de acordo com dados do último INPEG realizado (Figura 5).

Figura 5 – Localização do município de Maruim e áreas de alta prevalência no estado de Sergipe, Brasil



Município de Maruim situado próximo aos municípios de General Maynard e Santo Amaro das Brotas, ambos com os maiores índices de prevalência para a esquistossomose, de acordo com o INPEG:

**Fonte:** adaptado de Oliveira *et al.* (2013)

O Rio Ganhamoroba (Figura 6), afluente principal do Rio Sergipe, é a coleção hídrica mais próxima da comunidade Siebra e nasce no antigo Engenho Mato Grosso de Cima na cidade de Divina Pastora e deságua no Rio Sergipe.

Figura 6 – 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/UFC.

O município de Maruim não foi investigado no INPEG, promovido pelo Ministério da Saúde entre os anos de 2010 e 2015 (KATZ, 2018) e as ações de controle e vigilância da esquistossomose nessa região não vem sendo realizadas (CRUZ; SALAZAR; CORTE, 2020). Siebra possui 179 moradores, com idades variando entre 01 e 82 anos (média de 27,6 anos). Menos de 10% da população tem acesso à água encanada, a maioria utiliza água para consumo provinda de um poço profundo que abastece a população local. Cerca de 93% da população declara ter contato com águas naturais de coleções hídricas locais. As últimas ações de diagnóstico para esquistossomose mostraram que esta localidade é considerada uma área de alta endemicidade para a doença (BEZERRA, 2020).

### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos no estudo indivíduos residentes na localidade de Siebra, Maruim, Sergipe, com faixa etária de 3 a 65 anos que participaram do inquérito coproscópico realizado por Bezerra (2020) fornecendo as amostras biológicas necessárias para a dosagem de biomarcadores urinários de lesão renal.

Foram excluídos do estudo os indivíduos que se declararam portadores de comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus e histórico de doença renal prévia, aqueles que não responderam o questionário de investigação de comorbidades e fatores de risco para doença renal (Apêndice D), bem como aqueles que apresentaram resultados divergentes entre os métodos de diagnóstico da esquistossomose mansoni.

### **4.4 Estudo prévio para diagnóstico da esquistossomose mansoni**

Os dados relacionados aos casos de esquistossomose em Siebra foram obtidos a partir de registros do inquérito de prevalência da infecção por *S. mansoni* realizado por Bezerra (2020) durante o período de Julho de 2018 a Março de 2019. O diagnóstico da doença foi realizado por meio do método de Kato-Katz. Também realizada a pesquisa sorológica de anticorpo IgG contra antígeno solúvel do ovo (SEA) de *S. mansoni* através do método de ELISA (IgG-ELISA-SEA). Todas as alíquotas de amostras biológicas (fezes e urina) do estudo de Bezerra (2020) foram encaminhadas ao laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos (LPBM), da Universidade Federal do Ceará (UFC), localizado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) da Universidade Federal do Ceará (UFC), onde foram armazenadas em ultrafreezer (-80°C). Todos os formulários, termos e banco de dados do estudo também estão no LPBM.

#### **4.4.1 Diagnóstico da infecção por *S. mansoni***

##### **4.4.1.1 Método de Kato-Katz**

O diagnóstico parasitológico da esquistossomose foi realizado pelo método de Kato-Katz.

A coleta das amostras de fezes foi realizada a partir de coletores universais (devidamente identificados) distribuídos na casa de cada morador que concordou em

participar da pesquisa. Os frascos foram recolhidos e levados a um local na comunidade (previamente montado). A confecção e leitura das lâminas foram realizadas pela equipe do Núcleo de Endemias da Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe.

O método de Kato-Katz foi realizado conforme descrito por Katz *et al.* (1972). Foram coletadas três amostras de fezes, em dias consecutivos, preparadas duas lâminas de cada amostra, utilizando o Kit Helm Test<sup>®</sup> (Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil), totalizando 6 lâminas para cada participante.

A carga média de *S. mansoni* para cada indivíduo foi calculada através da soma do número de ovos obtidos na leitura das 6 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 (ovos por gramas de fezes). Esse cálculo se baseia no fato de cada lâmina possuir 42mg de fezes, e ao ser multiplicado por 24 obtém-se o valor aproximado de 1 grama de fezes ( $42\text{mg} \times 24 = 1,008\text{g}$ ), dessa forma, o número ou a média de ovos por lâmina multiplicados por 24 resulta no número de ovos por grama de fezes (OPG). A intensidade de infecção por *S. mansoni* foi classificada como: leve (1 - 99 OPG), moderada (100 – 399 OPG) e alta ( $\geq 400$  OPG).

#### **4.4.1.2 Detecção de anticorpos contra *S. mansoni***

A coleta das amostras de sangue foi realizada através de punção digital, em disco de papel de filtro TropBio<sup>®</sup> (Cellabs Pty Ltd, Sydney, Austrália) com seis protuberâncias que absorvem especificamente 10  $\mu\text{l}$  de sangue cada, e foram armazenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Os discos de papel contendo as amostras de sangue a seco foram enviados para processamento na Divisão de Doenças Parasitárias e Malária no Centro de Controle e Prevenção de Doenças - CDC em Atlanta (GA, EUA) e os resultados foram expressos em unidades arbitrárias (AU), sendo usado o ponto de corte de 40 AU para os positivos. A pesquisa sorológica de anticorpo IgG contra antígeno solúvel do ovo (SEA) de *S. mansoni* foi realizada através do método de ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) (IgG-ELISA-SEA). Uma descrição detalhada do protocolo é fornecida no estudo de Bezerra (2020), conforme descrito anteriormente.

#### 4.5 Definição da população de estudo e formação dos grupos

A classificação da população foi realizada de acordo com os resultados do diagnóstico da esquistossomose obtidos por meio dos métodos de Kato-Katz e IgG-ELISA-SEA. Nos casos de discordância entre os dois métodos, o resultado do método de Kato-Katz foi determinante. Dois grupos foram formados:

- **Grupo positivo (GP)** – Formado por indivíduos com presença de ovos de *S. mansoni* no método de Kato-Katz, independente do resultado do teste sorológico (IgG-ELISA-SEA). O grupo foi estratificado por carga parasitária, sendo classificados como baixa carga parasitária (OPG <100) ou moderada/alta carga parasitária (OPG >100);
- **Grupo negativo (GN)** - Formado por indivíduos negativos para presença de ovos de *S. mansoni* no método de Kato-Katz e não reagentes no teste sorológico (IgG-ELISA-SEA).

#### 4.6 Avaliação renal

As amostras de urina coletadas no estudo de Bezerra (2020) foram utilizadas para a quantificação de marcadores renais no presente estudo. A coleta das amostras foi realizada a partir da distribuição de frasco coletor universal estéril (identificado) para cada morador da comunidade participante do estudo. No dia seguinte da distribuição, os frascos com a primeira urina da manhã foram coletados e encaminhados a um local na comunidade (previamente montado) para a organização e alíquotagem das amostras. Posteriormente, foram separadas em criotubos devidamente identificados alíquotas de urina (5 mL), que foram transportadas sob refrigeração e mantidas congeladas a - 80°C no Laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos (LPBM).

##### 4.6.1 Creatinina urinária, Proteinúria e albuminúria

- A creatinina urinária foi determinada baseada na Reação de Jaffé automatizado (Cobas C111, Roche®), onde ocorre a formação de um complexo de cor vermelha quando a creatinina presente na amostra reage com picrato em meio alcalino;

- A determinação de albumina na urina (albuminúria) foi realizada por meio de ensaio imunoturbidimétrico automatizado (Cobas C111, Roche<sup>®</sup>) onde ocorre uma reação de anticorpos anti-albumina com a albumina presente na amostra de urina, formando assim, complexos aglutinados albumina/anti-albumina. Os complexos formados são quantificados por meio da turbidimetria;
- A excreção de proteínas totais na urina foi quantificada pelo método colorimétrico pela reação com o vermelho de pirogalol utilizando kit comercial Sensiprot<sup>®</sup> (Labtest Diagnóstica). Nessa reação, o vermelho de pirogalol reage com o molibdato de sódio formando um complexo que, quando combinado com a proteína em meio ácido (urina) desenvolve um cromóforo de cor azul, com o máximo de absorção em 600 nm. A absorbância resultante é diretamente proporcional à concentração de proteína na amostra.

As concentrações de todos os biomarcadores e parâmetros clínicos foram corrigidas pela creatinina urinária dosada na mesma amostra e expressas em "mg/g-creatinina" (WAIKAR; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2010).

#### ***4.6.2 Quantificação dos biomarcadores urinários de lesão renal MCP-1, VEGF e Nefrina***

Os biomarcadores urinários de lesão renal Proteína Quimiotática de Monócitos 1 (MCP-1/CCL2) (DY279-Duaset, R&D Systems<sup>®</sup>), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) (DY293B-Duaset, R&D Systems<sup>®</sup>) e Nefrina (DY4269-05-Duaset, R&D Systems<sup>®</sup>) foram dosados por meio da técnica do ELISA (*Enzyme-linked immuno sorbent assay*). Para todos os biomarcadores urinários foram utilizados os kits comerciais de ensaio imunoenzimático (ELISA) da marca R&D Systems<sup>®</sup> (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), todos do tipo sanduíche, que foram realizados de acordo com os padrões dos fabricantes de cada kit comercial. O kit possui reagente suficiente para 5 a 15 placas com 96 testes por placa dependendo do biomarcador.

Nesse método, a placa de 96 poços de poliestireno (UltraCruz<sup>®</sup> ELISA Plate) é sensibilizada com um anticorpo primário com especificidade a epítomos do biomarcador humano a ser quantificado (fornecida no kit pelo fabricante). Depois, o antígeno (amostra - urina) é adicionado ao poço da placa, para a ligação do biomarcador presente na amostra ao anticorpo primário específico previamente fixado na placa. Depois é adicionado o anticorpo secundário, específico a outros epítomos do

biomarcador fixado no anticorpo primário formando o “sanduíche” anticorpo - biomarcador – anticorpo. O substrato é adicionado e produz um sinal que é proporcional à quantidade de analito presente na amostra (Figura 7).

Figura 7 – ELISA sanduiche



Fonte: R & D Systems (adaptado).

Acesso em: <https://www.rndsystems.com/resources/what-is-an-elisa-and-elisa-types>

A atividade enzimática foi medida a partir intensidade da cor gerada. A leitura colorimétrica foi realizada por espectrofotometria a 450 nm, com correção de comprimento de onda de 570 nm, em um leitor de microplacas (Biochrom® ASYS Expert Plus) (Figura 8).

Figura 8 – Leitura de Placa de ELISA



Fonte: Próprio autor

As concentrações dos biomarcadores MCP-1/CCL2 urinário (uMCP-1), do VEGF urinário (uVEGF) e da Nefrina urinária (uNefrina) foram corrigidos pela

creatinina urinária da mesma amostra (WAIKAR; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2010) e expressos como “pg/mg-Cr”.

Todos os protocolos de avaliação renal (bioquímicos e quantificação dos novos biomarcadores renais urinários) foram realizados no Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica e a leitura das placas de ELISA foram realizadas em espectrofotômetro do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT). Os laboratórios citados estão localizados no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

#### **4.7 Análises estatísticas**

Os dados categóricos foram expressos como contagem absoluta com frequência e porcentagens e foram comparados pelo Teste de Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher. Todas as variáveis quantitativas foram testadas para distribuição normal usando o teste de Shapiro-Wilk. Variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão e os dados não normais foram apresentados como mediana e intervalo interquartil. O teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn e Teste de Mann-Whitney foram aplicados para comparar médias / medianas de variáveis contínuas de modo apropriado com a distribuição dos dados entre os grupos. As correlações entre os biomarcadores renais urinários não tradicionais e os marcadores clássicos de função renal foram ajustadas pela creatinina urinária e avaliadas através da correlação coeficiente Rho de Spearman. Todas as análises foram realizadas utilizando IBM SPSS para Macintosh, versão 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Foi estabelecida significância estatística em 5% ( $P < 0,05$ ).

#### **4.8 Aspectos éticos**

Esse estudo faz parte de um projeto maior (guarda-chuva) intitulado “ANTÍGENOS CIRCULANTES NO DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EM RESIDENTES DE ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE DO BRASIL” que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará sob o número de parecer: 2.647.566 (Anexo A) e no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe sob nº do parecer 2.806.891 (Anexo B). A inclusão do estudo de avaliação renal foi solicitada

para os CEPs da Universidade Federal do Ceará e da Universidade Federal de Sergipe, mediante envio de adendo ao projeto original, e foi concedida aprovação sob os números de parecer 3.511.830 e 4.294.775 (Anexos C e D), respectivamente.

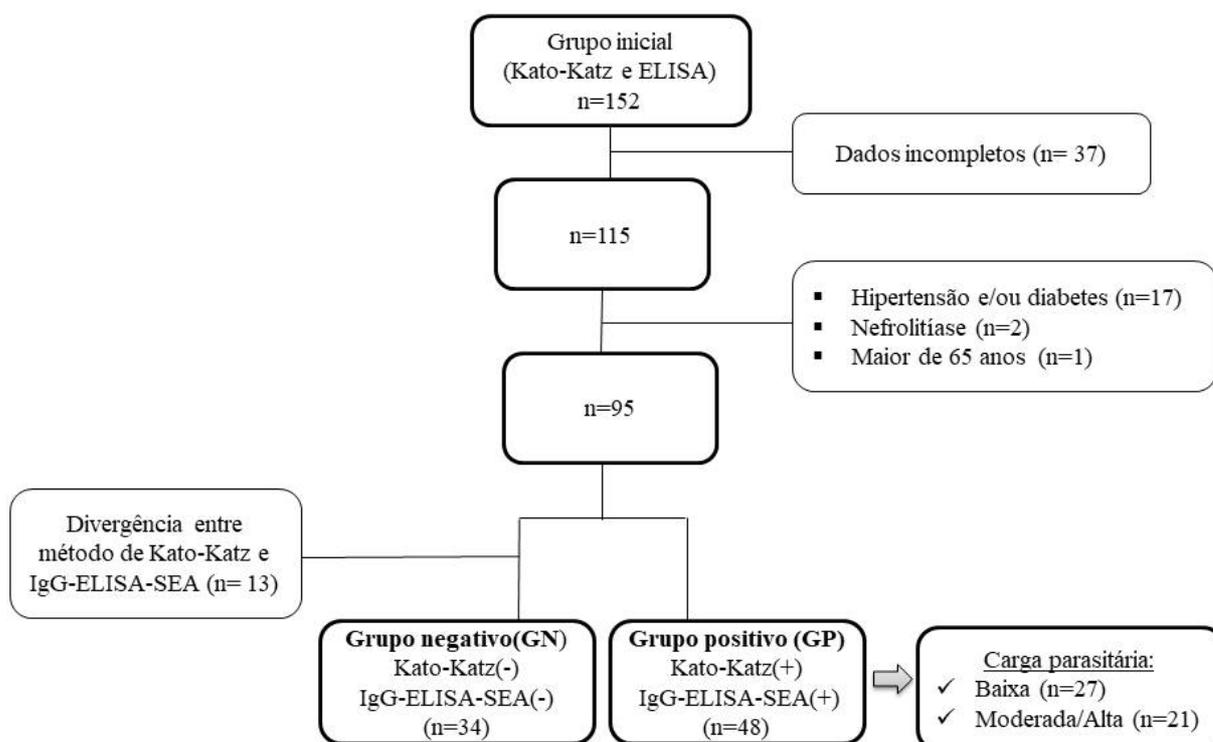
A comunidade foi esclarecida sobre o estudo e antes da inscrição e foram assegurados pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e receberam informações sobre a pesquisa. Após esclarecidos todos os objetivos, eventuais riscos e importância da pesquisa, os indivíduos que concordaram com a participação no estudo assinaram o TCLE. Os menores de idade participaram da pesquisa mediante a autorização dos pais, sendo estes os responsáveis pela assinatura do TCLE destas crianças e pela resposta aos questionários das mesmas. No entanto, o indivíduo menor de idade que sabia ler e escrever assinou o TALE.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização dos grupos de estudo e adesão

Considerando os resultados dos exames de diagnóstico para *S. mansoni* no estudo de Bezerra (2020) inicialmente foi selecionado um total de 152 participantes. Foram excluídos do estudo trinta e sete (37) que não responderam o questionário de investigação de comorbidades e fatores de risco para a doença renal. Vinte apresentavam comorbidades e 13 tiveram divergência nos métodos diagnósticos (negativo no Kato-Katz, porém IgG reagente no ELISA). Portanto, foram incluídos nesse estudo um total de 82 participantes, dos quais 41,46% (n= 34) negativos (Grupo Negativo – GN) e 58,53% (n= 48) positivos para infecção por *S. mansoni* (Grupo Positivo - GP), conforme a detecção de ovos de *S. mansoni* pelo método de Kato-Katz e a confirmação pela sorologia IgG-ELISA-SEA (Figura 9).

Figura 9 - Fluxograma dos pacientes positivos e negativos para esquistossomose mansoni avaliados neste estudo



## **5.2 Caracterização dos indivíduos e avaliação dos marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais.**

A média de idade dos oitenta e dois participantes do estudo foi de  $20,59 \pm 15,84$  anos, que apresentou uma diferença significativa entre os grupos estudados. Cerca de 53,65% (44/82) dos participantes tinha idade até 15 anos e 46,34% (38/82) idade superior a 15 anos. A maioria (52,43%) era do sexo feminino. Os números de ovos por grama de fezes (OPG) variou de 3,9 a 4155,9, com mediana expressa na tabela 2.

Na comparação entre os grupos Kato-Katz positivo (GP) e Kato-Katz negativo (GN) não foi observada diferenças significativas nos marcadores clássicos de função renal (albuminúria e proteinúria). Quanto aos biomarcadores renais urinários não tradicionais foi observado um aumento significativo de VEGF urinário (uVEGF) no GP em comparação ao GN [GP: 38,87 (17,22 – 207,78) pg/mg-Cr vs. GN: 7,96 (3,57 – 19,47) pg/mg-Cr,  $p=0,004$ ]. Os níveis urinários de MCP-1 (uMCP-1) não diferiram entre os dois grupos. A nefrina urinária (uNefrina) foi indetectável na maioria dos participantes, detectável em apenas 16,66% (8/48) do GP e em 29,41% (10/34) do GN, não apresentando diferença estatística no comparativo entre os grupos (Tabela 2).

## **5.3 Avaliação dos marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais por faixa etária**

Ao compararmos os grupos GP e GN por diferentes faixas etárias, observamos que os pacientes com idade até 15 anos do GN apresentavam níveis mais elevados de albuminúria em relação ao GP [(GN: 12,8 (9,57 – 25,04) mg/g-Cr vs GP: 7,93 (5,17 – 11,59) mg/g-Cr,  $p=0,012$ )]. Os demais marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais não apresentaram diferença significativa (Tabela 3).

Na faixa etária maiores de 15 anos, houve um aumento significativo de VEGF urinário (uVEGF) no GP em relação ao GN [(GP: 34,64 (17,22 – 88,19) pg/mg-Cr vs GN: 7,96 (5,21 – 19,47) pg/mg-Cr,  $p=0,042$ )]. Os demais biomarcadores renais urinários não tradicionais e marcadores clássicos de função renal não apresentaram significância nesta faixa etária (Tabela 3).

Tabela 2 - Caracterização do Grupo Positivo (GP) e Grupo Negativo (GN), níveis dos marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais.

	GP (n=48)	GN (n=34)	P*
<b>Sexo</b>			0,827
Feminino, n (%)	25 (52,1)	18 (54,5)	
Masculino, n(%)	23 (47,9)	16 (45,5)	
<b>Idade</b>	22,71±15,13	17,59±16,55	0,011*
Até 15 anos, n (%)	23(47,9)	21(61,8)	
Maiores de 15 anos, n (%)	25(52,1)	13(38,2)	
<b>OPG (carga parasitária)</b>	78 (16,95 - 567,95)		
Baixa	27 (56,25)		
Moderada/alta	21 (43,75)		
<b>Marcadores clássicos e Biomarcadores urinários não tradicionais</b>			
Albuminúria (mg/g-Cr)	6,55 (4,81 – 11,78)	10,74 (4,73 – 23,93)	0,182
Proteinúria (mg/g-Cr)	0,11 (0,08 – 0,2)	0,13 (0,08 – 0,28)	0,440
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	66,37 (33,04 – 131,13)	59,46 (21,77 – 183,72)	0,790
uVEGF (pg/mg-Cr)	38,87 (17,22 – 207,78)	7,96 (3,57 – 19,47)	0,004*
<b>uNefrina (pg/mg-Cr)</b>			
<i>Detectável (n,%)</i>	8 (16,66)	10 (29,41)	0,494

Dados expressos como mediana e intervalo interquartilico entre parênteses ou número absoluto e porcentagem entre parêntesis. Teste do qui-quadrado foi usado para dados categóricos e Teste de Mann-Whitney para dados não normais. "g-Cr" = concentração do marcador renal clínico corrigido pela creatinina urinária; "mg-Cr" = concentração do biomarcador corrigida pela creatinina urinária; GP, Grupo Positivo; GN, Grupo Negativo; uMCP-1, Proteína quimiotática de monócitos-1 urinária.; uVEGF, Fator de crescimento vascular endotelial urinário; uNefrina, Nefrina urinária. \*p< 0.05.

Tabela 3 - Marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais nos pacientes positivos (GP) e negativos (GN) para a infecção por *S. mansoni* em diferentes faixas etárias.

	Faixa etária: até 15 anos			Faixa etária: maiores de 15 anos		
	GP (n=23)	GN (n=21)	<i>p</i> *	GP (n=25)	GN (n=13)	<i>p</i> *
Albuminúria (mg/g-Cr)	7,93 (5,17 – 11,59)	12,8 (9,57 – 25,04)	0,012	5,61 (4,79 – 12,2)	4,73 (3,64 – 10,97)	0,200
Proteinúria (mg/g-Cr)	0,13 (0,1 – 0,25)	0,16 (0,11 – 0,31)	0,681	0,09 (0,07 – 0,12)	0,09 (0,07 – 0,13)	0,903
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	56 (34,09 – 115,76)	75,26 (21,77 – 204,96)	0,443	68,85 (26,73 – 141,29)	42,41 (23,24 – 76,88)	0,345
uVEGF (pg/mg-Cr)	128,64 (28,56 – 287,57)	8,91 (1,94 – 23,07)	0,073	34,64 (17,22 – 88,19)	7,96 (5,21 – 19,47)	0,042*
uNefrina (pg/mg-Cr)						
<i>Detectável (n,%)</i>	4 (17,39)	4 (19,04)	0,282	4 (8,33)	6 (17,64)	1,000

Dados expressos como mediana e intervalo interquartilico entre parênteses ou número absoluto e porcentagem entre parênteses. Teste Exato de Fisher foi usado para dados categóricos e Teste de Mann-Whitney para dados não normais. "g-Cr" = concentração do marcador renal clínico corrigido pela creatinina urinária; "mg-Cr" = concentração do biomarcador corrigida pela creatinina urinária; GP, Grupo Positivo; GN, Grupo Negativo; uMCP-1, Proteína quimiotática de monócitos-1 urinária.; uVEGF, Fator de crescimento vascular endotelial urinário; uNefrina, Nefrina urinária. \* $p < 0.05$ .

#### 5.4 Avaliação dos marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais nas diferentes cargas parasitárias encontradas.

Nos participantes positivos para a infecção (GP) com baixa carga parasitária de *S. mansoni* foi observado níveis significativos de VEGF urinário (uVEGF) [44,19 (15,38 – 183,14) pg/mg-Cr,  $p= 0,020$ ] em comparação com os participantes com carga parasitária moderada/alta [34,64 (17,85 – 207,78) pg/mg-Cr] e o GN [7,96 (3,57 – 19,47) pg/ mg-Cr]. Os demais biomarcadores renais urinários MCP-1 (uMCP-1) e nefrina (uNefrina) e marcadores renais clínicos não foram significantes (Tabela 4).

Não houve correlação entre marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais

Tabela 4 - Marcadores clássicos de função renal e biomarcadores renais urinários não tradicionais nas diferentes cargas parasitárias encontradas

	GP (CARGA PARASITÁRIA)			<i>p</i> *
	GN (n= 34)	BAIXA (n = 27)	MODERADA / ALTA (n= 21)	
Albuminúria (mg/g-Cr)	10,74 (4,73 – 23,93)	6,25 (4,81 – 9,92)	8,35 (4,96 – 13,16)	0,365
Proteinúria (mg/g-Cr)	0,13 (0,08 – 0,28)	0,1 (0,08 – 0,27)	0,12 (0,08 – 0,17)	0,695
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	59,46 (21,77 – 183,72)	66,37 (26,73 – 141,29)	58,27 (33,78 – 126,33)	0,962
uVEGF (pg/mg-Cr)	7,96 (3,57 – 19,47)	44,19 (15,38 – 183,14)	34,64 (17,85 – 207,78)	0,020*
uNefrina (pg/mg-Cr)				
<i>Detectável (n,%)</i>	10 (29,41)	6 (22,22)	2 (9,52)	0,494

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses ou número absoluto e porcentagem entre parênteses. Teste do qui-quadrado foi usado para dados categóricos e Teste de Kruskal-Wallis para análise dos grupos. "g-Cr"= concentração do marcador renal clínico corrigido pela creatinina urinária; "mg-Cr" = concentração do biomarcador corrigida pela creatinina urinária; GP, Grupo Positivo; GN, Grupo Negativo; uMCP-1, Proteína quimiotática de monócitos-1 urinária.; uVEGF, Fator de crescimento vascular endotelial urinário; uNefrina, Nefrina urinária. \* $p < 0,05$ .

## 6 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que investigou a relação entre novos biomarcadores urinários de lesão renal e as diferentes cargas parasitárias de *S. mansoni*, estratificadas a partir do método de Kato-Katz, que é o método recomendado pela OMS para o diagnóstico da infecção humana por *S. mansoni*, e também o utilizado nos inquéritos coproscópicos e em investigações epidemiológicas realizadas no Brasil (WHO, 1993; BRASIL, 2019). No presente estudo, os indivíduos positivos para infecção por *S. mansoni* e sem doença renal clinicamente evidente apresentaram um aumento significativo dos níveis de VEGF urinário em relação ao grupo negativo para esquistossomose, o que sugere um risco para o desenvolvimento de lesão podocitária nesses pacientes.

Na população estudada, a albumina urinária e proteinúria se encontravam todas dentro da faixa normal de excreção. Também não foi observada correlação dos níveis dos marcadores clássicos de função renal com os níveis elevados de VEGF urinário ou dos demais biomarcadores urinários aqui estudados. Esses dados divergem dos achados de Sousa *et al.* (2019), onde os níveis urinários de VEGF não foram significantes, apesar de serem mais elevados nos pacientes positivos para esquistossomose em relação ao grupo negativo, porém, quando comparados os biomarcadores considerando-se apenas o grupo positivo houve correlação significativa do VEGF com albuminúria e proteinúria. No estudo prospectivo realizado por Bezerra (2018) em pacientes com leishmaniose visceral, outra doença infecto-parasitária que acomete os rins principalmente através da deposição de imunocomplexos, não foi observada diferença significativa nos níveis de VEGF urinário dos pacientes durante a admissão hospitalar ou durante o tratamento, também não sendo observada a sua associação com outros marcadores renais (BEZERRA, 2018). Em alguns estudos relacionados ao VEGF e doença renal associada ao diabetes, não foi observada correlação dos níveis urinários de VEGF com albuminúria (VERON *et al.*, 2011; LENZ *et al.*, 2003). O VEGF tem um papel fundamental na manutenção adequada da barreira de filtração glomerular (APTE; CHEN; FERRARA, 2019). No rim, a sua expressão ocorre principalmente nos podócitos, e mediante hipóxia renal, ocorre o aumento de sua expressão e angiogênese desregulada, o que pode causar uma perda capilar persistente levando a progressão da doença renal e ao desenvolvimento de DRC (TANAKA; TANAKA; NANGAKU, 2015).

A expressão aumentada de VEGF já é relatada em algumas glomerulopatias. Na fase inicial da doença renal diabética, por exemplo, os podócitos produzem excessivamente VEGF estimulados pela inibição do óxido nítrico, induzindo a proliferação celular, lesão e perda de podócitos, contribuindo assim, para a progressão do dano glomerular (KANETSUNA *et al.*; 2007; NAKAGAWA, 2007; NAKAGAWA *et al.*, 2007). Kim e colaboradores (2004) ao examinar os níveis plasmáticos e urinários de VEGF em pacientes diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos, constatou que as concentrações urinárias do biomarcador foram significativamente maiores nos pacientes diabéticos em relação ao controle. Correlação com a excreção de albumina de 24 horas foi observada mais fortemente com VEGF urinário em relação ao VEGF plasmático, o que sugeriu o VEGF urinário como um marcador precoce para prever progressão da nefropatia diabética (KIM *et al.*, 2004).

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) é o padrão de lesão glomerular mais associada à nefropatia esquistossomótica, e ocorre secundária à deposição de imunocomplexos nos glomérulos. (NUSSENZVEIG *et al.*, 2002; NEVES *et al.*, 2020a). A dinâmica de aumento ou inibição do VEGF tem sido estudada e apontada como um possível alvo terapêutico na GNMP, com resultados promissores para a melhora da função renal (MASUDA *et al.*, 2001; HAAS *et al.*, 2007). Na glomerulopatia colapsante (GC) a superexpressão de VEGF nos podócitos também já foi relatada (EREMINA *et al.*, 2003). A GC é multifatorial, associada à infecção por HIV, ocorrendo também de forma secundária à exposição a diversos patógenos virais (BESSE *et al.*, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2019; QUEIROZ *et al.*, 2020). Recentemente foi relatado o primeiro caso de GC associado à infecção por *S. mansoni* em um paciente com genótipo APOL1, mostrando que esse helminto serviu como um gatilho para a glomerulopatia, que evoluiu rapidamente para doença renal terminal (DRT), mesmo após o tratamento (NEVES *et al.*, 2020b).

Identificamos discreta elevação dos níveis de MCP-1 urinário no grupo Kato-Katz positivo em relação ao grupo Kato-Katz negativo, porém, não significativo. Os estudos de Hanemann e colaboradores (2013) e Duarte e colaboradores (2014) mostraram que pacientes com esquistossomose mansoni apresentavam níveis elevados de MCP-1 urinário que se correlacionaram positivamente com albuminúria. Em outras doenças infecciosas como a hanseníase (MENESES *et al.*, 2014) e a leishmaniose visceral (MENESES *et al.*, 2018), os níveis de MCP-1 urinário também foram elevados

e correlacionados com a taxa de excreção da albumina na urina, sugerindo a presença de inflamação e maior risco para o desenvolvimento de doença renal.

A uNefrina foi indetectável em grande parte dos pacientes, tanto no grupo Kato-Katz positivo quanto no grupo Kato-Katz negativo. Até o momento não se tem conhecimento de estudos relacionados ao papel da nefrina em glomerulopatias associadas a doenças parasitárias. A nefrina é uma proteína de grande importância para a sobrevivência dos podócitos, expressa no diafragma de fenda, localizado entre os processos podais, formando a barreira seletiva que evita a perda de proteínas e macromoléculas no processo de filtração renal (CAMPION *et al.*, 2017). Na nefropatia diabética, a expressão de nefrina e VEGF é comumente desregulada (SUNG *et al.*, 2006; LIU *et al.*, 2007). A nefrina tem a sua regulação diminuída quando há um excesso de VEGF, e as alterações na sua excreção estão associadas à lesão e perda de podócitos, no caso do diabetes, esta perda parece preceder a progressão da doença renal (DOUBLIER *et al.*, 2003; VERON *et al.*, 2011).

No presente estudo foi observada uma diferença significativa da albuminúria entre indivíduos parasitados e não parasitados na faixa etária até 15 anos, porém, ambos os grupos apresentaram excreção média inferior a 30 mg/g-Cr, considerado normal. Os demais biomarcadores renais estudados não apresentaram diferença significativa nessa faixa etária. Existem poucos estudos sobre dano renal associado à esquistossomose mansoni em crianças, e estes foram realizados em áreas endêmicas da África, porém divergem entre si. Estudos realizados no Sudão e no Quênia mostraram que a infecção por *S. mansoni* não foi associada ao dano renal em crianças (ELSHEIKH *et al.*, 1989; JOHANSEN *et al.*, 1994). Uma revisão sistemática sobre doença renal em crianças da África Subsaariana apontou a esquistossomose como o principal fator de risco para desenvolvimento desse agravo (KAYANGE *et al.*, 2014). Na Tanzânia, o *S. mansoni* foi fortemente associado à disfunção renal em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (KAYANGE *et al.*, 2015).

Observamos que os níveis de VEGF urinário no GN foram bem inferiores aos níveis do biomarcador renal nos pacientes positivos para a esquistossomose, permanecendo elevado em todas as intensidades da infecção, inclusive nos pacientes com baixa carga de *S. mansoni*. O estudo de Sousa (2019) em pacientes com esquistossomose mansoni residentes de uma área de baixa endemicidade no Nordeste do Brasil, não encontrou significância entre a diferença dos níveis de VEGF urinário entre os grupos positivo e negativo. Porém, foi observada correlação significativa entre as

concentrações urinárias de VEGF e de Antígeno Anódico Circulante (CAA) de *S. mansoni*, mensurado por meio do ensaio UCP-LF CAA, o que sugeriu uma associação entre a lesão renal causada pelo *S. mansoni* e um possível dano de podócitos. O apagamento dos processos podocitários na infecção por *S. mansoni* já foi relatado em outros estudos (EID *et al.*, 2017; NEVES *et al.*, 2020b). Os podócitos são estruturas que possuem prolongamentos chamados processos podocitários ou pedicelos que interagem com a membrana basal glomerular, sendo a principal barreira de filtração de proteínas (TRYGGVASON; PATRAKKA; WARTIOVAARA, 2006). A lesão de podócitos ocorre através da diminuição de seus processos primários e secundários, com alterações na barreira e passagem de moléculas importantes como a albumina (MUKHI *et al.*, 2017). Estas células são altamente especializadas, com capacidade proliferativa limitada, não sendo regeneradas após perda ou lesão (RANGLES *et al.*, 2016; VERON *et al.*, 2011; SUGIMOTO *et al.*, 2003).

A alta carga parasitária é um parâmetro importante para o acompanhamento e manejo dos pacientes com esquistossomose pelas equipes de saúde, todavia, os relatos quanto à associação da glomerulopatia esquistossomótica e carga parasitária ainda são controversos. Em estudos com modelos experimentais de *S. mansoni*, são relatadas correlações significativas entre a doença renal, a duração e carga da infecção (SOBH *et al.*, 1991; CHISTY *et al.*, 2002). Em contrapartida, investigações epidemiológicas relacionadas à lesão renal e indivíduos infectados por *S. mansoni*, realizadas em áreas endêmicas para a esquistossomose no Brasil e no continente africano, não encontraram correlação entre proteinúria e intensidade da infecção (LEHMAN *et al.*, 1975; BINA *et al.*, 1985; JOHANSEN *et al.*, 1994).

Em áreas endêmicas, a intensidade da infecção geralmente é maior nas crianças do que nos adultos (ANDERSON *et al.*, 2020), porém até 40% dos adultos permanecem ativamente infectados (COLLEY; SECOR, 2014). No decorrer dos anos, alguns adultos podem adquirir resistência a reinfeção a partir de fatores como idade, após sucessivos tratamentos medicamentosos ou adquirir uma resistência natural denominada “normais endêmicos” (BUTTERWORTH *et al.*, 1985; BUTTERWORTH *et al.*, 1987; CORREA-OLIVEIRA *et al.*, 1989; PEARCE; MCDONALD, 2002). Os mecanismos dessa resistência contribuem para que indivíduos expostos a repetidas infecções não desenvolvam grandes cargas parasitárias (GAZZINELLI *et al.*, 1992; BRASIL, 2014). No presente estudo, os pacientes positivos para a infecção por *S. mansoni* demonstraram indício de dano glomerular, que é cumulativo, evidenciado por

uma concentração de VEGF na urina bem superior ao grupo negativo e possivelmente a dinâmica de infecção e resistência relatada anteriormente explique o fato dos níveis do biomarcador serem mais elevados nos participantes do estudo infectados com baixa carga parasitária de *S. mansoni*, visto que, a maior parte destes (59,25%) eram de adultos. A maior cronicidade da esquistossomose pode ter influenciado na desregulação do biomarcador.

A formação dos grupos GP e GN foram realizadas a partir dos resultados obtidos pelo método de Kato-Katz, porém a diminuição da sensibilidade do método em baixas cargas parasitárias (LINDHOLZ *et al.*, 2018), pode ter subestimado o número real de pacientes positivos para a esquistossomose. Excluímos 13 indivíduos, onde o exame parasitológico (Kato-Katz) foi negativo para ovos de *S. mansoni*, porém, com IgG reagente para o extrato do antígeno solúvel do ovo (SEA) de *S. mansoni* na sorologia (ELISA) (Figura 9), de modo a garantir um GN puro e que não gerasse dúvida. Ressaltando que foram confeccionadas 6 lâminas de Kato-Katz (2 lâminas de cada uma das 3 amostras de fezes) de cada paciente, para aumento a sensibilidade do método.

Nas áreas endêmicas, apesar da redução da morbidade e mortalidade promovida pelas ações do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) no Brasil, não houve redução dos percentuais de acometimento renal nos doentes, que permanece sendo um problema relevante (CORREIA *et al.*, 1997; ANDRADE, 1998; RODRIGUES *et al.*, 2010). Na região Nordeste, um aumento da morbidade e mortalidade dos portadores de formas crônicas da esquistossomose tem sido associado à disfunção renal causada pela infecção por *S. mansoni* (DUARTE *et al.*, 2015). O presente estudo mostrou evidências de lesão de podócito em pacientes com esquistossomose mansoni, principalmente nos indivíduos acima de 15 anos, e que a longo prazo podem ter perdas na qualidade de vida e na produtividade.

O acometimento renal na esquistossomose ocorre de forma lenta, progressiva e geralmente assintomática durante anos, a manifestação de sintomas é um indicativo de perda significativa da função renal que não é responsiva à terapêutica antiparasitária (MARTINELLI *et al.*, 1989; HANEMANN *et al.*, 2013; BRASIL, 2014; DUARTE *et al.*, 2019; NEVES *et al.*, 2020a). Desta forma, o diagnóstico precoce do dano renal tem impacto significativo na sobrevida desses pacientes (TESCH, 2010). O uso de biomarcadores renais mais sensíveis pode permitir a detecção precoce da lesão

renal subclínica, contribuindo na prevenção da progressão desse dano renal para estágios mais avançados e para DRC (VAIDYA; FERGUSON; BONVENTRE, 2008).

No nosso estudo, as dosagens de albuminúria e proteinúria, marcadores clássicos utilizados na prática clínica e no diagnóstico da DRC, estavam nos limites normais, porém, o VEGF urinário apresentou níveis elevados nos pacientes positivos para esquistossomose, apontando uma possível lesão podocitária nesses indivíduos. Porém, não podemos desconsiderar a possibilidade do VEGF urinário detectado seja de caráter sistêmico, dado que o biomarcador não se correlacionou com outros parâmetros renais (albuminúria ou proteinúria) e também pelo fato que não foi possível realizarmos a dosagem do VEGF no sangue, para efeito comparativo. Os nossos achados evidenciam a necessidade de mais estudos para avaliação do VEGF como um biomarcador precoce no dano renal associado ao *S. mansoni*, sendo importante a investigação de outros biomarcadores no mesmo contexto clínico e também de lesão renal tubular, para um melhor entendimento e compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de lesão e progressão do dano renal na esquistossomose (PARIKH; MANSOUR, 2017).

O desenho transversal do estudo gerou algumas limitações, não permitindo acompanhamento da evolução das alterações renais encontradas. Outro fator que possa ter gerado viés nas análises é a possibilidade de diagnóstico falso-negativo para a esquistossomose devido à baixa sensibilidade do método Kato-Katz em indivíduos com baixas cargas parasitárias. Pacientes com resultado Kato-Katz negativo e IgG-SEA positivo foram excluídos deste estudo, o que pode ter subestimado a detecção de danos renais através da dosagem dos biomarcadores. Alguns pontos importantes a serem considerados em estudos futuros são: um maior tamanho amostral de pacientes; a avaliação dos parâmetros clínicos e a mensuração desses biomarcadores também em amostra de sangue para comparação com a excreção urinária, visto que as amostras de urina podem apresentar viés de concentração. A realização de estudos prospectivos é importante e permitindo um melhor acompanhamento e uma melhor visualização de como a excreção dos biomarcadores e os danos renais se correlacionam ao longo do tempo nesses indivíduos.

Ressalta-se a necessidade da implementação de estratégias para o monitoramento da nefropatia esquistossomótica em áreas endêmicas, visando à detecção precoce, diagnóstico e tratamento, de modo a evitar a progressão da doença renal. Essas ações precisam ser integradas as medidas de vigilância e controle do PCE,

para que o rastreio e o acompanhamento de um possível dano renal seja iniciado logo após o diagnóstico dos pacientes com esquistossomose, mesmo com baixa carga parasitária. É de fundamental importância a sensibilização dos profissionais da saúde das Unidades Básicas do Sistema Único de Saúde (SUS) para o reconhecimento desse problema e adequado manejo clínico desses pacientes, incluindo o acompanhamento da função renal. Essas ações de promoção da saúde podem contribuir na melhoria da qualidade de vida da população e com consequente redução de gastos para o SUS, já tão carente de recursos. A doença renal além de onerar os cofres públicos, também incapacita uma parte da população, levando a impactos negativos na economia local (SESSO *et al.*, 2016; ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

## 7 CONCLUSÃO

A população estudada apresentou os três perfis de intensidade de infecção (baixa, moderada e alta) na determinação da carga parasitária de *S. mansoni* em ovos por grama de fezes (opg).

Os pacientes positivos para esquistossomose mansoni não apresentavam manifestações clínicas de doença renal, não sendo observadas alterações dos marcadores clássicos de função renal. Entretanto, sinais aumentados de dano glomerular foram evidenciados pelo aumento significativo dos níveis de VEGF na urina desses pacientes, inclusive nos portadores de baixa carga parasitária de *S. mansoni*.

O VEGF urinário parece ser um biomarcador sensível e útil na detecção da nefropatia esquistossomótica ainda subclínica.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, p.409.
- ABENSUR, H. Biomarcadores na Nefrologia. **Sociedade Brasileira de Nefrologia**. 1<sup>a</sup> ed. São Paulo; 2011. Disponível em <https://arquivos.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2020.
- ABENSUR, H.; NUSSENZVEIG, I.; SALDANHA, L.B.; PESTALOZZI, M.S.C.; BARROS, M.T.; MARCONDES, M.; BARROS, R.T. Nephrotic syndrome associated with hepatointestinal schistosomiasis. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 34, n. 4, p.273-276, 1992.
- ALCALDE, P.R., KIRSZTAJN, G.M. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol.** v. 40, n. 2, p.122-129, 2018.
- ALEMU, M.; ZIGTA, E.; DERBIE, A. Under diagnosis of intestinal schistosomiasis in a referral hospital, North Ethiopia. **BMC Res Notes**, v. 11, n. 1, p. 245, 2018.
- AMARAL, R.S.; PORTO, M.A.S. Evolução e situação do controle da esquistossomose no Brasil., **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 27, n. 2, p. 73-90, 1994.
- ANDERSON, T.J.C.; ENABULELE, E.E. *Schistosoma mansoni*. **Trends Parasitol.**, v. 37, n. 2, p.176-177, 2020.
- ANDRADE, Z.A.; DE QUEIROZ, A.C. Renal lesions in hepatosplenic schistosomiasis. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 10, p. 36-40, 1968.
- ANDRADE, Z.A.; ROCHA, H. Schistosomal glomerulopathy. **Kidney Int.**, v. 16, n. 1, p. 23-29, 1979.
- ANDRADE, Z.A.; VAN MARCK, E.A.E. Schistosomal glomerular disease. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v. 79, n. 4, p. 499-506, 1984.
- ANDRADE, Z.A.; PEIXOTO, E. Pathology of periportal fibrosis involution in human schistosomiasis. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 34, n. 4, p. 263-272, 1992.
- ANDRADE, Z.A. The situation of hepatosplenic schistosomiasis in Brazil today. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** . 93 (Supl 1), p. 313-316, 1998.
- ANOCHIE, I.; EKE, F. Chronic renal failure in children: a report from Port Harcourt, Nigeria (1985–2000) **Pediatr Nephrol.** v. 18, p. 692–695, 2003.
- APTE, R.S.; CHEN, D.S.; FERRARA, N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. **Cell.** v. 176, n. 6, p. 1248-1264, 2019.
- ARAÚJO, S.A., CORDEIRO, T.M., BELISÁRIO, A.R., ARAÚJO, R.F.A., MARINHO, P.E.S., KROON, E.G., OLIVEIRA, D.B., TEIXEIRA, M.M., SILVA,

A.C.S. First report of collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis triggered by arbovirus: dengue and Zika virus infection. **Clin Kidney J.**, v. 12, n. 3, p. 355-361, 2019.

BANBA, N.; NAKAMURA, T.; MATSUMURA, M.; KURODA, H.; HATTORI, Y.; KASAI, K. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy. **Kidney Int.**, v. 58, p. 684–690, 2000.

BARSOUM, R.S. Schistosomal glomerulopathy: selection factors. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 2, n. 6, p. 488-497, 1987.

BARSOUM, R.S. Schistosomal glomerulopathies. **Kidney Int.**, v. 44, n.1, p. 1-12, 1993.

BARSOUM, R. The changing face of schistosomal glomerulopathy. **Kidney Int.**, v. 66, p. 2472-2484, 2004.

BARSOUM, R.S.; ESMAT, G.; EL-BAZ, T. Human schistosomiasis: clinical perspective: review. **J Advanc Res**, v. 4, p. 433-44, 2013.

BARTLETT, C.S.; JEANSSON, M.; QUAGGIN, S.E. Vascular Growth Factors and Glomerular Disease. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 78, p.437-461, 2016.

BASILE, D.P.; FREDRICH, K.; CHELLADURAI, B.; LEONARD, E.C.; PARRISH, A.R. Renal ischemia reperfusion inhibits VEGF expression and induces ADAMTS-1, a novel VEGF inhibitor. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 294, p.928–936, 2008.

BESSE, W., MANSOUR, S., JATWANI, K., NAST, C.C., BREWSTER, U.C. Collapsing glomerulopathy in a young woman with APOL1 risk alleles following acute parvovirus B19 infection: a case report investigation. **BMC Nephrol.**, v. 17, n. 1, p. 125, 2016.

BEZERRA, D. F. **Antígenos circulantes no diagnóstico da esquistossomose mansoni em residentes de área de alta endemicidade no Nordeste do Brasil.** 2020. 108 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

BEZERRA, G. F. **Avaliação de novos biomarcadores no diagnóstico precoce da lesão renal aguda em pacientes com leishmaniose visceral em uso de Anfotericina B lipossomal.** 2018. 80 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

BIANCONE, L.; BUSSOLATI, B.; MAZZUCCO, G.; BARRECA, A.; GALLO, E.; ROSSETTI, M.; MESSINA, M.; NUSCHAK, B.; FOP, F.; MEDICA, D.; CANTALUPPI, V.; CAMUSSI, L.; SEGOLONI, G. P. Loss of nephrin expression in glomeruli of kidney-transplanted patients under m-TOR inhibitor therapy. **Am J Transplant.**, v.10, n. 10, p.2270–278, 2010.

BINA, J. C.; ANDRADE, Z. A.; DIETZE, R.; PRATA, A. field study of proteinuria in individuals infected with *Schistosoma mansoni*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 18, n. 1, p. 7-10, 1985.

- BINA, J.C. Influência da terapêutica específica na evolução da esquistossomose mansoni. **Rev. Patol. Trop.**, v. 10, p. 221-267, 1981.
- BLANCHARD, T. J. Schistosomiasis. **Travel Med. Infect. Dis.**, v. 2, p. 5-11, 2004.
- BOROS, D. L.; WARREN, K. S. Delayed hypersensitivity-type granuloma formation and dermal reaction induced and elicited by a soluble factor isolated from *Schistosoma mansoni* eggs. **J Exp Med.**, v. 132, n. 3, p. 488-507, 1970.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015**. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 100 p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_integrado\\_acoes\\_estrategicas\\_hanseniasse.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_hanseniasse.pdf)
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em saúde**. 3. ed. Brasília: MS: SVS, 2019. 739 p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf)
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância da Esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2014; 144 p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia\\_esquistossome\\_mansoni\\_diretrizes\\_tecnicas.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf)
- BRITO, T.; NUSSENZVEIG, I.; CARNEIRO, C. R. W.; SILVA, A. M. G. *Schistosoma mansoni* associated glomerulopathy. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.**, v. 41, n. 5, p. 269-272, 1999.
- BROSIUS, F.C.; COWARD, R.J. Podocytes, Signaling Pathways, and Vascular Factors in Diabetic Kidney Disease. **Adv. Chronic Kidney Dis.**, v. 21, n. 3, p.304-310, 2014.
- BUTROUS G. Schistosome infection and its effect on pulmonary circulation. **Glob. Cardiol. Sci. Pract.** v. 1, n. 5, 2019.
- BUTTERWORTH, A.E., BENSTED-SMITH, R., CAPRON, A., CAPRON, M., DALTON, P.R., DUNNE, D.W., GRZYCH, J.M., KARIUKI, H.C., KHALIFE, J., KOECH, D., MUGAMBI, M., OUMA, J.H., ARAP SIONGOK, T.K., STURROCK, R.F. Immunity in human schistosomiasis mansoni: prevention by blocking antibodies of the expression of immunity in young children. **Parasitology**. v. 94 (Pt 2), p. 281-300, 1987.
- BUTTERWORTH, A.E., CAPRON, M., CORDINGLEY, J.S., DALTON, P.R., DUNNE, D.W., KARIUKI, H.C., KLMANI, G., KOECH, D., MUGAMBI, M., OUMA, J.H., PRENTICE, M.A, RICHARDSON, B.A., ARAP SIONGOK, T.K., STURROCK, R.F., TAYLOR, D.W. Immunity after treatment of human schistosomiasis mansoni. II. Identification of resistant individuals, and analysis of their immune responses. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 79, n. 3, p. 393-408, 1985.

CAMPION, C.G., SANCHEZ-FERRAS, O., BATCHU, S.N. Potential Role of Serum and Urinary Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy. **Can J Kidney Health Dis.**, v. 4, p. 1-18, 2017.

CARVALHO, E. M.; ACIOLI, M. D.; BRANCO, M. A. F.; COSTA, A. M.; CESSE, E. A. P.; ANDRADE, A. G.; MELLO, E. M. L. L. Evolução da esquistossomose na Zona da Mata Sul de Pernambuco. Epidemiologia e situação atual: controle ou descontrole? **Cad. Saúde Pública**, v.14, n.4, p.787-795, 1998.

CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. (editores). **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008.

CHANG, J.H.; PAIK, S.Y.; MAO, L. Diabetic kidney disease in FVB/NJ akita mice: temporal pattern of kidney injury and urinary nephrin excretion. **PLoS ONE**. v.7, n.4, p.e33942, 2012.

CHEEVER, A.W.; LENZI, J.A.; LENZI, H.L.; ANDRADE, Z.A. Experimental Models of *Schistosoma mansoni* Infection. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**.v. 97, n. 7, p. 917-940, 2002.

CHISTY, M.M., NARGIS, M., SATO, H., INABA, T., TAKAHASHI, G., KAMIYA, H. *Schistosoma mansoni*: kinetics of glomerulonephritis in Mongolian gerbils and its correlation with intensity and duration of infection. **Parasite.**, v. 9, n. 2, p. 143-151, 2002.

COLLEY, D. G.; SECOR, W. E. Immunology of human schistosomiasis. **Parasite Immunol.** v. 36, n. 8; 347–357, 2014.

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

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

CORREA-OLIVEIRA, R., PEARCE, E.J., OLIVEIRA, G.C., GOLGHER, D.B., KATZ, N., BAHIA, L.G., CARVALHO, O.S., GAZZINELL, G., SHER, A. The human immune response to defined immunogens of *Schistosoma mansoni*: elevated antibody levels to paramyosin in stool-negative individuals from two endemic areas in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 83, n. 6, p. 798-804, 1989.

CORREIA, E.I., MARTINELLI, R.P., ROCHA, H. Está desaparecendo a glomerulopatia da esquistossomose mansônica? **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 4, p. 341-343, 1997.

COURA, J. R.; AMARAL, R.S. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in brazilian endemic areas. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, (supl 1), p. 13-19, 2004.

SOARES, C.M.B.; DINIZ, J.S.S.; LIMA, E.M.; SILVA, J.M.P.; OLIVEIRA, G.R.; CANHESTRO, M.R; SILVA, V.R.; MUNAIR A.M.; MOREIRA, M.; SILVA, A.C.S.; OLIVEIRA, E.A. Doença renal crônica em pediatria – Programa Interdisciplinar de

Abordagem Pré-dialítica. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 18, n. 4 (supl 1), p. S90-S97, 2008.

CRUZ, J.I.N., SALAZAR, G.O., CORTE, R.L. Retrocesso do Programa de Controle da Esquistossomose no estado de maior prevalência da doença no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**. v. 11, e202000567, 2020.

DA SILVA JUNIOR, G.B.; DAHER, E.F. Tropical diseases-associated kidney injury. **Rev Bras Clin Med. São Paulo**, v. 11, n. 2, p. 155-64, 2013.

DA SILVA JUNIOR, G. B.; DUARTE, D. B.; BARROS, E. J. G.; DAHER, E. F. Schistosomiasis-associated kidney disease: A review. **Asian Pac J Trop Dis**. v. 3, n.1, p. 79-84, 2013.

DAHER, E.F.; BARROS, E.; DA SILVA JUNIOR, G.B. **Nefrologia Tropical**. 1. ed. São Paulo: Livraria Balieiro, 2019.

DANTAS, M.; DOS REIS, M.A.; OM, V.N.; RIBEIRO, R.A.; RAVINAL, R.C.; AL, R.J.; COIMBRA, T.M. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1: a biomarker of active tubulointerstitial damage in patients with glomerulopathies. **Kidney Blood Pressure Res.**, v. 30, p. 306-313, 2007.

DEELDER, A.M.; KLAPPE, H.T.M.; VAN DEN AARDWEG, G.J.M.J; VAN MEERBEKE, E.H.E.M. *Schistosoma mansoni* demonstration of two circulating antigens in infected hamsters. **Exp Parasitol**. v. 40, n. 2, p. 79–189, 1976.

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

DEELDER, A.M.; QIAN, Z.L.; KREMSNER, P.G; ACOSTA, L.; RABELLO, A.L.T.; ENYONG, P.; SIMARRO, P.P.; VAN ETEN, C.M.; KRIJGER, F.W.; ROTMANS, J.P.; FILLIE, Y.E.; DE JONGE, N.; AGNEW A.M.; VAN LIESHOUT, L. Quantitative diagnosis of schistosoma infection by measurement of circulating antigens in serum and urine. **Trop. Geogr. Med.**, v. 46, 4 spec. n., p. 233-238, 1994.

DESHMANE, S. L.; KREMLEV, S.; AMINI, S.; SAWAYA, B. E. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. **J Interferon Cytokine Res**. v. 29, n. 6, p. 313–326, 2009.

DI BELLA S.; RICCARDI, N.; GIACOBBE, D.R.; LUZZATI, R. History of schistosomiasis (bilharziasis) in humans: from Egyptian medical papyri to molecular biology on mummies. **Pathog Glob Health**. v. 112, n. 5, p. 268–273, 2018.

DIGEON, M.; DROZ, D.; NOEL, L.H.; RIZA, J.; RIEUMAILHOL, C.; BACH, J. F.; SANTORO, F.; CAPRON, A. The role of circulating immune complexes in the glomerular disease of experimental hepatosplenic schistosomiasis. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 35, n. 3, p. 329-337, 1979.

DOS SANTOS, W.L.C.; SWEET, G.M.M.; BAHIANSE-OLIVEIRA, M.; ROCHA, P.N. Schistosomal glomerulopathy and changes in the distribution of histological

patterns of glomerular diseases in Bahia, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 7, p. 901-904, 2011.

DOUBLIER, S.; SALVIDIO, G.; LUPIA, E.; RUOTSALAINEN, V.; VERZOLA, D.; DEFERRARI, G.; CAMUSSI, G.. Nephryn expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycosylated albumin and angiotensin II. **Diabetes**. v.52, n. 4, p.1023-1030, 2003.

DUARTE, D.B.; LACERDA, M.C.S.R.; RIBEIRO, Y.J.P.; RIBEIRO, M.Z.D.; FREDERICO, M.A.; OLIVEIRA, M.J.C. Kidney biomarkers in tropical infections: an update, **Pathogens and Global Health**, 2020.

DUARTE, D.B.; VANDERLEI, L.A.; BISPO, R.K.A.; PINHEIRO, M.E.; DA SILVA JUNIOR, G.B.; MARTINS, A.M.C.; MENESES, G.C.; DAHER, E.F. Renal function in hepatosplenic schistosomiasis-an assessment of renal tubular disorders. **PloS ONE**, v. 9, n. 12, e115197, 2014.

DUARTE, D.B.; VANDERLEI, L.A.; BISPO, R.K.A.; PINHEIRO, M.E.; DA SILVA JUNIOR, G.B.; DAHER, E.F. Acute kidney injury in Schistosomiasis: A Retrospective Cohort of 60 Patients in Brazil. **J. Parasitol.** v. 101, n. 2, p. 244-247, 2015.

DUARTE, D.B.; DAHER, E.F.; PINHEIRO, M.E.; OLIVEIRA, M.J.C. Doença renal associada à esquistossomose mansônica. In: DAHER, E.F.; BARROS, E.; SILVA JUNIOR, G.B. (Org.). **Nefrologia Tropical**. 1. ed. São Paulo: Balieiro, p. 101-119, 2019.

EARDLEY, K.S.; ZEHNDER, D.; QUINKLER, M.; J LEPENIES, J.; BATES, R.L.; SAVAGE, C.O.; HOWIE, A.J.; ADU, D.; COCKWEL, P. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. **Kidney International**. v. 69, p. 1189-1197, 2006.

EDELBAUER, M.; KSHIRSAGAR, S.; RIED, M.; BILLING, H.; TÖNSHOFF, B.; HAFFNER, D.; DÖTSCH, J.; WECHSELBERGER, G.; WEBER, L.T.; STEICHEN-GERSDORF, E. Soluble VEGF receptor 1 promotes endothelial injury in children and adolescents with lupus nephritis. **Pediatr. Nephrol.**, v.27, n. 5, p. 793-800, 2012.

EID, R.A.; AL-SHRAIM, M., EL-SAYED, F.; RADAD, K. Ultrastructural changes of kidney in *Schistosoma mansoni*-infected mice. **Ultrastruct Pathol**. v. 41, n. 5, p. 320-326, 2017.

ELSHEIKH, M., DOEHRING-SCHWERDTFEGER, E., KAISER, C., ABDELRAHIM, I.M., ALI, G.M., FRANKE, D., PORRATH, K., KARDORFF, R., EHRICH, J.H. Renal function in Sudanese school children with *Schistosoma mansoni* infection. **Pediatr Nephrol**. v. 3, n. 3, p. 259-64, 1989.

EREMINA, V., SOOD, M., HAIGH, J., NAGY, A., LAJOIE, G., FERRARA, N., GERBER, H.P., KIKKAWA, Y., MINER, J.H., QUAGGIN, S., 2003. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. **J Clin Invest.**, v. 111, n. 5, p.707-716, 2003.

EREMINA, V.; JEFFERSON, J.A.; KOWALEWSKA, J.; HOCHSTER, H.; HAAS, M.; WEISSTUCH, J.; RICHARDSON, C.; KOPP, J.B.; KABIR, M.G.; BACKX, P.H.; GERBER, H.P.; FERRARA, N.; BARISONI, L.; ALPERS, C.E.; QUAGGIN, S.E. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 358, n. 11, p. 1129–1136, 2008.

FERRARA, N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. **Endocr Rev.** v. 25, n.4, p. 581-611, 2004.

FOSTER, R. R.; HOLE, R.; ANDERSON, K.; SATCHELL S. C.; COWARD, R. J.; MATHIESON, P. W.; GILLATT, D. A.; SALEEM, M. A.; BATES, D. O.; HARPER, S. J. Functional evidence that vascular endothelial growth factor may act as an autocrine factor on human podocytes. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 284, p. F1263–F1273, 2003.

FUKUSUMI, Y.; MIYAUCHI, N.; HASHIMOTO, T.; SAITO, A.; KAWACHI, H. Therapeutic target for nephrotic syndrome: identification of novel slit diaphragm associated molecules. **World J. Nephrol.** v.3, p.77–84, 2014.

FUTRAKUL, N.; BUTTHEP, P.; FUTRAKUL, P. Altered vascular homeostasis in chronic kidney disease. **Clin. Hemorheol. Microcirc.**, v. 38, n. 3, p. 201–207, 2008.

FUTRAKUL, N.; BUTTHEP, P.; LAOHAREUNGPANYA, N.; CHAISURIYA, P.; RATANABANANGKON, K. A defective angiogenesis in chronic kidney disease. **Ren. Fail.**, v. 30, n. 2, p. 215–217, 2008.

GAZZINELLI, G.; VIANA, I.R.C.; BAHIA-OLIVEIRA, L.M.G.; SILVEIRA, A.M.S.; QUEIROZ, C.C.; CARVALHO, O. S.; MASSARA, C.L.; FRAGA, L.A.O.; COLLEY, D.G.; OLIVEIRA, R.C. Immunological profiles of patients from endemic areas infected with *Schistosoma mansoni*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 87, Suppl. IV, p. 139-142, 1992.

GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet.** v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016.

GENGRINOVITCH, S.; BERMAN, B.; DAVID, G.; WITTE, L.; NEUFELD, G.; RON, D. Glypican-1 is a VEGF165 binding proteoglycan that acts as an extracellular chaperon for VEGF165. **J Biol Chem.** v. 274, p. 10816–10822, 1999.

GONÇALVES, F.O.; FONTES, T. M.; CANUTO, A. P. *Schistosoma mansoni* associated glomerulopathy with IgA mesangial deposits: case report. **J Bras Nefrol.** v. 39, n. 1, p. 86-90, 2017.

GONÇALVES, S.B. **Efeito do VEGF na angiogênese pulpar e na apoptose.** 2006. 178 f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade de São Paulo, Bauru, 2006.

GONZALES, P.; PISITKUN, T.; KNEPPER, M.A. Urinary exosomes: is there a future? **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 23, n. 6, p. 1799–1801, 2008.

GRAHAMMER, F.; SCHELL, C.; HUBER, T.B. The podocyte slit diaphragm—from a thin grey line to a complex signalling hub. **Nat Rev Nephrol.** v. 9, p. 587–598, 2013a.

GRAHAMMER, F., SCHELL, C.; HUBER, T.B. Molecular understanding of the slit diaphragm. **Pediatr. Nephrol.** v. 28, p. 1957–1962, 2013b.

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

GRANDALIANO, G.; GESUALDO, L.; RANIERI, E.; MONNO, R.; MONTINARO, V.; MARRA, F.; SCHENA, F.P. Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: a pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment. **J Am Soc Nephrol**, v. 7, n. 6, p. 906-13. 1996.

GRAUPERA, I.; SOLÀ, E.; FABRELLAS, N.; MOREIRA, R.; SOLÉ, C.; HUELIN, P.; DE LA PRADA, G.; POSE, E.; ARIZA, X.; RISSO, A.; ALBERTOS, S.; MORALES-RUIZ, M.; JIMÉNEZ, W.; GINÈS, P. Urine Monocyte Chemoattractant Protein-1 Is an Independent Predictive Factor of Hospital Readmission and Survival in Cirrhosis. **PLoS One.** v. 11, n. 6, e0157371, 2016.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infect. Dis. Clin. North Am.** v. 26, n. 2, p. 383-397, 2012.

GUAN, F., VILLEGAS, G., TEICHMAN, J., MUNDEL, P.; TUFRO, A. Autocrine VEGF-A system in podocytes regulates podocin and its interaction with CD2AP. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.** v. 291, p. F422–F428, 2006.

HAAS, C.S.; CÂMPEAN, V.; KUHLMANN, A.; DIMMLER, A.; REULBACH, U.; FORSTER, C.; AIGNER, T.; ACKER, T.; PLATE, K.; AMANN, K. Analysis of glomerular VEGF mRNA and protein expression in murine mesangioproliferative glomerulonephritis. **Virchows Arch.**, v. 450, n. 1, p. 81-92, 2007.

HALLER, H.; BERTRAM, A.; NADROWITZ, F.; MENNE, J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. **Curr Opin Nephrol Hypertens.** v. 25, n. 1, p. 42–49, 2016.

HANEMANN, A. L.; LIBORIO, A. B.; DAHER, E. F.; MARTINS, A. M.; PINHEIRO, M. C.; SOUSA, M. S.; BEZERRA, F. S. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in patients with chronic schistosomiasis mansoni: evidences of subclinical renal inflammation. **PLoS One**, v. 8, n.11, e800421, 2013.

HARAMBAT, J.; VAN STRALEN, K.J.; KIM, J.J.; TIZARD, E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. **Pediatr Nephrol.**, v. 27, n. 3; p. 507, 2012.

HARVEY, T. W.; ENGEL, J. E.; CHADE, A. R. Vascular endothelial growth factor and podocyte protection in chronic hypoxia: effects of endothelin-A receptor antagonism. **Am. J. Nephrol.**, v. 43, p. 74 –84, 2016.

HICKLIN, D.; ELLIS, L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. **J. Clin. Oncol.**, v.23, n.5, p.1011-1027, 2005.

HODGKINS, K.S.; SCHNAPER, H.W. Tubulointerstitial injury and progression of chronic kidney disease. **Pediatr. Nephrol.**, v. 27, p. 901-909, 2012.

HOEBEN, A.; LANDUYT, B.; HIGHLEY, M.S.; WILDIERS, H.; VAN OOSTEROM, A.T.; DE BRUIJN, E.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. **Pharmacol. Rev.** v. 56, n. 4, p. 549-580, 2004.

HONKANEN, E.O.; TEPPONEN, A.M.; GRONHAGEN-RISKA, C. Decreased urinary excretion of vascular endothelial growth factor in idiopathic membranous glomerulonephritis. **Kidney Int.**, v. 57, n. 6, p. 2343-2349, 2000.

HOTEZ, P.J.; ALVARADO, M.; BASANEZ, M.G.; BOLLIGER, I.; BOURNE, R.; BOUSSINESQ, M.; BROOKER, S.J.; BROWN, A.S.; BUCKLE, G.; BUDKE, C.M.; CARABIN, H.; COFFENG, L.E.; FÈVRE, E.M.; FÜRST, T.; HALASA Y.A.; JASRASARIA, R.; JOHNS, N.E.; KEISER, J.; KING, C.H.; LOZANO, R.; MURDOCH, M. E.; O'HANLON, S.; PION, S. D. S.; PULLAN, R. L.; RAMAIAH, K. D.; ROBERTS, T.; SHEPARD, D.S.; SMITH, J.L.; STOLK, W.A.; UNDURRAGA, E. A.; UTZINGER, J.; WANG, M.; MURRAY, C.J.L.; NAGHAVI, M. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 8, n. 7, e2865, 2014.

HOTEZ, P.J.; FUJIWARA, R.T. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. **Microbes Infect.**, v. 16, n. 8, p. 601-606, 2014.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZANG, LI.; FAN, G.; XU, J.; GU, X.; CHENG, Z.; YU, T.; XIA, J.; WEI, Y.; WU, W.; XIE, X.; YIN, W.; LI, W.; LIU, M.; XIAO, Y.; GAO, H.; GUO, LI.; XIE, J.; WANG, G.; JIANG R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, BIN. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 15, n. 395(10223), p. 497-506, 2020.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2016. **Área Territorial Oficial 2016**. Rio de Janeiro, Brasil: IBGE, <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/maruim/panorama>. Acesso em 19 maio 2021).

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades e Estados - Sergipe**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: < <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/se.html>. Acesso em 19 maio 2021.

IBRAHIM, W.H.M; ALY, M.G.; ABDO, M.K.; ISMAIL, W. Primary membranous glomerulonephritis-associated with schistosomal nephropathy. **Indian J. Nephrol.**, v. 29, n. 2, p. 140-142, 2019.

JOHANSEN, M.V., SIMONSEN, P.E., BUTTERWORTH, A.E., OUMA, J.H., MBUGUA, G.G., STURROCK, R.F., ORINDA, D.A., CHRISTENSEN, N.O. A survey of *Schistosoma mansoni* induced kidney disease in children in an endemic area of Machakos District, Kenya. **Acta Trop.**, v. 58, n. 1, p. 21-28, 1994.

KANDASAMY, Y.; SMITH, R.; LUMBERS, E.R.; RUDD, D. Nephrin-a biomarker of early glomerular injury. **Biomark Res.** v. 2, p. 21, 2014.

KANETSUNA, Y.; TAKAHASHI, K.; NAGATA, M.; GANNON, M.A.; BREYER, M.D.; HARRIS, R.C.; TAKAHASHI, T. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice. **Am J Pathol.** v.170, n.5; p.1473-1484, 2007.

KASHANI, K.; CHEUNGASITPORN, W.; RONCO, C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. **Clin. Chem. Lab. Med.** v. 55, n. 8, p. 1074–1089, 2017.

KATZ, N. **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintos.** 22. ed. Belo Horizonte: CPqRR FIOCRUZ, 2018. 76p.  
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinan/inpeg/RelatorioINPEG.pdf> (Acesso em 26 janeiro 2021).

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

KAYANGE, N.M., SMART, L.R., DOWNS, J.A., MASKINI, M., FITZGERALD, D.W., PECK, R.N. The influence of HIV and schistosomiasis on renal function: a cross-sectional study among children at a hospital in Tanzania. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 9, n. 1, e0003472, 2015.

KAYANGE, N.M., SMART, L.R., TALLMAN, J.E., CHU, E.Y., FITZGERALD, D.W., PAIN, K.J., PECK, R.N., 2014. Kidney disease among children in sub-Saharan Africa: systematic review. **Pediatr Res.** 77 (2), 272-281.

KIM, M. J.; TAM, F. W. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. **Clin. Chim. Acta,** v. 412, n. 23-24, p. 2022-2030, 2011.

KIM, N.H.; KIM, K.B.; KIM, D.L.; KIM, S.G.; CHOI, K.M.; BAIK, S.H.; CHOI, D.S.; KANG, Y.S.; HAN, S.Y.; HAN, K.H.; JI, Y.H.; CHA, D.R. Plasma and urinary vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus. **Diabet. Med.**, v. 21, n. 6, p. 545-551, 2004.

KONDA, R.; SATO, H.; SAKAI, K.; ABE, Y.; FUJIOKA, T. Urinary excretion of vascular endothelial growth factor is increased in children with reflux nephropathy. **Nephron Clin Pract,** v. 98, n. 3, p.c73–c78, 2004.

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

LAMBERTUCCI, J.R.; FIDELIS, T.A.; PEREIRA, T.A.; COELHO, P.M.Z; ARAUJO, N.; SOUZA, M.M.; BRASILEIRO FILHO, G.; PEREIRA, F.E.; ANTUNES, C.M. Brain schistosomiasis in mice experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 47, n. 2, p. 251-253, 2014.

LEAF, D.E.; JACOB, K.A.; SRIVASTAVA, A.; CHEN, M.E.; CHRISTIV, M.; JÜPPNER, H.; SABBISSETTI, V.S.; MARTIN, A.; WOLF, M.; WAIKAR, S.S. Fibroblast growth factor 23 levels associate with AKI and death in critical illness. **J Am Soc Nephrol.**, v. 28, n. 6, p. 1877-1885, 2016.

LEHMAN, J.S. JR., MOTT, K.E., DE SOUZA, C.A., LEBOREIRO, O., MUNIZ, T.M. The association of schistosomiasis mansoni and proteinuria in an endemic area. A preliminary report. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 24, n. 4, p. 616-618, 1975.

LENZ, T.; HAAK, T.; MALEK, J.; GRÖNE, H.J.; GEIGER, H.; GOSSMANN, J. Vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy. **Kidney Blood Press Res.** v. 26, n.5-6, p.338-343, 2003.

LI, X. Z.; HE, J. C. An update: the role of Nephrin inside and outside the kidney. **Sci China Life Sci**, v. 58, P. 649–657, 2015.

LIMA, R.R.; BRITO, E.; ROCHA, H. Glomerulonefrite crônica associada a esquistossomose hepatoesplênica. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 69, n. 2, p. 43-50, 1969.

LIU, E., MORIMOTO, M., KITAJIMA, S., KOIKE, T., YU, Y., SHIIKI, H., NAGATA, M., WATANABE, T., FAN, J. Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular functions. **J Am Soc Nephrol.** v. 18, n. 7, p. 2094-2104, 2007.

LOPES, M. **Aspectos Renais da Síndrome Hepatoesplênica da Esquistossomose Mansônica**, 1964. Tese de Doutorado, Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 1964.

LOPES, T. G.; SOUZA, M.L.; DA SILVA, V.D.; SANTOS, M.; SILVA, W.I.C.; ITAQUY, T.P.; GARBIN, H.I.; VERONESE, F.V. Markers of renal fibrosis: How do they correlate with podocyte damage in glomerular diseases? **PLoS One.** v. 14, n. 6, e0217585, 2019.

LOVERDE, P. T. Schistosomiasis. **Adv Exp Med Biol.**, v. 1154, p. 45-70, 2019.

MAGUIRE, J.H. Trematodes (Schistosomes and Other Flukes). In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (Ed.). Mandell, Douglas and Bennett's: **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, p. 3595-3605, 2019.

MÅRTENSSON, J.; MARTLING, C.R.; BELL, M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. **Br. J. Anaesth.**, v. 109, n. 6, p. 843–850, 2012.

MARTINELLI, R., ROCHA, H. Revisão/Atualização em Nefrologia Clínica: Envolvimento glomerular na esquistossomose mansônica. **J. Bras. Nefrol.** v. 18, n. 3, p. 279-282, 1996.

MARTINELLI, R.; BRITO, E.; ROCHA, H. Value of beta 1C/1A globulin serum levels as an early index of glomerular involvement in *Schistosoma mansoni* infection. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v. 29, p. 882-995, 1980.

MARTINELLI, R.; NOBLAT, A. C. B.; BRITO, E.; ROCHA, H. *Schistosoma mansoni*-induced mesangiocapillary glomerulonephritis: Influence of therapy. **Kidney Int.** v. 35, p. 1227–1233, 1989.

MASUDA, Y., SHIMIZU, A., MORI, T., ISHIWATA, T., KITAMURA, H., OHASHI, R., ISHIZAKI, M., ASANO, G., SUGISAKI, Y., YAMANAKA, N. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis. **Am J Pathol.** v. 159, n. 2, p. 599-608, 2001.

MCDONALD, S.P.; CRAIG, J.C. Long-term survival of children with end-stage renal disease. **N Engl J Med.**, v. 350, p. 2654-2662, 2004.

MELO, A.L.; COELHO, P.M.Z. *Schistosoma mansoni* e a doença. In: NEVES, D. P.; MELO, A.L.; LINARDI, P.M; VITOR, R.W.A. Parasitologia Humana. 13 ed. São Paulo: **Atheneu**, Cap. 22, p. 225-246, 2016.

MENESES, G.C.; LIBÓRIO, A.B.; DAHER, E.F.; DA SILVA JUNIOR, G.B.; DA COSTA, M.F.; PONTES, M.A.; MARTINS, A.M. Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in leprosy patients: increased risk for kidney damage. **BMC Infect Dis.** 14, 451, 2014.

MENESES, G.C.; DAHER, E.F.; DA SILVA JUNIOR, G.B.; BEZERRA, G.F.; ROCHA, T.P.; AZEVEDO, I.E.P.; LIBÓRIO, A.B.; MARTINS, A.M. C. Visceral leishmaniasis-associated nephropathy in hospitalised Brazilian patients: new insights based on kidney injury biomarkers. **Trop Med Int Health.** v. 23, n. 10, p. 1046-1057, 2018.

MOHAMED, I.; KINUNG'HI, S.; MWINZI, P.N.M.; ONKANGA, I.O.; ANDIOGE, K.; MUCHIRI, G.; ODIERE, M.R.; VENNERVALD, B.J.; OLSEN, A. Diet and hygiene practices influence morbidity in schoolchildren living in Schistosomiasis endemic areas along Lake Victoria in Kenya and Tanzania - A cross-sectional study. **PloS Negl Trop Dis.** v. 12, n. 3, 2018.

MOROZOVA, O.; MOROZOV, D.; PERVOUCHINE, D.; EINAV, Y.; LAKOMOVA, D.; ZAKHAROVA, N.; SEVERGINA, L.; MALTSEVA, L.; BUDNIK, I. Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux. **Int. Urol. Nephrol.** v. 52, n. 4, p. 603-610, 2019.

MOUNTFORD, A. P. Immunological aspects of schistosomiasis. **Parasite Immunol.** v. 27, p. 243–246, 2005.

MUKHI, D.; NISHAD, R.; MENON, R.K.; PASUPULATI, A.K. Novel Actions of Growth Hormone in Podocytes: Implications for Diabetic Nephropathy. **Front. Med.** (Lausanne), v. 4, p. 102, 2017.

NAKAGAWA, T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease. **Am J Physiol Renal Physiol.** v.292, n.6, p. F1665-1672, 2007.

NAKAGAWA T, SATO, W.; GLUSHAKOVA, O.; HEINIG, M.; CLARKE, T.; CAMPBELL-THOMPSON, M.; YUZAWA, Y.; ATKINSON, M.A.; JOHNSON, R.J.; CROKER, B. Diabetic endothelial nitric oxide synthase knockout mice develop advanced diabetic nephropathy. **J Am Soc Nephrol.** v.18, n.2, p.539-550, 2007.

NAKATSUE, T.; KOIKE, H.; HAN, GD.; SUZUKI, K.; MIYAUCHI, N.; YUAN, H.; SALANT, D. J.; GEJYO, F.; SHIMIZU, F.; KAWACHI, H. . Nephritin and podocin dissociate at the onset of proteinuria in experimental membranous nephropathy. **Kidney Int.** v. 67, n. 6, p. 2239–53, 2005.

NASCIMENTO, G.L.; PEGADO, H.M.; DOMINGUES, A.L. C.; XIMENES, R.A.A.; ITRIA, A.; CRUZ, L.N.; OLIVEIRA, M.R.F. The cost of a disease targeted for elimination in Brazil: the case of schistosomiasis mansoni. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 114, e180347, 2019.

NASCIMENTO, G.L. **Formas graves da esquistossomose mansoni: Carga epidemiológica e custo no Brasil em 2010.** Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília. Brasília, p. 73. 2013.

NEVES, P.D.M.M.; JORGE, L.B.; CAVALCANTE, L.B.; MALHEIROS, D.; WORONIK, V.; DIAS, C.B. Schistosomiasis-associated glomerulopathy: Clinical aspects, pathological characteristics, and renal outcomes. **Clin Nephrol.** v. 93, n. 5, p. 251-261, 2020a.

NEVES, P.D.; BRIDI, R. A.; RAMALHO, J. A.; JORGE, L. B., WATANABE, E. H.; WATANABE, A.; YU, L.; WORONIK, V.; PINHEIRO, R. B.; TESTAGROSSA, L. A.; CAVALCANTE, L. BL.; MALHEIROS, D. M.; DIAS, C. B.; ONUCHIC, L. F. *Schistosoma mansoni* infection as a trigger to collapsing glomerulopathy in a patient with high-risk APOL1 genotype. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 14, n. 10, 2020b.

NG, D.P.K.; TAI, B.C.; TAN, E.; LEONG, H.; NURBAYA, S.; LIM, X.L.; CHIA, K.S.; WONG, C.S.; LIM, W.Y.; HOLTHÖFER, H. Nephritinuria associates with multiple renal traits in type 2 diabetes. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 8, pp. 2508–2514, 2011.

NUSSENZVEIG, I.; DE BRITO, T.; CARNEIRO, C.R.; SILVA, A.M. Human *Schistosoma mansoni*-associated glomerulopathy in Brazil. **Nephrol Dial Transplant.** v. 17, n. 1, p. 4-7, 2002.

OLIVEIRA, G.G.; SILVA, A.M.; JESUS, A.M. R.; NUNES, M.A.P.; CONCEICAO, J. O.; COSTA, F.O.; ARAUJO, J.F.; MELO, E.V. Epidemiological aspects of schistosomiasis in workers of the Movement of Landless Rural Workers. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 46, n. 4, p. 519-521, 2013.

OYAMA, M.A.; SISSON, D.D. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. **J Vet Intern Med.**, v. 18, n. 6, p. 831-839, 2004.

PARAENSE, W.L. Histórico do *Schistosoma mansoni*. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L., orgs. **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar.** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 28-41.

PARIKH, C.R.; MANSOUR, S.G. Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 28, n. 6, p. 1677-1685, 2017.

PARIKH, C.R.; THIESSEN-PHILBROOK, H.; GARG, A.X.; KADIYALA, D.; SHLIPAK, M.G.; KOYNER, J.L.; EDELSTEIN, C.L.; DEVARAJAN, P.; PATEL, U.D.; ZAPPITELLI, M.; KRAWCZESKI, C.D.; PASSIK, C.S.; COCA, S.G.; TRIBE-AKI CONSORTIUM. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of aki after cardiac surgery. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 8, n. 7, p. 1079-1088, 2013.

PÄTÄRI, A.; FORSBLOM, C.; HAVANA, M.; TAIPALE, H.; GROOP, P.H.; HOLTHOFER, H. Nephriuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 52, n. 12, p. 2969–2974, 2003.

PEARCE, E.J.; MACDONALD, A.S. The immunobiology of schistosomiasis. **Nat Rev Immunol.** v. 2. n. 7, p. 499-511, 2002.

PERES, L.A.; CUNHA JUNIOR, A.D.; SCHAFER, A.J.; SILVA, A.L.; GASPAR, A.D.; SCARPARI, D.F.; ALVES, J.B.; GIPELLI NETO, R.; OLIVEIRA, T.F. Biomarkers of acute kidney injury. **J. Bras. Nefrol.**, v. 35, n. 3, p. 229-236, 2013.

PINHEIRO, M.C.C.; FERREIRA, A.F.; SILVA FILHO, J.D.; LIMA, M.S.; MARTINS-MELO, F.R.; BEZERRA, F.S.M.B; SOUSA, M.S.; RAMOS, A.N. Burden of schistosomiasis-related mortality in Brazil: epidemiological patterns and spatial-temporal distribution, 2003-2018. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 25, n. 11, 1395-1407, 2020.

PNUD. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil. Percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados e IDHM [Internet]. Brasília: **PNUD**; 2010. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br>.

PRATA, A.R.; COURA, J. R. Fases e formas clínicas da Esquistossomose mansoni. In: CARVALHO, O.S.; COELHO, P.M.Z.; LENZI, H.L., orgs. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora **FIOCRUZ**, 2008, pp. 739-787.

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.

QUEIROZ, P.C., JORGE, A.E.S., MOURÃO, P.H.V., PENIDO, M.G.M.G. Glomeruloesclerose Segmentar e Focal Colapsante provavelmente desencadeada por infecção pelo vírus da dengue - dois relatos de caso. **Braz. J. Nephrol.** v. 42, n. 4, p. 489-493, 2020.

RAMOS, E. A.G.; ANDRADE, Z.A. Chronic glomerulonephritis associated with hepatosplenic schistosomiasis. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 29, p. 162-167, 1987.

RANGLES, M.J.; COLLINSON, S.; STARBORG, T.; MIRONOV, A.; KRENDEL, M.; KÖNIGSHAUSEN, E.; SELLIN, L.; ROBERTS, I.S.D.; KADLER, K.E.; MINER, J.H.; LENNON, R. Three-dimensional electron microscopy reveals the evolution of glomerular barrier injury. *Sci Rep*, v. 6, n. 35068, 2016. Three-dimensional electron microscopy reveals the evolution of glomerular barrier injury. **Sci Rep.**, v. 6, n. 35068, 2016.

ROCHA, H.; CRUZ, T.; BRITO, E.; SUSIN, M. Renal involvement in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 25, p. 108-115, 1976.

RODRIGUES, V.L.; OTONI, A, VOIETA, I.; ANTUNES, C. M.; LAMBERTUCCI, J. R. Glomerulonephritis in schistosomiasis mansoni: a time to reappraise. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 6, p. 638-642, 2010.

ROLLEMBERG, C.V.V.; SANTOS, C.M.B.; SILVA, M.M.B.L.; SOUZA, A.M.B.; SILVA, A.M.; ALMEIDA, J.A.P.; ALMEIDA, R.P.; JESUS, A.R. Aspectos epidemiológicos e distribuição geográfica da esquistossomose e geo-helminthos, no Estado de Sergipe, de acordo com os dados do Programa de Controle da Esquistossomose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 44, n. 1, p. 91-96, 2011.

ROSS, A.G.; BARTLEY, P.B.; SLEIGH, A.C.; OLDS, G.R.; LI, Y.; WILLIAMS, G.M.M.; MCMANUS, D.P. Schistosomiasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, 1212 - 1220, 2002.

ROVIN, B.H.; DOE, N.; TAN, L.C. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 27, n. 5, p. 640-646, 1996.

ROY H., BHARDWAJ S., YLA-HERTTUALA, S. Biology of vascular endothelial growth factors. **FEBS Lett**, v.580, p.2879-2887, 2006.

RUDNICKI, M.; PERCO, P.; ENRICH, J.; EDER, S.; HEININGER, D.; BERNTHALER, A.; WIESINGER, M.; SARKÖZI, R.; NOPPERT, S.J.; SCHRAMEK, H.; MAYER, B.; OBERBAUER, R.; MAYER, G. Hypoxia response and VEGF-A expression in human proximal tubular epithelial cells in stable and progressive renal disease. **Lab. Invest.**, v. 89, p. 337–346, 2009.

RUOTSALAINEN, V.; LJUNGBERG, P.; WARTIOVAARA, J.; LENKKERI, U.; KESTILÄ, M.; JALANKO, H.; HOLMBERG, C.; TRYGGVASON, K. Nephritin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 96, pp. 7962–7967, 1999.

SABBISSETTI, V.; BONVENTRE, J. V. **Brenner and Rector's The Kidney**. Tenth Edit ed. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 1016–1042

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. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 49, n. 5, p. 608–615, 2016.

SCHELL, C.; HUBER, T.B. The Evolving Complexity of the Podocyte Cytoskeleton. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 28, n. 11, p. 3166-3174, 2017.

SCHOEB, D.S.; CHERNIN, G.; HEERINGA, S. F.; MATEJAS, V.; HELD, S.; VEGAWARNER, V.; BOCKENHAUER, D.; VLANGOS, C.N.; MOORANI, K.N.; NEUHAUS, T.J.; KARI, J.A.; MACDONALD, J.; SAISAWAT, P.; ASHRAF, S.; OVUNC, B.; ZENKER, M.; HILDEBRANDT, F.; GESSELSCHAFT FÜR PAEDIATRISCHE NEPHROLOGIE (GPN) STUDY GROUP. (2010). Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). **Transpl de dial de nephrol.**, v. 25, n. 9, p. 2970–2976, 2010.

SEKULIC, M.; PICHLER, S. S. A compendium of urinary biomarkers indicative of glomerular podocytopathy. **Patholog. Res. Int.**, v.2013, 18 p., 2013.

SESSO, R.C., LOPES, A.A., THOMÉ, F.S., LUGON, J.R., MARTINS, C.T. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. **Braz. J. Nephrol.** v. 38, n. 1, p. 54-61, 2016.

SHOUKRY, A.; BDEER, S.E.A.; EL-SOKKARY, R.H. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and vitamin D-binding protein as biomarkers for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 408, n. 1-2, p. 25-35, 2015.

SILVA, M.M.B.L. **Áreas vulneráveis e fatores de risco a ocorrência da esquistossomose em Sergipe.** 2018. 259 f. Tese (Doutorado em Geografia) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2018.

SIMON, M.; ROCKL, W.; HORNIG, C.; GRONE, E.F.; THEIS, H.; WEICH, H.A.; FUCHS, E.; YAYON, A.; GRÖNE, H. J. Receptors of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in fetal and adult human kidney: localization and [125I]VEGF binding sites. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.9, p.1032-1044, 1998.

SOBH, M.A.; MOUSTAFA, F. E.; SALLY, S.M.; DEELDER, A.M.; GHONIEM, M. A. Characterisation of kidney lesions in early schistosomal-specific nephropathy. **Nephrol. Dial. Transplant.** v. 3, n. 4, p.392-398, 1988.

SOBH, M. A.; MOUSTAFA, F. E.; EL HOUSSEINI, F.; BASTA, M. T.; DEELDER, A. M.; GHONEIM, M. A. Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. **Kidney Int.**, v. 31, n. 4, p. 1006 -1011, 1987.

SOBH, M.; MOUSTAFA, F.; RAMZY, R.; SAAD, M.; DEELDER, A.; GHONEIM, M. *Schistosoma mansoni* nephropathy in Syrian golden hamsters: effect of dose and duration of infection. **Nephron**, v. 59, n. 1, p. 121-130, 1991.

SOUSA, M.S. **Antígeno anódico circulante na infecção por *Schistosoma mansoni*: avaliação de ensaio ultra-sensível no diagnóstico antes e após o tratamento e associação com novos biomarcadores de lesão renal.** 2019. 166 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

SOUZA, F.P.C.; VITORINO, R.R.; COSTA, A.P.; JUNIOR, F.C.F.; SANTANA, L. A.; GOMES, A.P. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Rev. Bras. Clin. Med. São Paulo**, v. 9, n. 4, p. 300-307, 2011.

STRAUSS, E. Hepatosplenic schistosomiasis: a model for the study of portal hypertension. **Ann. Hepatol.** v.1, n.1, p. 6–11, 2002

STRIMBU, K.; TAVEL, J.A. What are biomarkers? **Curr Opin HIV AIDS**. v. 5, n. 6, p. 463-466, 2010.

SUGIMOTO, H.; HAMANO, Y.; CHARYTAN, D.; COSGROVE, D.; KIERAN, M.; SUDHAKAR, A.; KALLURI, R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. **J Biol Chem**. v. 278, n. 15, p. 12605-12608, 2003.

SUNDARANEEDI, M.K.; TEDLA, B. A.; EICHENBERGER, R. M.; BECKER, L.; PICKERING, D.; SMOUT, M. J.; RAJAN, S.; WANGCHUK, P.; KEENE, F. R.; LOUKA, A.; COLLINS, J. G.; PEARSON, S. Polypyridylruthenium (II) complexes exert anti-schistosome activity and inhibit parasite acetylcholinesterases. **PloS Negl Trop Dis**. v. 11, n. 12, e0006134, 2017.

SUNG, S.H., ZIYADEH, F.N., WANG, A., PYAGAY, P.E., KANWAR, Y.S., CHEN, S. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice. **J Am Soc Nephrol**. v.17, n. 11, p. 3093-3104, 2006.

TANAKA, S., TANAKA, T., NANGAKU, M., 2015. Hypoxia and Dysregulated Angiogenesis in Kidney Disease. **Kidney Dis (Basel)**. v. 1, n. 1, p. 80-89, 2015.

TARABRA, E.; GIUNTI, S.; BARUTTA, F.; SALVIDIO, G.; BURT, D.; DEFERRARI, G.; GAMBINO, R.; VERGOLA, D.; PINACH, S.; PERIN, P. C.; CAMUSSI, G.; GRUDEN, G. Effect of the monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine receptor 2 system on nephrin expression in streptozotocin-treated mice and human cultured podocytes. **Diabetes**, v. 58, n. 9, p. 2109–2118, 2009.

TESCH, G.H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. **Nephrology (Carlton)**, v. 15, n. 6, p. 609-616, 2010.

THOMAS, S.; VANUYSTEL, J.; GRUDEN, G.; RODRIGUEZ, V.; BURT, D.; GNUDI, L.; HARTLEY, B.; VIBERTI, G. Vascular endothelial growth factor receptors in human mesangium in vitro and in glomerular disease. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.11, n. 7, p.1236-1243, 2000.

TRIMARCHI, H. Podocyturia: Potential applications and current limitations. **World J. Nephrol.**, v. 6, n. 5, p. 221-228, 2017.

TRYGGVASON, K. Unraveling the Mechanisms of Glomerular Ultrafiltration : Nephrin , a Key Component of the Slit Diaphragm. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, n. 11, p. 2440–2445, 1999.

TRYGGVASON, K.; PATRAKKA, J.; WARTIOVAARA, J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med.* v. 354, n. 13, p. 1387-401, 2006.

TUFRO, A.; VERON, D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. **Semin. Nephrol.**, v. 32, n. 4, p. 385-393, 2012.

UPADHYAY, J.; TIWARI, N.; ANSARI, M. N. Role of inflammatory markers in corona virus disease (COVID-19) patients: A review. *Exp Biol Med (Maywood).*v. 245, n. 15, p. 1368-1375, 2020.

VAIDYA, V.S.; FERGUSON, M.A; BONVENTRE, J.V. Biomarkers of acute kidney injury. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 48, p. 463–493, 2008.

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 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. **J. Clin. Microbiol.** v. 42, n. 12, p. 5458-5461, 2004.

VAN LIESHOUT, L. **Detection of the circulating antigens CAA and CCA in human *Schistosoma* infections: immunodiagnostic and epidemiological applications.** Thesis (Doctor) - Rijksuniversiteit te Leiden, 1996. p. 11-16.

VERON, D., BERTUCCIO, C.A., MARLIER, A., REIDY, K., GARCIA, A.M., JIMENEZ, J., VELAZQUEZ, H., KASHGARIAN, M., MOECKEL, G.W., TUFRO, A. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf<sub>164</sub>) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes. **Diabetologia.** v. 54. n. 5, p. 1227-1241, 2011.

VOLLENBRÖKER, B.; GEORGE, B.; WOLFGART, M.; SALEEM, M, A.; PAVENSTÄDT, H.; WEIDE, T. mTOR regulates expression of slit diaphragm proteins and cytoskeleton structure in podocytes. **Am. J. Physiol. Physiol.** v. 296, n. 2, p. F418–26, 2009.

WADA, T.; FURUICHI, K.; SAKAI, N.; IWATA, Y.; YOSHIMOTO, K.; SHIMIZU, M.; TAKEDA, S. I.; TAKASAWA, K.; YOSHIMURA, M.; KIDA, H.; KOBAYASHI, K. I.; MUKAIDA, N.; NAITO, T.; MATSUSHIMA, K.; YOKOYAMA, H. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. **Kidney int.**, v. 58, n. 4, p. 1492–1499, 2000.

WAIKAR, S.S.; SABBISSETTI, V.S.; BONVENTRE, J.V. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. **Kidney Int.** v. 78, n. 5, p. 486–494, 2010.

WANG, G.; LAI, F. M.; TAM, L.S.; LI, K. M.; LAI, K.B.; CHOW, K.M.; LI, K. T.P.; SZETO, C. C. Messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in urinary sediment of patients with lupus nephritis. **J. Rheumatol.** v. 34, n. 12, p. 2358–2364, 2007.

WANG, P.; LI, M.; LIU, Q.; CHEN, B.; JI, Z. Detection of urinary podocytes and nephrin as markers for children with glomerular diseases. **Exp. Biol. Med. (Maywood).** v. 240, n. 2, p. 169–174, 2015a.

WANG, Y.; GU, Y.; LOYD, S.; JIA, X.; GROOME, L. J. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.** v. 309, n. 12, p. F1009–1017, 2015b.

WARADY, B.A.; CHADHA, V. Doença renal crônica em crianças: a perspectiva global. **Pediatr Nephrol.** 2007; 22 (12): 1999-2009.

WEERAKOON, K.G.A.D.; GOBERT, G.N.; CAI, P.; MCMANUS, D.P. Advances in the diagnosis of human schistosomiasis. **Clin Microbiol Rev.** v. 28, n. 4, p. 939–967, 2015.

WEI, D. X.; YANG, W. Y.; HUANG, S. Q.; LU, Y. F.; SU, T. C.; MA, J. H.; HU, W. X.; XIE, N. F. Parasitological studies on the ancient corpse of the Western Han Dynasty unearthed from tomb no. 168 on Phoenix Hill in Jangling County. **Acta Acad. Med. Wuhan,** v. 3, pp. 1-6, 1980.

WELSH, G.I.; SALEEM, M. A. The podocyte cytoskeleton—key to a functioning glomerulus in health and disease. **Nat. Rev. Nephrol.,** v. 8, n. 1, p.14–21, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The control of schistosomiasis. Second report of the WHO Expert Committee.** Geneva: WHO; 1993. 86 p. (WHO Technical report series; no. 830). Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37115>. Acesso em: 28 jan 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected tropical diseases.** Geneva, 2015. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/152781/1/9789241564861\\_eng](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/152781/1/9789241564861_eng). Acesso em: 28 jan 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases.** Geneva, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255011/1/9789241565448-eng.pdf> . Acesso em: 28 jan 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Neglected tropical diseases**. 2019. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/). Acesso em: 05 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Schistosomiasis**. 2021. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 10 de maio de 2021.

YOUNG, B. E.; ONG, S. W. X.; NG, L. F. P.; ANDERSON, D. E.; CHIA, W. N.; CHIA, P. Y.; ANG, L. W.; MAK, T. M.; KALIMUDDIN, S.; CHAI, L. Y. A.; PADA, S.; TAN, S. Y.; SUN, L.; PARTHASARATHY, P.; FONG, S. W.; CHAN, Y. H.; TAN, C. W.; LEE, B.; RÖTZSCHKE, O.; DING, Y.; TAMBYAH, P.; LOW, J. G. H.; CUI, L.; BARKHAM, T.; LIN, R. T. P.; LEO, Y. S.; RENIA, L.; WANG, L. F.; LYE, D. C. Viral Dynamics and Immune Correlates of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity. **Clin Infect Dis.**, ciaa1280, 2020.

YU, S. M. W.; NISSAISORAKARN, P.; HUSAI, I.; JIM, B. Proteinuric Kidney Diseases: A Podocyte's Slit Diaphragm and Cytoskeleton Approach. **Front. Med.**, v.5, p. 221, 2018.

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

ZHU, X.Y.; CHADE, A.R.; RODRIGUEZ-PORCEL, M.; BENTLEY, M.D.; RITMAN, E.L.; LERMAN, A.; LERMAN, L.O. Cortical microvascular remodeling in the stenotic kidney: Role of increased oxidative stress. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 24, n. 10, p. 1854–1859, 2004.

ZOJA, C.; DONADELLI, R.; COLLEONI, S.; FIGLIUZZI, M.; BONAZZOLA, S.; MORIGI, M.; REMUZZI, G. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-κB activation. **Kidney Int.**, v. 53, n. 6, p. 1608–1615, 1998.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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 e avaliar se há a presença de lesão renal. Também 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 serão aplicados dois questionários 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: 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.

Nome do participante da pesquisa:

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura:

\_\_\_\_\_

Nome do pesquisador:

---

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura:

---

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

---

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura:

---

Nome do profissional (que aplicou o TCLE):

---

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura:

---

**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 e também avaliar se há a presença de lesão renal. 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.

Também serão aplicados dois questionários 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:

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 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, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_ .

\_\_\_\_\_  
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 e também avaliar se há a presença de lesão renal. 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 serão aplicados dois questionários 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 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: 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 COMPLEMENTAR: PESQUISA DE  
COMORBIDADES, USO DE MEDICAMENTOS E HÁBITOS DE VIDA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SERGIPE**

Nº
----

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1. **Sofre de pressão alta?** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe / Se sim, há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
Se sim, faz tratamento: ( ) Sim ( ) Não  
Qual ? \_\_\_\_\_
  
  2. **Tem alguma doença no coração?** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe  
Se sim, faz tratamento: ( ) Sim ( ) Não  
Qual? \_\_\_\_\_
  
  3. **Tem Diabetes?** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe / Se sim, há quanto tempo?  
Tratamento: ( ) Sim ( ) Não  
Qual?: \_\_\_\_\_
  
  4. **Como estão os seus níveis de colesterol?**  
( ) Dentro do ideal (normal) ( ) Abaixo do ideal (baixo) ( ) Acima do ideal (alto)  
Não sabe ( )  
Faz tratamento para o colesterol? ( ) Sim ( ) Não
- Faz uso de medicamento para controle do colesterol (sinvastatina, lovastatina, atorvastatina ou outros)?**  
( ) Sim ( ) Não  
Qual (is)? \_\_\_\_\_

5. **Como está o seu nível de triglicérides:** ( ) Normal ( ) Moderado ( ) Alto  
( ) Não sabe

Faz tratamento para o triglicérides: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

6. **Tem alguma doença nos rins?** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe

Se sim, desde quando?

\_\_\_\_\_

Faz tratamento: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual?

\_\_\_\_\_

**Sofre de pedras nos rins?** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe

Se sim, faz tratamento: ( ) Sim ( ) Não

Qual?

\_\_\_\_\_

7. **Tem infecção urinária de repetição?** ( ) Sim ( ) Não

Se sim, com que frequência?

\_\_\_\_\_

Se sim, trata com qual medicamento?

\_\_\_\_\_

8. **Já foi infectado pelo HIV / AIDS?** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe

Se sim, desde quando?

\_\_\_\_\_

Se sim, faz tratamento: ( ) Sim ( ) Não

Qual?

\_\_\_\_\_

9. **Faz uso de medicamentos para febre e dor, anti-inflamatórios ou ácido acetilsalicílico (AAS)?**

( ) Sim ( ) Não

Qual (is)?: \_\_\_\_\_

10. **É fumante?** ( ) Sim ( ) Não

11. **Consome bebida alcóolica?** ( ) Sim ( ) Não

Se sim, com que frequência? ( ) Todos os dias Final de semana ( )  
Casualmente

12. **Possui outras doenças? Se sim, quais?**

---

13. **Toma outros medicamentos? Se sim, quais?**

---

14. **Teve COVID 19?** \_\_\_\_\_ Fez exame? \_\_\_\_\_ Qual? \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

## APÊNDICE E – TRABALHO APRESENTADO EM EVENTOS E CONGRESSOS



### Avaliação renal em indivíduos infectados por *Schistosoma mansoni* em uma área de alta endemicidade no Nordeste brasileiro

Galvão RLF<sup>1</sup>; Meneses GC<sup>2</sup>; Pinheiro MCC<sup>3</sup>; Daher EF<sup>2</sup>; Martins AMC<sup>2</sup>; Morais FJD<sup>1</sup>; Castro LCS<sup>3</sup>; Bezerra FSM<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Patologia, FAMED/UFC, Fortaleza-CE

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciência Médicas, FAMED/UFC, Fortaleza-CE

<sup>3</sup> Laboratório de Parasitologia e Biologia de Moluscos, FFOE/UFC, Fortaleza-CE

\*rosangelalimadefreitas@gmail.com

O dano renal na esquistossomose mansoni é caracterizado principalmente por lesões glomerulares. Em longo prazo pode ocorrer perda progressiva e irreversível das funções renais, daí a importância do diagnóstico precoce. O objetivo desse estudo foi investigar alterações renais em pacientes infectados por *Schistosoma mansoni*, através de novos biomarcadores urinários de lesão renal glomerular e podocitária, e a associação destes com as diferentes cargas parasitárias encontradas. O estudo transversal foi realizado na localidade rural de Siebra-Marum, no estado de Sergipe. As coletas das amostras de fezes, sangue e urina e a realização do diagnóstico para infecção por *S. mansoni* na população, através dos métodos de Kato-Katz e IgG-ELISA-SEA foram realizados em um estudo prévio de Bezerra e colaboradores (2020). No presente estudo de avaliação renal, foram incluídos 82 pacientes e dois grupos foram formados baseados no resultado do método de Kato-Katz: grupo positivo e negativo (confirmados pelo IgG-ELISA-SEA). A carga média de *S. mansoni* foi calculada em ovos por grama de fezes (opg). Quantificou-se a creatinina urinária, albuminúria, proteinúria e os biomarcadores urinários de lesão podocitária (VEGF e Nefrina) e de inflamação glomerular (MCP-1). Todos expressos pela razão de creatinina urinária. De acordo com a detecção de ovos de *S. mansoni* pelo o método de Kato-Katz, 58,53% (n= 48) foram positivos para infecção por *S. mansoni* (Grupo Positivo - GP); e 41,46% (n= 34) foram negativos (Grupo Negativo - GN). Dos portadores da infecção por *S. mansoni*, 56,25% (27/48) apresentavam baixa carga parasitária e 43,75% (21/48) carga moderada/alta. Na avaliação renal, o VEGF urinário foi o único biomarcador que apresentou diferença, apresentando um aumento significativo no GP em relação ao GN (p=0,004). No comparativo entre os biomarcadores renais e a intensidade de infecção, o VEGF permaneceu significativo (p= 0,020), apresentando níveis elevados na carga parasitária baixa, seguido das cargas parasitárias moderada/alta. Os pacientes infectados por *S. mansoni*, mesmo com carga parasitária baixa, apresentavam sinais aumentados de dano glomerular, evidenciados pelo o aumento dos níveis de VEGF urinário, com marcadores renais tradicionais apresentando níveis normais, sugerindo que o VEGF parece ser um marcador precoce do dano renal na esquistossomose mansoni. Porém, são necessários mais estudos uma vez que são escassos na literatura dados envolvendo a glomerulopatia esquistossomótica e novos biomarcadores de lesão renal.

**Palavras-Chaves:** *Schistosoma mansoni*; Glomerulopatia; Biomarcador; VEGF

**Fomento:** CNPq

## ALTERAÇÕES RENAIS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS POR S. MANSONI EM UMA ÁREA DE ALTA ENDEMICIDADE NO NORDESTE BRASILEIRO.

XII Encontro de Pesquisa e Pós-Graduação

Rosangela Lima de Freitas Galvão, Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra

No Brasil, a estimativa de infectados pelo *Schistosoma mansoni* é de aproximadamente 1,5 milhões de pessoas, sendo considerada como um importante problema de saúde pública. Sergipe é o estado brasileiro que apresenta uma das maiores prevalências no país. A esquistossomose mansoni apresenta um amplo espectro de formas clínicas, dependendo da carga parasitária de cada indivíduo e de sua resposta imune. Além das formas clássicas de manifestação a esquistossomose pode acometer também os rins, causando a glomerulonefrite membranoproliferativa esquistossomótica. Pacientes com envolvimento glomerular são comumente assintomáticos, o que dificulta estimar a real incidência dessa complicação. Nas glomerulopatias, o uso de biomarcadores possibilita o diagnóstico precoce e o controle da disfunção renal, em substituição ao emprego de procedimentos invasivos. O objetivo desse estudo é avaliar alterações renais em indivíduos infectados por *S. mansoni*, em uma área de alta endemicidade para esquistossomose mansoni, através de biomarcadores clássicos, estresse oxidativo urinário (MDA) e novos biomarcadores urinários de lesão renal (MCP-1, VEGF e Nefrina). Primeiramente será realizado o diagnóstico da esquistossomose mansoni através do método parasitológico Kato-Katz, em amostras de fezes dos moradores da localidade de Siebra/Maruim-Estado de Sergipe. A intensidade da infecção por *S. mansoni* será determinada pela média aritmética de OPG (ovos por grama). Também realizaremos a investigação de alterações renais nos indivíduos infectados através da dosagem de biomarcadores de lesão renal, cujas concentrações encontradas serão comparadas com a carga parasitária. Esse estudo já realizou o diagnóstico da infecção por *Schistosoma* (n=158) e a taxa de positividade, obtida pela técnica de Kato-Katz, foi de 48,73% (77/158). O método também mostrou a presença dos três perfis de carga parasitária: Baixa carga - 57,14% (44/77), Moderada - 12,98% (10/77) e Alta carga - 29,87% (23/77)

Palavras-chave: *Schistosoma mansoni*. esquistossomose. lesão renal. biomarcadores.

## 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

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**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

## ANEXO C – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFC (ADENDO)

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**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:** 2

**CAAE:** 87688618.1.0000.5054

**Instituição Proponente:** Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.511.830

#### Apresentação do Projeto:

A emenda tem como objetivo inserir no referido projeto metodologia para a avaliação de função renal em pacientes positivos para esquistossomose por ventura diagnosticados nesse estudo bem como a inclusão dos pesquisadores que serão responsáveis por essa etapa. Foi apresentado projeto e TCLE incorporando essas alterações.

#### Objetivo da Pesquisa:

A emenda tem como objetivo inserir no referido projeto metodologia para a avaliação de função renal em pacientes positivos para esquistossomose por ventura diagnosticados nesse estudo bem como a inclusão dos pesquisadores que serão responsáveis por essa etapa. Foi apresentado projeto e TCLE incorporando essas alterações.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação nesta pesquisa não traz riscos, apenas, possível constrangimento que algumas pessoas podem sentir quando estão fornecendo informações sobre si mesmas.

Benefícios:

Os sujeitos do estudo não terão nenhum benefício direto. Os resultados obtidos pela investigação, contudo, podem auxiliar no conhecimento de uma prática cada vez mais disseminada na área Jurídica, Educação e da Saúde.

**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

## ANEXO D – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFS (ADENDO)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**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:** 4

**CAAE:** 92970818.6.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.294.775

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1500986\_E1pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Investigador" (PROJETO\_SERGIPE\_EMENDA.pdf), postados em 12/06/2020.

#### Introdução:

A esquistossomose mansoni é prevalente em áreas tropicais e subtropicais, especialmente em comunidades pobres, sem acesso à água potável e saneamento adequado. Estima-se que pelo menos 90% das pessoas com necessidade de tratamento para esquistossomose vive na África (WHO, 2014). Apesar de existirem aproximadamente 800 milhões de pessoas em risco para esquistossomose, mais de 200 milhões de infectados e 41.000 mortes causadas pela doença anualmente (COLLEY et al., 2014; WHO, 2008; STEINMANN et al., 2006; UTZINGER et al., 2009), a esquistossomose é considerada uma Doença Tropical Negligenciada – DTN. Um estudo de mortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil entre 2000 e 2011 mostrou que a esquistossomose ainda é uma causa de morte negligenciada, com diferenças regionais consideráveis, sendo mencionada como morte subjacente ou associada em mais de 8.000 mortes nesse período (MARTINS-MELO et al., 2014). O *Schistosoma mansoni* necessita de dois

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/n°  
**Bairro:** Sanatório **CEP:** 49.060-110  
**UF:** SE **Município:** ARACAJU  
**Telefone:** (79)3194-7208 **E-mail:** cephu@ufs.br