



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Parasitoses Sanguíneas e Tecidulares Contexto Angolano

Miguel dos Santos Oliveira Lanzi

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Biomédicas
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutora Maria Lurdes Paiva Monteiro
Co-orientadores: Mestre André Ferreira Moreira
Mestre Sónia Alexandra Pereira Miguel

Covilhã, outubro de 2018

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família que sempre me apoiou e que é o meu mundo e o porto seguro.

Especialmente à Hilária Tchindumbo e a Mila Lanzi por serem as duas mulheres mais importantes que a vida me deu.

Agradecimentos

Quero desde já expressar o meu profundo agradecimento a todos aqueles que contribuíram para a concretização deste projeto.

Gostaria de agradecer primeiramente à minha orientadora Prof. Doutora Maria Lurdes Paiva Monteiro e aos co-orientadores Msc André Ferreira Moreira e a Sónia Alexandra Pereira Miguel pela competência e rigor com que orientaram esta dissertação, pelo tempo que generosamente me dedicaram e pela postura de crítica sempre construtiva.

Gostaria, ainda, agradecer:

Aos meus colegas do curso de mestrado, especialmente ao André Neto, Angela Vitor e Ednogildo Sachocal pela presença constante e por fazerem parte dos bastidores deste projeto.

Ao meu tio Miguel de Oliveira pela ajuda incondicional na obtenção de dados em Angola.

E finalmente, à minha noiva e eterna namorada Hilária Tchindumbo pelo amor e apoio incondicional.

Resumo

As parasitoses sanguíneas e tecidulares incluem um amplo grupo de patologias, que se caracterizam pela colonização e infeção do sangue, a linfa e outros tecidos em humanos, e que na sua maioria têm em comum a transmissão por picada de insetos. Neste projeto nos propusemos abordar as principais parasitoses sanguíneas e tecidulares de Angola num contexto global e particular da região destacando a Malária, Tripanossomíase Humana Africana, Filariose e a Leishmaniose, com objetivo de desenvolver um material de apoio, que servirá como um instrumento complementar da Unidade Curricular (U.C) de Parasitologia Médica, para os estudantes do curso de Medicina, bem como também para as demais áreas da Ciências de Saúde.

A malária em Angola representa um grave problema de saúde pública, sendo a primeira causa de morte no país, onde as crianças com menos de cinco anos são especialmente vulneráveis, representando mais de dois terços dos casos e de mortes, e uma das principais causas de mortalidade materna e perinatal. Relativamente a tripanossomíase africana, Angola é um dos países Africanos mais afetados com a doença. Cerca de Catorze das dezoito Províncias do país, têm a presença da mosca *Glossina*, onde sete são endémicas à Tripanossomíase Africana por *Tripanossoma brucei gambiense*. Diferentes espécies de filárias adultas parasitam ou se alojam nos vasos linfáticos, vasos sanguíneos, pele, tecidos conjuntivos ou cavidades serosas do homem causando diferentes patologias como: Filariose linfática, Oncocercose, Loíase, Mansonelose e a Drancunculíase. Até ao momento não se conhece o perfil epidemiológico completo destas patologias em Angola. Apesar de Angola não reportar casos de Leishmaniose a mais ou menos vinte anos, decidimos trazer-lo a discussão pelo fato de ser uma das patologias deste grupo com um peso importante em África. Com exceção da Tripanossomíase Africana que é controlado pelo Instituto de Combate e Controlo de Tripanossomíase (ICCT), a restantes patologias estão sob tutela da Direção Nacional de Saúde Pública (DNSP) de Angola através do Programa das Doenças Tropicais Negligenciadas, desenvolve ações com vista a eliminação da Oncocercose Drancunculíase, Loíase e Filariose Linfática, e outras patologias deste grupo. As atividades do Programa estão voltadas principalmente para a implementação de ações de promoção da saúde, com a participação ativa das comunidades, prevenção e tratamento.

Palavras-chave

Parasitoses, Malária, Trypanossoma, Leishmaniose, Microfilária.

Abstract

Blood and tissue parasites include a wide range of pathologies, which are characterized by the colonization and infection of the blood, lymph, and other tissues in humans, most of which are transmitted by insect bites. In this project the main blood and tissue parasitoses of Angola were addressed in a global and particular region context, highlighting Malaria, African Human Trypanosomiasis, Filariasis, and Leishmaniasis diseases. This work was also developed with the objective of developing support material that will serve as a complementary instrument of the curricular unit (UC) of Medical Parasitology, for the students of the Medicine course, as well as for the other areas of Health Sciences.

Malaria is a major public health problem and is the may cause of death in Angola, where children under five years of age are particularly vulnerable, accounting for more than two-thirds of all cases and deaths, and one of the main causes of maternal and perinatal mortality. On the other side, Angola is one of the African countries most affected by the African trypanosomiasis. In fact, about 14 of the country's 18 provinces have the presence of the *Glossina* fly, where seven are endemic to African Trypanosomiasis by *Trypanosoma brucei gambiense*. Additionally, different species of adult filariasis parasitize or lodge in lymphatic vessels, blood vessels, skin, connective tissues or serous cavities of the man causing different pathologies such as Lymphatic filariasis, Onchocerciasis, Loiasis, Mansonellosis, and Dracunculiasis. Until now, the complete epidemiological profile of these pathologies in Angola is not known. Although Angola does not report cases of Leishmaniasis in about twenty years, this disease was also described since it has a significant weight in Africa. Apart from African Trypanosomiasis, which is controlled by the Institute for Combat and Control of Trypanosomiasis (ICCT), the remaining diseases are under the authority of the National Directorate of Public Health (DNSP) of Angola through the Neglected Tropical Diseases Program, develops actions to eliminate Onchocerciasis, Dracunculiasis, Loiasis and Lymphatic Filariasis, and other pathologies of this group. The activities of the Program are primarily focused on actions that foster the implementation of prevention measures by the communities as well as enhance the available treatments.

Keywords

Parasitoses, Malaria, Trypanosoma, Leishmaniasis, Microfilariae.

Índice

1.	<i>Introdução</i>	1
2.	<i>Malária</i>	3
2.1.	Epidemiologia.....	3
2.2.	Espécies de Plasmodium	5
2.3.	Transmissão.....	8
2.4.	Fisiopatologia.....	11
2.5.	Manifestações clínicas.....	15
2.6.	Diagnóstico.....	16
2.7.	Terapêutica.....	19
2.8.	Estratégias de controlo e prevenção	23
2.9.	Contexto Angolano da Malária.....	24
3.	<i>Tripanossomíase humana africana</i>	27
3.1.	Epidemiologia.....	28
3.2.	Formas de tripanossomíase humana africana	29
3.4.	Fisiopatologia.....	33
3.5.	Manifestações clínicas.....	36
3.6.	Diagnóstico.....	39
3.7.	Terapêutica.....	42
3.8.	Prevenção e Controlo.....	47
3.9.	Contexto Angolano da Tripanossomíase africana	49
4.	<i>Leishmaniose</i>	51
4.1.	Epidemiologia.....	51
4.2.	Transmissão.....	55
4.2.1.3.	Ciclo de Vida	58
4.3.	Fisiopatologia.....	59
4.4.	Formas Clínicas.....	60
4.5.	Diagnóstico.....	68

4.6.	Terapêutica	71
4.7.	Prevenção e controlo	76
4.8.	Contexto Angolano da Leishmaniose	77
5.	<i>Filariose</i>	79
5.1.	Filariose linfática	79
5.2.	Oncocercose	91
5.3.	Loíase	101
5.4.	Dracunculíase	105
5.5.	Mansonelose	108
5.6.	Contexto Angolano da Filariose	108
6.	<i>Conclusão e perspectivas futuras</i>	113
7.	<i>Referências</i>	115

Lista de Figuras

Figura 1-Prevalência da malária no mundo em 2010. Adaptado de (Wernsdorfer, 2012).	4
Figura 2- Características morfológicas de Plasmodium spp infetantes do homem.	8
Figura 3-Mosquito do género <i>Anopheles</i> durante a refeição de sangue Fonte: (CDC, 2015)..	11
Figura 4- Ciclo de vida do Plasmodium spp. Adaptado de (CDC, 2016).	13
Figura 5- Teste de diagnóstico rápido. Reproduzido de (Pública, 2016).	18
Figura 6- Distribuição de <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> e <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> na África Subsaariana. Reproduzido de (Kennedy, 2013).....	27
Figura 7- Número de casos relatados de tripanossomiase africana em 2009. Reproduzido de (Kennedy, 2013).....	29
Figura 8- Local típico de transmissão de <i>T. b. gambiense</i> ; habitat de <i>G. palpalis</i> (República Democrática do Congo.). Reproduzido de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).....	30
Figura 9- Local típico de transmissão de <i>T. b. rhodesiense</i> ; habitat de <i>G. morsitans</i> na Tanzânia. Reproduzido de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).....	31
Figura 10- Mosca do género <i>Glossina</i> (agente transmissor de <i>Trypanosoma brucei</i>). Reproduzido de (Malvy & Chappuis, 2011).	33
Figura 11- <i>Trypanosoma brucei spp</i> em esfregaço sanguíneo fino corados com Giemsa. Reproduzido de (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2009).	34
Figura 12- Ciclo de vida de <i>Trypanosoma brucei nbnmnn</i> . Adaptado de (Malvy & Chappuis, 2011).....	35
Figura 13 - Cancro Tripanosomal no lado dorsal do tornozelo direito em um expatriado francês de 53 anos de idade com infecção por <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> . Reproduzido de (Malvy & Chappuis, 2011).	37
Figura 14- Diagrama para o diagnóstico da Tripanossomiase africana. Adaptado de (Malvy & Chappuis, 2011).	42
Figura 15-Prevalência mundial de leishmaniose visceral 2015. Adaptado de (WHO, 2018). ...	53
Figura 16- Prevalência mundial da leishmaniose cutânea 2015. Adaptado de (WHO, 2018)...	54
Figura 17-Inseto responsável pela transmissão da leishmaniose. Adaptado de (WHO, 2018) e (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).	56
Figura 18-Aspirado de baço de um doente etíope com LV mostrando amastigotas em macrófagos no espaço intercelular. Reproduzido de (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).....	58
Figura 19- Ciclo de vida de <i>Leishmania</i> . Adaptado de (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).	59
Figura 20- Esplenomegalia palpável em doente etíope com LV. Reproduzido de (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).....	62
Figura 21-Doente com leishmaniose dérmica pós-Kala-Azar no Nepal. (A) Máculas hipopigmentadas no abdómen. (B) erupção nodular no rosto. Reproduzido de (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).....	63

Figura 22-(A) Úlcera grande causada por <i>L. tropica</i> em Cabul, Afeganistão. (B) Úlcera com hiperqueratose em doente da Etiópia. (C) Doente peruano com lesão indolor que apareceu 1 mês após a permanência na Amazônia. Úlcera típica com bordas elevadas e endurecidas. Reproduzido de (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).	65
Figura 23-leishmaniose cutânea difusa causada por <i>L. aethiopica</i> . (A) Doente da Etiópia; duração da doença: três anos. (B) Múltiplas lesões no joelho. Reproduzido de (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).	65
Figura 24-Doente com leishmaniose recidivante causada por <i>L. tropica</i> em Cabul, Afeganistão. A parte central e cicatrizante da lesão é circundada por uma zona periférica ativa. Reproduzido de (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).	66
Figura 25- LMC em doentes do Peru. (A) Lesão inicial envolvendo principalmente a mucosa nasal. (B, C) Posteriormente, também afeta a mucosa oral, palato e lábios. Reproduzido de (Farrar, <i>et al.</i> , 2014).....	67
Figura 26- Distribuição geográfica da filariose linfática humana e estado atual dos programas nacionais de eliminação da filariose (2000-2009). Adaptado de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).	80
Figura 27- Ciclo de vida geral das filárias. Adaptado de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).	83
Figura 28- A. Hidrocele inicial (<i>W. bancrofti</i>). B. Filariose Linfática: Hidrocele avançado (<i>W. bancrofti</i>). Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).....	86
Figura 29-A Estadio inicial do linfedema no pé esquerdo (<i>W. bancrofti</i>) B Estadio avançado do linfedema no pé esquerdo (<i>W. bancrofti</i>). Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).	87
Figura 30 - Distribuição da Oncocercose e Quimioterapia Profilática nos países endêmicos 2016. Adaptado de (WHO, 2017).	92
Figura 31- Vetor da Oncocercose. Reproduzido de (CDC, 2015).	93
Figura 32- Manifestações cutâneas de Oncocercose A: Sowda. B: Despigmentação e Pele de leopardo.C: Nódulos oncocercais. Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).	96
Figura 33- Manifestações oculares A: queratite esclerosante inicial. B: queratite esclerosante avançado. Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).	97
Figura 34- Recorte na pele para o diagnóstico. Reproduzido de (CDC, 2014).	98
Figura 35 - Filariose Linfática em Angola 2015-2017. Reproduzido de Plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021.	109
Figura 36- Áreas prioritárias de TIDC para controlo da Oncocercose 2004-2017 baseado no REMO. Reproduzido de Plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021.	110
Figura 37- Mapeamento de Oncocercose em Angola 2002-2016. Reproduzido de Plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021.....	111

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Parasitoses sanguíneas e tecidulares, parasita e vetor	1
Tabela 2- Prevalência da malária no mundo 2016 Adaptado de: (WHO, 2018)	4
Tabela 3- Critérios diagnósticos para malária grave. Adaptado de (Ashley, Phyto, & Woodrow, 2018).....	19
Tabela 4- Fármacos utilizados no tratamento da malária. Adaptado de (Ashley, Phyto, & Woodrow, 2018).....	22
Tabela 5- Número de casos, óbitos e a letalidade da malária em Angola (2012-2017). Adaptado de Plano de Resposta ao Surto da Malária em Angola.....	26
Tabela 6- Diferenças entre tripanossomíase humana africana por <i>T. b. gambiense</i> e <i>T. b. rhodesiense</i> . Adaptada de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).	38
Tabela 7- Tratamento da tripanossomíase africana humana gambiense e rhodesiense. Adaptado de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) e de (Malvy & Chappuis, 2011).....	47
Tabela 8- Principais medidas de controlo da tripanossomíase humana africana. Adaptado de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).....	48
Tabela 9- Casos Tripanossomíase humana africana positivos no período 2013-2017. Adaptada de DNSP/MINSA, Boletim epidemiológico de Angola 2013- 2017.	49
Tabela 10- Espécie de <i>Leishmania</i> vs Formas clínicas	61
Tabela 11- Resumo dos métodos de diagnósticos da leishmaniose.....	71
Tabela 12-Linha terapêutica da Leishmaniose Visceral Adaptado de (WHO, 2010).	74
Tabela 13- Linha terapêutica da leishmaniose cutânea. Adaptado de (WHO, 2010).....	75
Tabela 14-leishmaniose mucocutânea. Adaptado de (WHO, 2010).....	76
Tabela 15-Tratamento da Oncocercose. Adaptado de (CDC, 2014).	100
Tabela 16-Tratamento da Loíase. Adaptado de (CDC, 2017).....	104
Tabela 17-Características gerais das principais filarioses. Adaptado de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) e (Delmont, et al., 2016).....	105
Tabela 18- Estratégia de Distribuição Massiva de ivermectina onde há coendemicidade de Loa Loa. Reproduzido de Plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021.	112

Lista de Acrónimos

Ac	Anticorpo
ACTs	Tratamento Combinado a Base de Artemisina
APCs	Células Apresentadoras de Antígenos
ADN	Ácido Dexossiribonucleico
AFC	Antígenos Filariais Circulantes
Ag	Antígeno
CATT	Teste de Aglutinação em Cartão para Tripanossomíase
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DEC	Dietilcarbamazina
DLAA	Dermatolinfangiadenite
DNSP	Direção Nacional de Saúde Pública
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
ELISA	Ensaio imunocromatografico
EPT	Eosinofilia Pulmonar Tropical
FDA	Food and Drug Administration
GCS	Escala de Coma de Glasgow
GPELF	Programa Global para Eliminar a Filariose Linfática
GPI	Fosfato Glicose Isomerase
G6PD	Desidrogenase de Glucosa 6 Fosfato
Hb	Hemoglobina
ICCT	Instituto de Controlo e Combate à Tripanossomíase
IF	Teste de imunofluorescência
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
IPTp	Terapia Preventiva Intermitente da Gravidez
IgE	Imunoglobulina E
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LCR	Líquido Cefaloraquidiano
LFA	Linfedema Filarial Agudo
LMC	Leishmaniose Mucocutânea
LV	Leishmaniose Visceral
LST	Teste Cutâneo de Leishmanina
L1	Larva Infentante do Primeiro Estadio
L3	Larva Infentante do Terceiro Estadio
NECT	Terapia Combinada Eflornitina-Nifurtimox
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação de Polimerização em Cadeia
PfHRP2	Proteína Rica em Histidina 2 de <i>Plasmodium Falciparum</i>
PfLDA	Lactato Desidrogenase e Aldose de <i>Plasmodium Falciparum</i>
PfHRh5	Homologo de Proteína Ligante de Eritrócitos
PKDL	Leishmaniose Dérmica Pós-Kala-Azar

RDC	República Democrática do Congo
REMO	Mapeamento Epidemiológico Rápido de Oncocercose
SDRA	Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo
SNC	Sistema Nervoso Central
SRA	Proteína de Resistência Sérica
TAS	Inquérito de Avaliação de Transmissão
TIC	Teste imunocromatográfico
TDRS	Teste de Diagnóstico Rápido
TGFβ	Fator de Transformação de Crescimento Beta
UC	Unidade Curricular
VATs	Trypanossoma Liofilizados Corados de Antígenos Variáveis Seleccionados
VIH	Vírus de imunodeficiência Humana

Capítulo 1

1. Introdução

Desde a antiguidade, o homem tem vindo a desenvolver esforços para compreender os parasitas e as suas relações com plantas e animais. Os seres vivos designados hospedeiros representam um meio responsável para a colonização de uma ou várias espécies de parasitas. (Ferreira & Sousa, 2002) Por outro lado, um parasita é um organismo que vive e recebe o seu alimento a partir do seu organismo hospedeiro. Existem três classes principais de parasitas que podem causar doenças em seres humanos: protozoários, metazoários e ectoparasitas. (CDC, 2016) Algumas doenças parasitárias são facilmente tratáveis e outras não. A maioria dessas doenças ocorre em áreas tropicais e subtropicais, mas também afetam outras regiões do globo. (CDC, 2017) As parasitoses sanguíneas e tecidulares incluem um amplo grupo de patologias, que se caracterizam pela colonização e infeção do sangue, a linfa e outros tecidos em humanos. Na natureza, a sua maioria é transmitida por picada de insetos (vetores) (tabela1) com exceção de *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis spp*, *Acanthamoeba spp*. (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2009)

Tabela 1 - Parasitoses sanguíneas e tecidulares, parasita e vetor

Parasita	Doença	Vetor
<i>Plasmodium spp</i>	Malária	Mosquito <i>Anopheles</i>
<i>Babesia spp</i>	Babesiose	Carrapatos
<i>Toxoplasma spp</i>	Toxoplasmose	
<i>Sarcocystis spp</i>	Sarcocistose	
<i>Acanthamoeba spp</i>	Acantomoebíase	
<i>Balamuthia spp</i>	Encefalite amebiana granulomtuosa	
<i>Naegleria spp</i>	Meningoencefalite amebiana granulomatosa	
<i>Leishmania spp</i>	leishmaniose	Flebótomos
<i>Trypanossoma spp</i>	Tripanossomíase Humana Africana	Mosca tsé tsé
<i>Microfilárias</i>	Filariose	vetores dípteros

Este trabalho tem como objetivo desenvolver material de apoio, que servirá como um instrumento complementar da U.C de Parasitologia Médica, para os estudantes do curso de Medicina, bem como também para as demais áreas da Ciências de Saúde. Pretende-se com este material contribuir para uma melhor compreensão da infeção parasitária, fisiopatologia, epidemiologia, prevenção, tratamento, transmissão das principais parasitoses sanguíneas e tecidulares com maior expressão em Angola num contexto global e particular da região e as perspectivas futuras: Malária, Tripanossomíase Humana Africana, Leishmaniose e Filariose.

Capítulo 2

2. Malária

A malária é uma das doenças infecciosas mais importantes causada por um protozoário que pertence ao género *Plasmodium spp.* Existem mais de 100 espécies diferentes e estas podem infetar animais, como répteis, aves e vários mamíferos. (CDC, 2016) As espécies do género *Plasmodium spp* são parasitas intracelulares obrigatórios que são capazes de infetar e replicar-se dentro dos eritrócitos após uma fase de replicação clinicamente silenciosa no fígado. (WHO, 2018; B.McFeeDO, MPH, FACPM, & FAACT, 2013; Antinori, Galimberti, & Corbellino, 2012)

2.1. Epidemiologia

De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017, estima-se que, em 2016, 216 milhões de casos de malária foram diagnosticados em 91 países, em comparação com 211 milhões de casos em 2015. O registro mundial estimado de mortes por malária atingiu 445 000 em 2016 (tabela 2), contra 446 000 no ano anterior. Embora a taxa de novos casos de malária tenha diminuído, desde 2014 a tendência é a estabilização ou mesmo a reversão em algumas regiões. As taxas de mortalidade seguiram um padrão similar. (WHO, 2017) Estima-se que cerca de 270 milhões de pessoas são infetadas, anualmente, das quais aproximadamente 110 milhões desenvolvem sintomas clínicos. A malária continua a ser um grande problema de saúde global e uma das principais causas de morte de crianças e adultos em todo o mundo, especialmente em África, partes do Médio Oriente e Ásia (Figura 1). Cerca de 50% da população mundial encontra-se em áreas endémicas de malária. (B.McFeeDO, MPH, FACPM, & FAACT, 2013) A Região Africana continua a suportar cerca de 90% de todos os casos de malária e mortes em todo o mundo. Catorze dos quinze países da África subsaariana suportam 80% do peso global de malária (tabela 2). Em 2016, 90% dos casos e 91% das mortes por causa da doença ocorreram nesta região. O crescente número de parceiros e recursos na última década aumentou os esforços de controlo da malária. Essa expansão das intervenções salvou 3,3 milhões de vidas em todo o mundo e reduziu a mortalidade da malária em 45%. (WHO, 2017)

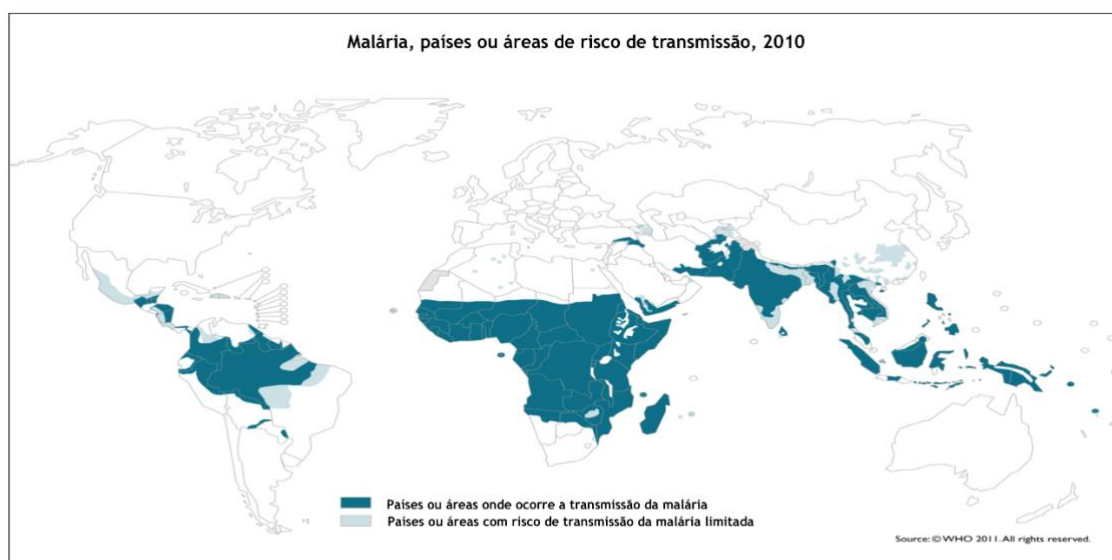


Figura 1-Prevalência da malária no mundo em 2010. Adaptado de (Wernsdorfer, 2012).

O Relatório Mundial sobre Malária de 2011 destaca o progresso constante na execução dos objetivos internacionais para o controle da malária estabelecidos para 2010 e 2015. Entre 2000 e 2010, em 43 dos 99 países, com transmissão, houve uma redução dos casos de malária de mais de 50%, enquanto em outros 8 países houve tendências de diminuição de 25% para 50%. (WHO, 2011) De acordo com o Relatório Mundial sobre a Malária de 2016, foram encontrados 212 milhões de casos de malária em 2015 (intervalo de incerteza de 148-304 milhões) e 429 000 mortes por malária (intervalo de 235 000-639 000), representando uma diminuição dos casos de malária e morte de 22 % e 50% desde 2000, respectivamente. Entre 2010 e 2015, as taxas de incidência da malária diminuíram 21% em todo o mundo e na Região Africana. Durante este mesmo período, as taxas de mortalidade por malária diminuíram cerca de 29% em todo o mundo e 31% na Região Africana. (WHO, 2016)

Tabela 2- Prevalência da malária no mundo 2016 Adaptado de: (WHO, 2018)

Regiões/continentes	Casos de malária (milhões)	Mortes por malária
Africa	194	407 000
América	0,875	650
Mediterrâneo Oriental	4.3	8200
Sudeste Asiático	14.6	27 000
Pacífico Ocidental	1.6	3300
Total/mundial	216 milhões	445 000

2.2. Espécies de Plasmodium

São conhecidas seis espécies de *Plasmodium* que causam malária ao homem. Tradicionalmente quatro espécies: *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) e *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) são reconhecidas como responsáveis pela infecção natural em seres humanos (estenóxicos). Em algumas partes do sudeste da Ásia, *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) e *Plasmodium cynomolgi cynomolgi*, que ocorrem principalmente em primatas não humanos, são conhecidos por infectar ocasionalmente também o homem. (Maeno, 2017; CDC, 2016; Antinori, Galimberti, & Corbellino, 2012; Wernsdorfer, 2012)

A distribuição atual das principais espécies de *Plasmodium* patogênicas para o homem mostra um predomínio de *P. falciparum* na África tropical, enquanto na América, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, *P. vivax* prevalece sobre *P. falciparum*. (Autino, Noris, Russo, & Castelli, 2012; Wernsdorfer, 2012) Embora *P. malariae* possa ocorrer em todas as áreas onde ocorre malária, a sua prevalência é geralmente muito baixa, com exceção da África tropical, onde é frequentemente encontrada em associação com *P. falciparum*. A África tropical é a única região conhecida onde existe *P. ovale* endêmico. (Autino, Noris, Russo, & Castelli, 2012; Wernsdorfer, 2012) Tanto no passado como no presente, a distribuição geográfica de *P. vivax* excede substancialmente a de *P. falciparum*, estendendo-se até a zonas temperadas de alta latitude. A principal razão é a capacidade que o parasita tem em completar o seu ciclo de desenvolvimento a temperaturas mais baixas e mais rapidamente do que *P. falciparum*. (Olliaro, *et al.*, 2016)

2.2.1. *P. falciparum*

P. falciparum, é encontrado em todo o mundo em áreas tropicais e subtropicais, e especialmente na África, regiões onde fatores climáticos (temperatura, humidade e precipitação) favorecem assim a sobrevivência, multiplicação, e o crescimento do parasita nos mosquitos. (CDC, 2017) Esta espécie pode causar malária grave multiplicando-se rapidamente no sangue e, podendo causar uma anemia grave. Além disso, os eritrócitos parasitados tornam-se progressivamente menos elástico e deformável e mais esférico à medida que o parasita cresce (White, 2014), e podem obstruir pequenos vasos sanguíneos. Quando isso acontece no cérebro, ocorre a malária cerebral, uma complicação que pode ser fatal. (CDC, 2016) Estudos recentes em macacos selvagens em África revelaram que *P. falciparum* não é apenas uma espécie restrita a hospedeiros humanos como se acreditava anteriormente e sua linhagem filogenética é muito mais complexa com novas espécies identificadas em gorilas, bonobo e chimpanzé. (Antinori, Galimberti, & Corbellino, 2012) Nos países onde a malária é endêmica, *P. falciparum* contribui para 8-14% da infecção nos recém-nascidos com baixo peso, o que, por sua vez, diminui a possibilidade de sobrevivência destes. As mulheres grávidas estão mais suscetíveis à malária por esta espécie, (CDC, 2017) *P.*

falciparum, produz gametócitos infecciosos logo após o surgimento de parasitas do fígado e as densidades parasitárias são frequentemente inferiores ao nível de detecção por testes de diagnóstico. (Cotter, *et al.*, 2013)

2.2.2.P. vivax

As infecções por *P. vivax* raramente são fatais. (Wernsdorfer, 2012). É a segunda espécie de *Plasmodium* mais prevalente a nível mundial e é a primeira causa de morte por malária fora de África. Encontra-se principalmente na Ásia, América Latina e em algumas partes da África. Devido às densidades populacionais, especialmente na Ásia, é provavelmente o parasita da malária humana mais prevalente (CDC, 2016) e está presente nos trópicos com baixa taxa de infecção na África subsaariana ocidental e central. (Antinori, Galimberti, & Corbellino, 2012) Geralmente *P. vivax* é menos responsivo às intervenções de controlo do que *P. falciparum* devido a várias características únicas: Tem um estadio hepático adormecido que pode resultar em recidivas mesmo após o tratamento; pode desenvolver-se em mosquitos a temperaturas ambiente mais baixas do que *P. falciparum*, resultando em uma maior variedade de recetividade ecológica. O único fármaco, disponível para tratar o estadio hepático adormecido é a Primaquina, requer um longo período de tratamento (7-14 dias), o que pode conduzir a uma baixa adesão e conseqüentemente menor eficácia. (Cotter, *et al.*, 2013) A capacidade de se desenvolver em temperaturas mais baixas e um ciclo esporogónio mais curto no vetor significa que *P. vivax* se pode estender para além dos climas tropicais, em regiões temperadas e que é menos suscetível a medidas de controlo de vetores, como a pulverização residual interna, que reduz a vida útil do mosquito. (Olliaro, *et al.*, 2016) À medida que *P. vivax* cresce, aumenta a glóbulo vermelho infetada, o que, em contraste com o *P. falciparum*, leva a um aumento na deformabilidade do eritrócito à medida que o parasita amadurece e aparecem grânulos vermelhos conhecidos como pontos de Schuffner por todo o eritrócito. (White, 2014)

2.2.3.P. ovale

P. ovale é encontrado principalmente na África (especialmente na África Ocidental) e nas ilhas do Pacífico ocidental. É biologicamente e morfológicamente muito parecido com *P. vivax*. No entanto, de forma diferente de *P. vivax*, pode infetar indivíduos que são negativos para o grupo sanguíneo Duffy, o que é o caso de muitos residentes da África subsaariana. Este fato explica a maior prevalência de *P. ovale* (em vez de *P. vivax*) na maior parte da África. (CDC, 2016) Durante a infecção por esta espécie a parasitemia geralmente é baixa, provavelmente como consequência do desenvolvimento restrito em eritrócitos mais jovens. As alterações produzidas por *P. ovale* nos eritrócitos infetados são semelhantes às observadas em *P. vivax*, enquanto que os esquizontes e gametócitos podem assemelhar-se aos de *P. malariae*. (Antinori, Galimberti, & Corbellino, 2012)

2.2.4. *P. malariae*

P. malariae, é uma espécie encontrada em todo o mundo, é a única que tem um ciclo quartano (ciclo de três dias, as outras três espécies têm um ciclo terciano de dois dias.) Se não tratada, a infecção por *P. malariae* causa uma infecção crônica duradoura que em alguns casos pode durar toda a vida. Em alguns doentes infetados cronicamente, *P. malariae* pode causar complicações graves, como a síndrome nefrótica. (CDC, 2016) Infecções causadas por *P. malariae* são mais comuns na África Subsaariana e no sudoeste do Pacífico e menos frequentemente encontradas na Ásia, Médio Oriente, América Central e do Sul. Esta espécie produz formas em bandas características à medida que o parasita cresce. (Antinori, Galimberti, & Corbellino, 2012)

2.2.5. *P. knowlesi*

P. knowlesi é encontrado em todo o Sudeste da Ásia como um patógeno natural de macacos de cauda longa e de porco. Foi recentemente demonstrado que é uma causa da malária zoonótica na região, particularmente na Malásia (CDC, 2016). Possui um ciclo de replicação de 24 horas e, portanto, pode progredir rapidamente de uma infecção não complicada para O seu reservatório está nos macacos e foi relatado em Bornéu e em outras partes do Sudeste Asiático, e podendo causar doenças graves em seres humanos. A incidência e a distribuição de *P. knowlesi* não estão bem definidas, pois frequentemente é diagnosticado por microscopia como outras espécies de *Plasmodium*. (Cotter, *et al.*, 2013) Esta espécie tem um desenvolvimento assíncrono e não se restringe a células jovens ou velhas (Figura 2). As formas do anel jovem parecem muito semelhantes às de *P. falciparum*, enquanto que durante o estadio subsequente de maturação os parasitas intra-eritrocitários se assemelham às formas de faixa observadas na infecção por *P. malariae*. Os esquizontes maduros contêm até 16 merozoítos com uma média de 10 (Antinori, Galimberti, & Corbellino, 2012), e em microscopia óptica é frequentemente confundido *P. knowlesi* com *P. malariae*. (White, 2014)




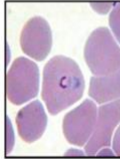
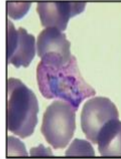
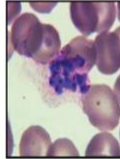
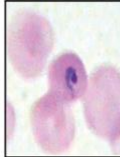
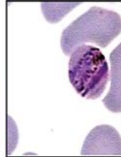


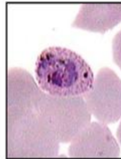
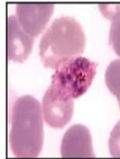
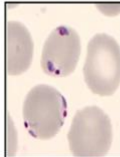
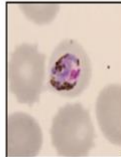
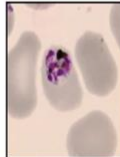
<i>P falciparum</i>				<ul style="list-style-type: none"> •Eritrócito parasitado: normal •Trofozoítos maduros sequestrados em vasos profundos com pequeno anel por vezes com dois pontos de cromatina •Multiparsitismo comum •Esquizontes: Mau prognóstico se presente
<i>P vivax</i>				<ul style="list-style-type: none"> •Eritrócito parasitado: aumentado •Multiparsitismo: Pouco comum •Apetência por eritrócitos mais jovens •Trofozoítos: grande anel ameboide com um ponto de cromatina •Esquizontes: 8 a 24 merozoítos de disposição irregular
<i>P malariae</i>				<ul style="list-style-type: none"> •Eritrócito parasitado: aumentado •Multiparsitismo: raro •Apetência por eritrócitos mais velhos •Trofozoítos: grande anel ameboide com um ponto de cromatina. Formas em banda •Esquizontes: 8 merozoítos de disposição rosácea
<i>P ovale</i>				<ul style="list-style-type: none"> •Eritrócito parasitado: Por vezes oval, pouco aumentado, bordo irregular •Multiparsitismo: raro •Apetência por eritrócitos mais velhos •Trofozoítos: grande anel ameboide com um ponto de cromatina. Formas em banda •Esquizontes: 8 merozoítos de disposição rosácea
<i>P knowlesi</i>				<ul style="list-style-type: none"> •Eritrócito parasitado: aumentado •Multiparsitismo: igual ao <i>P. falciparum</i> com alta parasitemia •Trofozoítos: igual ao <i>P. malariae</i>, com pigmento disseminado no citoplasma •Todas as etapas presentes no sangue periférico

Figura 2- Características morfológicas de Plasmodium spp infetantes do homem. Adaptado de: (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018)

2.3. Transmissão

A malária humana é transmitida por fêmeas de mosquito do género *Anopheles*, uma vez que os machos não se alimentam de sangue (Wernsdorfer, 2012). Das aproximadamente 430 espécies de *Anopheles*, apenas 30-40 transmitem a malária na natureza. (CDC, 2015) O vetor é ativo ao por do sol (à noite), ocorrendo a refeição com sangue do hospedeiro no período entre o pôr do sol e o nascer do sol. (Zhang, *et al.*, 2017; Wernsdorfer, 2012), e sendo a refeição de sangue o elo entre o hospedeiro humano e o vetor. (CDC, 2015) Diferentes espécies de *Anopheles* podem diferir em características de comportamento, com consequências importantes nas suas capacidades como vetor de malária. Em algumas espécies, as fêmeas preferem fazer a sua refeição de sangue em humanos (antropofílicas), enquanto em outras preferem animais (zoofílicas). Algumas espécies preferem picar dentro de casa (endofágicas), e outras no exterior (exofágicas). A espécie endofágica antropofílica terá contato mais frequente com humanos e, portanto, constitui o vetor de malária mais eficaz. (CDC, 2015)

Em muitos países onde a malária é endêmica, mesmo nas regiões tropicais e subtropicais a transmissão da doença não ocorre em todas as partes do país, como por exemplo:

- ✓ Em regiões de elevada altitude;¹
- ✓ Durante as estações mais frias;
- ✓ Nos desertos (excluindo os oásis);
- ✓ Onde a transmissão foi interrompida através de programas de controlo/eliminação bem-sucedidos.

Geralmente, em regiões mais quentes e mais perto do equador (CDC, 2017):

- ✓ A transmissão será mais intensa;
- ✓ A malária é transmitida todo o ano.

Em regiões mais frias, a transmissão será menos intensa e mais sazonal. Nestas regiões, *P. vivax* pode ser mais prevalente porque é mais tolerante a temperaturas ambiente mais baixas. (CDC, 2017) Além disso, a duração média para o desenvolvimento completo de *P. vivax* no mosquito é mais curta (8-16 dias) do que para *P. falciparum* (9-22 dias) e pode ser alcançada a uma temperatura média de 16°C, enquanto o limite mais baixo para o *P. falciparum* é de 18°C. (Olliaro, *et al.*, 2016)

2.3.1. Vetor

O desenvolvimento do parasita no mosquito (do estadio gametócito ao esporozoíto) depende de vários fatores. O mais importante é a temperatura e humidade ambiente (temperaturas mais altas aceleram o crescimento do parasita no mosquito). O mosquito necessita de sobreviver o tempo suficiente para permitir que o parasita complete o seu ciclo (ciclo "esporogónio" ou "extrínseco", duração de 10 a 18 dias) por forma a permitir a transmissão do parasita. As espécies de *Anopheles* são encontradas em todo o mundo, com exceção das regiões polares, podendo ser encontrados não apenas em áreas onde malária é endémica, mas também em áreas onde a malária é considerada eliminada. (CDC, 2015) Das diferentes espécies de *Anopheles* que transmitem malária presentes na África tropical, apenas três, são considerados de maior importância. Estas são: *Anopheles gambiae sensu stricto* (*A. gambiae*), *Anopheles arabiensis* e *Anopheles funestus*. (Takken & Knols, 1999) Como acontece com todos os mosquitos, as espécies do género *Anopheles* passam por quatro estadios no ciclo de vida: Ovo, Larva, Pupa e Adulto. Os três primeiros estadios são aquáticos e duram 5-14 dias, dependendo da espécie e da temperatura ambiente. O estadio adulto é quando o mosquito *Anopheles* feminino atua como vetor de malária. As fêmeas adultas podem viver até um mês (ou mais em cativeiro), mas provavelmente não vivem mais de 1-2 semanas na natureza. (CDC, 2015)

¹ O limite de altitude da transmissão da malária na África tropical é de 2500 m acima do nível do mar; Em climas temperados, pode ser tão baixo quanto 1000 m acima do nível do mar (Molineaux, 1988).

1. Ovos

Os mosquitos fêmeas adultas, únicos a ter flutuadores em ambos os lados, depositam 50-200 ovos por oviposição, diretamente na água. Os ovos eclodem em 2 a 3 dias, embora a eclosão possa levar de 2 a 3 semanas em climas mais frios, não sendo resistentes à dissecação (CDC, 2015)

2. Larvas

As larvas de mosquito têm uma cabeça bem desenvolvida com escovas bucais usadas para alimentação, um tórax grande e um abdómen segmentado, não possuindo pernas. Em contraste com outros mosquitos, não possuem um sifão respiratório, respirando através de espiráculos, o que obriga a virem à superfície frequentemente. Alimentam-se na maior parte do tempo de algas, bactérias e outros microrganismos da superfície da água. As larvas desenvolvem-se numa ampla variedade de habitats, mas a maioria das espécies prefere a água limpa e não poluída, como por exemplo: pântanos de água doce ou salgada, pântanos de mangais, campos de arroz. (CDC, 2015)

3. Pupas

Uma pupa tem a forma de uma vírgula quando vista de lado. A cabeça e o tórax são fundidos em um cefalotórax com o abdómen curvando-se por baixo. Tal como acontece com as larvas, as pupas devem vir à superfície para respirar, o que fazem através de um par de trombetas respiratórias no cefalotórax. Depois de alguns dias como pupa, uma superfície dorsal do cefalotórax divide-se e o mosquito adulto emerge. A duração da passagem ovo a adulto varia entre as espécies e a influência da temperatura ambiente. Os mosquitos podem desenvolver-se em mais ou menos 5 dias, mas em média levam 10 a 14 dias em condições tropicais. (CDC, 2015)

4. Adultos

Como todos os mosquitos, os adultos do género *Anopheles* adultos possuem corpos delgados com 3 seções: cabeça, tórax e abdómen (Figura 3). A cabeça é especializada na aquisição de informações sensoriais e na alimentação. Nela estão contidos os olhos e um par de antenas longas e segmentadas. As antenas são importantes para detetar os odores do hospedeiro, e dos locais de reprodução. A cabeça também tem uma probóscide alongada, projetada para a frente, usada para alimentação, e dois palpos sensoriais. (CDC, 2015)



Figura 3-Mosquito do género *Anopheles* durante a refeição de sangue Fonte: (CDC, 2015).

Três pares de pernas e um par de asas estão ligados ao tórax, atribuindo assim ao tórax a função de locomoção, enquanto o abdómen especializado em digestão de alimentos e desenvolvimento de ovos. Os mosquitos do género *Anopheles* podem ser distinguidos de outros mosquitos pelos palpos, que são tão compridos quanto a probóscide, e pela presença de discretos blocos de escamas pretas e brancas nas asas. Os adultos também podem ser identificados pela posição de repouso típica: os machos e as fêmeas descansam com o abdómen colado no ar, em vez de ficarem paralelos à superfície em que estão descansando. (CDC, 2015)

Os machos vivem cerca de uma semana, alimentando-se de néctar e outras fontes de açúcar. Já as fêmeas, para além das fontes de açúcar para obtenção de energia, geralmente também exigem uma refeição de sangue para o desenvolvimento dos ovos. Uma vez que os ovos estejam completamente desenvolvidos, a fêmea deposita-os e retoma a busca pelo hospedeiro. O ciclo repete-se até que a fêmea morra. As possibilidades de sobrevivência dependem da temperatura e humidade, mas também da capacidade de obter a refeição de sangue. (CDC, 2015)

2.4. Fisiopatologia

A ecologia natural da doença envolve a infeção sucessiva de dois tipos de hospedeiros: humano e o mosquito *Anopheles* fêmea. Nos seres humanos, os parasitas crescem e multiplicam-se primeiro nas células hepáticas e depois nos eritrócitos. No sangue, os parasitas crescem dentro dos glóbulos vermelhos, destruindo-se e libertando merozoítos que continuam o ciclo invadindo outros glóbulos vermelhos. Quando o estadio sanguíneo ou sexual (gametócitos) do parasita são ingeridos pelo mosquito *Anopheles* feminino durante uma refeição de sangue, começam um outro ciclo de crescimento e multiplicação diferente no mosquito. Após 10-18 dias, os parasitas são encontrados como esporozoítos nas glândulas salivares do mosquito. Quando o mosquito *Anopheles* faz uma refeição de sangue em outro humano, os esporozoítos são injetados com a saliva do mosquito e iniciam outro processo de infeção humana. Assim, o mosquito dissemina a doença de um ser humano para outro. (CDC, 2016)

O ciclo de vida de *Plasmodium spp* é muito complexo e longo, e similar em todas espécies, e divide-se em:

1. Etapa pré-eritrocítica ou hepática;
2. Etapa assexual eritrocítica;
3. Etapa sexual no mosquito.

Para que as 3 etapas do ciclo (Figura 4) aconteçam, é necessário a presença ou o envolvimento de dois hospedeiros: (1) o hospedeiro humano e o (2) mosquito *Anopheles*.

2.4.1. Fase pré-eritrocítica ou Hepática

A infecção da malária humana começa quando, durante a refeição de sangue, o mosquito *Anopheles* fêmea infetado inocula esporozoítos ao hospedeiro humano. (CDC, 2016; White, 2014) Na maioria dos casos, são injetados cerca de 8 a 15 esporozoítos, podendo chegar a 100 em alguns casos. Após a injeção, entram na circulação diretamente ou através dos canais linfáticos (20%). Num intervalo de aproximadamente 45 minutos após a picada, os esporozoítos são eliminados ou atingem as células do parênquima hepático parasitando-os, começando assim, a fase de reprodução assexuada. (White, 2014)

Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, uma proporção de parasitas intra-hepáticos não se desenvolve, permanece inerte em formas dormentes denominados "hipnozoítos" durante semanas, meses ou anos, podendo ser reativados e causando recaídas, características de infecções com estas duas espécies. (CDC, 2016; White, 2014) Durante esta primeira fase do desenvolvimento ocorre uma acentuada multiplicação assexuada (esquizogonia), formando o esquizonte hepático, que depois sofre rutura libertando muitos milhares de merozoítos. (White, 2014)

2.4.2. Etapa assexual Eritrocítica

Os merozoítos libertados para corrente sanguínea assemelha-se aos esporozoítos. São formas ovoides móveis que invadem os glóbulos vermelhos rapidamente. Uma vez dentro do eritrócito (citosol), aproximadamente 36 horas após, ocorre uma divisão nuclear repetida para formar o esquizonte eritrocitário. O parasita em crescimento ocupa todo o eritrócito que se tornou esférico, depletado em hemoglobina e pleno de merozoítos. O eritrócito rompe e cerca de 6 a 36 merozoítos são libertados. (White, 2014)

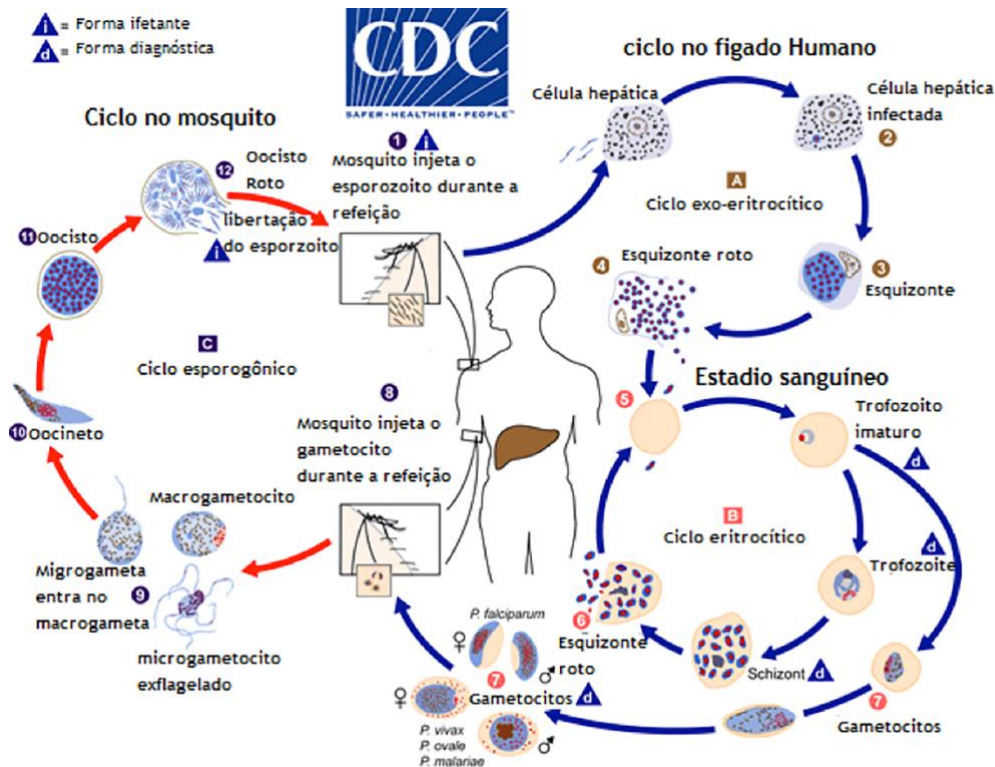


Figura 4- Ciclo de vida do *Plasmodium* spp. Adaptado de (CDC, 2016).

Os novos merozoítos rapidamente invadem os outros eritrócitos (remanescentes) e iniciam um novo ciclo assexuado. Assim, a infecção expande-se logaritmicamente em aproximadamente 10 vezes por ciclo. Apenas uma sub-população de eritrócitos pode ser invadida, determinada em grande parte pela idade dos eritrócitos e da espécie do parasita. Assim, *P. falciparum* invade eritrócitos de todas idades, enquanto *P. vivax* invade preferencialmente reticulócitos e *P. malariae* eritrócitos velhos. À medida que crescem, aumentam o tamanho logaritmicamente e consomem o conteúdo dos eritrócitos (principalmente a hemoglobina). A proteólise da hemoglobina no interior do vacúolo digestivo liberta aminoácidos que são absorvidos e utilizados pelo próprio parasita em crescimento para a síntese proteica. O grupo Heme libertado é muito tóxico, pois é altamente reativo e oxida prontamente para a forma férrica. A toxicidade é evitada pela dimerização espontânea, e facilitada por proteínas, para uma substância cristalina inerte, a hemozoína. O Heme não polimerizado é reduzido no citosol pela glutatona. A ligação do merozoíto ao glóbulo vermelho é mediada por mais de uma família de proteínas localizadas nos micronemas do complexo apical merozoíto, a um recetor eritrocitário específico para cada espécie de *Plasmodium*, *P. vivax* e *P. knowlesi* por exemplo está relacionado ao antigénio (Ag) Fya ou Fyb do grupo sanguíneo Duffy. Para *P. falciparum*, o homólogo de proteína ligante de reticulócitos (PfRh5) é indispensável para a invasão dos eritrócitos. A basigina (CD147, EMMPRIN) foi identificada como o receptor eritrocitário de PfRh5 e mostrou-se essencial para a invasão de múltiplas estirpes. Os receptores de superfície de glóbulos vermelhos para *P. malariae* e *P. ovale* não são conhecidos. (White, 2014)

A resistência comprovada à infecção e a ausência da doença por *P. vivax* na África Ocidental parece estar relacionada com a ausência destes fenótipos. Porém, estudos recentes na África continental e Madagascar mostram que *P. vivax* pode infectar indivíduos negativos a Duffy, o que, portanto, abre a possibilidade para outras vias de invasão. O ciclo de vida assexuado é de aproximadamente 24 horas para *P. knowlesi*, 48 horas para *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale* e 72 horas para *P. malariae*. (White, 2014)

2.4.3. Estadio sexual e desenvolvimento do mosquito

Após a série de ciclos assexuados de *Plasmodium spp*, no homem, uma subpopulação de parasitas desenvolve-se ou diferencia-se em formas sexuais (gâmetas) que são responsáveis pelas manifestações clínicas da doença. (CDC, 2016; White, 2014) O processo de gametocitogênese demora cerca de 7 a 10 dias para *P. falciparum* mas apenas 4 dias para *P. vivax*. (White, 2014) Os gametócitos são ingeridos na refeição pelo mosquito *Anopheles* fêmea ficando este infetado. A ativação dos gametócitos no intestino do mosquito (dá origem ao ciclo sexuado). A multiplicação dos parasitas no mosquito é conhecida como o ciclo esporogónico, os microgâmetas após uma rápida divisão nuclear associam-se a um flagelo (20 a 25 µm), permitindo a sua mobilidade para o encontro das macrogâmetas no estômago para a formação de um zigoto. (CDC, 2016; White, 2014) Num período de 24h o zigoto, por sua vez, torna-se móvel e alongado (oocineto) que penetra na parede do intestino onde ele enquistado oocisto. (CDC, 2016; White, 2014) O oocisto cresce, amadurece e rompe libertando esporozoítos móveis fusiformes na cavidade celômica do mosquito e se dirigem para as glândulas salivares do mosquito, de modo a permitir a inoculação dos esporozoítos num novo hospedeiro humano durante a refeição. (CDC, 2016; White, 2014; Gomes, *et al.*, 2011)

Após a picada do *Anopheles*, um período de tempo (o período de incubação) assintomático ocorre antes que apareçam os primeiros sinais e sintomas da doença. (CDC, 2015) Este período não é exato, varia para cada espécie do *Plasmodium* e do estado imunológico da pessoa infetada. Assim sendo, o período de incubação varia de 10 a 14 dias para *P. falciparum* e/ou *P. knowlesi*, 2 a 3 semanas para *P. vivax* e/ou *P. ovale* e 18 dias ou mais para *P. malariae*. Entretanto, pode haver variação por exemplo, algumas estirpes de *P. vivax* podem chegar até 3 a 6 meses. (Ashley, Phyto, & Woodrow, 2018) *P. falciparum* é a única espécie que claramente produz alterações na microcirculação, proporcionando assim uma fase da doença mais grave. Após a invasão dos eritrócitos pelo protozoário acontecem, progressivamente, mudanças na membrana celular, com alteração das propriedades de transporte, exposição de antígenos de superfície e inserção de proteínas derivadas do microrganismo. Os eritrócitos infetados apresentam protruções eletrodensas na sua superfície, o que facilita a aderência dessas às células endoteliais de vénulas, capilares e pós-capilares de diversos órgãos, como cérebro, pulmões e rins, além da presença de adesinas de *Plasmodium spp*, como knobs propiciando a maior gravidade da doença, através do fenómeno conhecido por citoaderência. (CDC, 2015; Gomes, *et al.*, 2011) Acrescido à citoaderência, existe também o processo de

produção de rosetas, no qual as células infetadas aderem a células não-infetadas, havendo, portanto, o efeito sinérgico dos dois fenómenos na patogénese da malária grave, com formação de agregados celulares que interferem na microcirculação. Além disso, na malária grave, os eritrócitos infetados e os não-infetados tornam-se rígidos, o que promove um impedimento adicional ao fluxo sanguíneo. (Gomes, *et al.*, 2011)

2.5. Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos associados à patologia são causados pelos parasitas no estadio sanguíneo (gametócitos), juntamente a outros fatores como o excesso de hemozoína, fosfato de glicose Isomerase (GPI) assim como citocinas induzidas por macrófagos e outras células (CDC, 2015), associando ao estado imune do hospedeiro. (White, 2014) Os sintomas iniciais da doença geralmente são inespecíficos como febre, dor de cabeça e calafrios, que podem confundir o diagnóstico com outras patologias do fórum febril ou infeccioso.

2.5.1. Malária não complicada

Apesar de existirem variações quanto à evolução clínica e gravidade entre todas as cinco espécies de *Plasmodium*, as características clínicas da malária não complicada são comuns a todas espécies. *P. vivax*, tende a, causar sintomas mais graves no início da infeção pela rápida sincronização, enquanto que as infeções por *P. knowlesi* com ciclo assexual de 24 horas pode evoluir rapidamente para malária grave. Já *P. malariae* e *P. ovale* ambos têm um início mais gradual do que *P. vivax*, e *P. falciparum* é imprevisível o início por vezes varia de gradual a fulminante. (White, 2014) Geralmente, o doente apresenta uma combinação de sintomas onde o principal e inicial é a febre seguida de cefaleias, dor muscular, desconforto abdominal inespecífico, letargia, fadiga e disforia. Um dos quadros clássicos ou característicos da malária são as crises paroxísticas caracterizados por aumento da temperatura (39°C-41,5°C) de forma irregular, seguido de calafrios, tremura, no final ocorre vasodilatação periférica, aparece o suor com a normalização da temperatura e sensação de cansaço. No geral os acessos duram 10-30 minutos, podendo acompanhar-se de cefaleias mais intensas, mal-estar, perda de apetite e, às vezes, desconforto abdominal. A pressão arterial é relativamente baixa e pode haver hipotensão ortostática sintomática. (White, 2014) (CDC, 2015)

As manifestações mais comuns em crianças são irritabilidade, letargia e anorexia. Se a infeção continuar sem tratamento, a febre em *P. vivax* e *P. ovale* regulariza-se em um ciclo de 2 dias e a febre de *P. malariae* ocorre a cada 3 dias. (White, 2014) À medida que a infeção continua, verifica-se: hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, polipneia, icterícia franca e perda de peso. A presença de um quadro clínico sem evidências de sinais de gravidade clínico-laboratorial ou mesmo lesões orgânicas define o caso de malária não complicada. (CDC, 2015); White, 2014) Laboratorialmente pode detetar-se uma anemia ligeira,

trombocitopenia ligeira, elevação da bilirrubina e elevação das aminotransferases. (CDC, 2015)

2.5.2. Malária Grave

À medida que a infecção progride, podem ocorrer lesões em órgãos vitais, levando a uma forma mais grave da doença que pode desencadear à morte do doente. *P. falciparum* é a principal causa de morte por malária, bem como da sua forma mais grave. A progressão para doença grave pode ser rápida. É comum história de menos de um dia de doença em crianças jovens. Já em adultos, geralmente têm uma história de doença por vários dias antes da admissão no hospital. A morte por infecções agudas por *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* é muito rara. Existem vários relatos recentes de infecções graves com desfecho fatal por *P. vivax* na Indonésia, Índia e América do Sul. (White, 2014) O risco específico para desenvolver malária grave por *P. vivax* em regiões de baixa transmissão é substancialmente reduzido (100 vezes menor) do que a causada por *P. falciparum*. Devido ao seu curto ciclo de vida *P. knowlesi* é potencialmente letal, capaz de produzir um quadro típico da doença por *P. falciparum* mas sem chegar ao coma. (White, 2014)

As manifestações mais comuns da malária grave são: malária cerebral (com comprometimento da consciência, convulsões, coma ou outras anormalidades neurológicas), anemia grave hemoglobina (Hb) menor de 5 g/dL, hemoglobinúria, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), edema agudo do pulmão, coagulação intravascular disseminada (CID), hipotensão arterial, insuficiência renal aguda, hiperparasitemia, acidose metabólica e a hipoglicemia. (CDC, 2015) Dos vários critérios principais, a anemia grave tem um prognóstico muito melhor do que a evidência de disfunção cerebral, renal ou metabólica grave. (White, 2014) Nas crianças os sintomas da doença mais frequentes são: convulsões (em 60-80%), anemia, hipoglicemia e sepse concomitante, edema pulmonar e insuficiência renal (menos frequentes.) (Ashley, Phyto, & Woodrow, 2018)

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico precoce e o tratamento da malária reduzem a doença e evitam mortes, contribui também para reduzir a transmissão da malária. (WHO, 2017) Segundo orientações do tratamento da malária, os dois métodos utilizados em rotina para o diagnóstico parasitológico da doença são a microscopia óptica e os testes de diagnóstico rápido imunocromatográficos (TDRs). Os TDRs devem ser usados se a microscopia não estiver prontamente disponível, também podem ser úteis para doentes que receberam tratamento antimalárico incompleto, nos quais os esfregaços sanguíneos podem ser negativos. (WHO, 2015) A OMS recomenda que todos os casos de suspeita de malária sejam confirmados usando testes de diagnóstico baseados em parasitas (microscopia ou teste de diagnóstico rápido) antes de administrar o tratamento. (WHO, 2017)

O diagnóstico da malária é feito por:

- Exame microscópico
- Detecção de antigénios
- Esfregaços de sangue intradérmico
- Método molecular

2.6.1. Exame microscópico

O diagnóstico da doença é realizado pela visualização microscópica de *Plasmodium spp* em gota espessa de sangue, corada pela técnica de Giemsa ou de Walker, e em esfregaço sanguíneo. Apesar da microscopia ser considerada o padrão para o diagnóstico e a monitorização do tratamento da malária, esta técnica exige pessoal treinado e experiente. (Gomes, *et al.*, 2011)

- Gota espessa, considerado o exame padrão para diagnóstico da malária. Permite a contagem da parasitemia fator preditor de gravidade na infeção. (Gomes, *et al.*, 2011)
- Esfregaço sanguíneo, permite a identificação da morfologia do protozoário, e consequente diferenciação da espécie infetante. (Gomes, *et al.*, 2011)

Se o exame inicial de sangue for negativo em doentes com manifestações compatíveis com malária severa, uma série de exames de sangue deve ser solicitada em intervalos de 6 - 12 horas, ou um TRDs (preferencialmente um exame de PfHRP2) deve ser realizado. Se ambos exames de confirmação forem negativos, a malária é extremamente improvável, e outras causas da doença devem ser procuradas e tratadas. (WHO, 2015)

2.6.2. Detecção de antigénios

Nos últimos anos a introdução de testes imunocromatográficos simples, rápidos, sensíveis, altamente específicos e cada vez mais acessíveis, permitiu dar um grande avanço na forma de fazer o diagnóstico da malária. Estes baseiam-se na deteção de anticorpos (Ac) específicos contra antigénios de *Plasmodium* em amostras de sangue. (White, 2014) No entanto, atualmente os TDRs (Figura 5) são considerados como a primeira linha de investigação com uma ampla gama de dispositivos disponíveis. Geralmente, os TDRs são compostos por proteína rica em histidina 2 de *P. falciparum* (PfHRP2), lactato desidrogenase e aldolase de *P. falciparum* (PfLDH), e baseiam-se numa reacção cruzada de anticorpos (Ac) e Ag, permitindo uma sensibilidade para detetar para *P. falciparum* semelhante ao diagnóstico por microscopia. (White, 2014) Muitos testes têm incluído o anticorpo "pan-malária" que deteta a enzima lactato desidrogenase de todas as espécies de malária exceto (*P. Knowlesi*) ou um anticorpo específico para *P. vivax* LDH, ou aldolase.

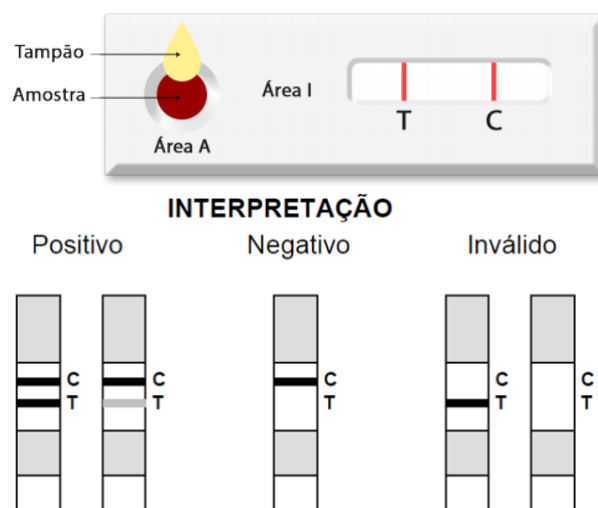


Figura 5- Teste de diagnóstico rápido. Reproduzido de (Pública, 2016).

A maioria dos TDRs baseia-se na utilização de Pf HRP2, o que constitui uma desvantagem no seguimento terapêutico, pois o teste pode permanecer positivo até um mês após a infecção aguda, particularmente se a infecção inicial teve uma alta parasitemia, pois, é eliminado muito lentamente do sangue. Em contraste, o PfLDH é eliminado mais rapidamente do sangue e, por isso, o teste torna-se negativo mais rápido após a terapêutica. (White, 2014)

Resultados falso-positivos podem ocorrer em doentes com elevadas concentrações de fator reumatóide e falsos negativos foram relatados em doentes cujos parasitas têm uma forma antigenicamente variante rara de PfHRP2 (deleções do gene HRP2 encontrada ocasionalmente na América do Sul). A alta parasitemia por *P. falciparum* também pode produzir resultados negativos devido ao efeito prozona (desproporcionalidade em relação à quantidade de antígeno do teste e anticorpos do soro). (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018; White, 2014)

2.6.3. Esfregaços de sangue intradérmico

Pesquisadores chineses demonstraram que esfregaços de sangue intradérmico podem conter formas mais maduras de *P. falciparum* do que o sangue periférico. Isto pode permitir uma avaliação mais completa da malária grave. Os esfregaços intradérmicos podem ser positivos quando o esfregaço de sangue é negativo. Em termos de sensibilidade diagnóstica, é semelhante à medula óssea (White, 2014).

2.6.4. Método molecular

As ferramentas de diagnóstico molecular, como reação de polimerização em cadeia (PCR), são cada vez mais usadas para confirmar a diagnóstico e para determinar definitivamente as espécies envolvidas (CDC, 2017). A PCR é cada vez mais usada em avaliações epidemiológicas e é particularmente útil na identificação de espécies de parasitas em infecções de baixa

densidade. É útil para rastrear um grande número de amostras de sangue rapidamente (White, 2014).

Embora a microscopia e TDRs sejam as formas padrão de diagnosticar a malária em instalações de saúde, são necessários métodos novos e mais sensíveis para identificar infecções subpatentes de baixa densidade na população (Cotter, *et al.*, 2013). Nos últimos anos, vários estudos têm utilizado a PCR como método de detecção de Ácido Dexossiribonúcleico (ADN) de *Plasmodium spp* circulante. Contudo, devido ao elevado custo da técnica, a mesma não é utilizada como rotina para diagnóstico de casos, permanecendo restrita a centros de pesquisa (Gomes, *et al.*, 2011).

Tabela 3- Critérios diagnósticos para malária grave. Adaptado de (Ashley, Phyto, & Woodrow, 2018).

Critérios Clínicos	Critérios laboratoriais
<ul style="list-style-type: none"> • Prostração • Confusão ou agitação (com escala de coma de Glasgow [GCS]> 11) • Coma (GCS ≤11 ou escala de Coma Blantyre <3 em crianças) • Desconforto respiratório (respiração acidótica). • Convulsões • Choque: tempo de recarga capilar prolongado (> 2 s), com ou sem pressão arterial sistólica <80 mm Hg em adultos (<70 em crianças) • Edema pulmonar (deve ser confirmado radiologicamente) • Sangramento anormal • Icterícia • Anúria • Vômitos repetidos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina <7g/dL em adultos, <5g/dL em crianças • Hemoglobinúria • Hipoglicemia (glicemia <2.2 mmol/L ou <40 mg/dl) • Acidose (ou seja, déficit de base > 8 meq/L ou bicarbonato plasmático <15 mmol / L ou lactato no plasma venoso >5 mmol/L) • Lesão renal aguda (creatinina > 3 mg/dL ou ureia >20 mmol/l) • Parasitemia assexuada > 10% dos glóbulos vermelhos infetados <p>(Nota: as diretrizes nacionais podem variar - por exemplo, o limite de parasitemia do Reino Unido é de 2%)</p>

2.7. Terapêutica

O tratamento da malária, particularmente por *P. falciparum*, foi revolucionado pela introdução dos derivados de artemisinina (compostos semisintéticos produzidos a partir de

qinghaosu, produto natural da planta de artemísia doce (*Artemisia annua*); Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018).

2.7.1. Malária não complicada (Simples)

Um dos principais aspectos a ter em conta ao prescrever os antimaláricos são as espécies infantantes e o risco de resistência aos antimaláricos (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018).

Dada a disseminação global de *P. falciparum* resistente à cloroquina e aos antifolatos, os tratamentos combinados à base de artemisinina (ACTs) são recomendados para o tratamento da malária por *P. falciparum* (isolada) ou em simultâneo com outras espécies do parasita, exceto no primeiro trimestre da gravidez, pois reduzem rapidamente a parasitemia (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018).

Os principais ACTs em uso recomendados pela OMS são:

- ✓ Artemeter-lumefantrina
- ✓ Artesunato-amodiaquina
- ✓ Di-hidroartemisinina-piperaquina
- ✓ Artesunato-mefloquina
- ✓ Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina.

Dos quais os primeiros quatro existem como combinações de dose fixa, com formulações pediátricas disponíveis.

- Artemether - lumefantrine

Deve ser administrado com leite ou alimentos que contenham gordura para aumentar a absorção da lumefantrina. (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018)

- Atovaquona-proguanil

É um tratamento alternativo não baseado em artemisinina que é útil para doentes como por exemplo, viajantes sem hiperparasitemia, ou em combinação com artesunato + primaquina para doentes em países endémicos que falharam o tratamento com ACTs padrão. No entanto, não é recomendado para implementação generalizada em países endémicos, devido à propensão para a rápida resistência à atovaquona (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018).

- Quinino

Permanece eficaz, embora exija um longo período de tratamento, e seja pouco tolerado particularmente por crianças, e precisa ser combinado com um segundo agente, como

doxiciclina ou clindamicina (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018). Malária por *P. vivax*, e *P. ovale* não complicada é tratado com cloroquina, a menos que exista uma provável resistência por parte do parasita. Quando um ACTs é usado deve ser seguido por primaquina para erradicar hipnozoítas dormentes (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018).

2.7.2. Malária Grave

Todos os doentes diagnosticados com malária grave, incluindo mulheres grávidas em todos os trimestres da gravidez, devem receber artesunato parenteral de imediato. O artesunato demonstrou ser muito superior o quinino em vários estudos, com 35% de redução da mortalidade em adultos do sudeste asiático e 22% em crianças africanas (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018). Tanto o quinino (administrado uma dose de ataque e a segunda dose administrada 8 h após o início da primeira dose) em infusão e o artemeter intramuscular, demonstraram ter uma eficácia inferior ao artesunato parenteral na prevenção de mortes por malária em adultos asiáticos. Nos EUA ainda é recomendado o quinidino parenteral como tratamento alternativo, mas está associado a uma cardiotoxicidade substancial. Uma das complicações grave da malária é a hipoglicemia que é agravada pela terapia com quinino, especialmente em mulheres grávidas (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018).

- **Uso terapêutico de primaquina**

Para reduzir o risco de recaída por hipnozoítas dormentes no fígado, é adicionado a primaquina 8-aminoquinolina ao tratamento da malária por *P. vivax* ou *P. ovale*. A primaquina é a único fármaco capaz de matar/eliminar gametócitos maduros para as duas espécies referidas acima. Em áreas endêmicas, a prescrição de uma dose única baixa (0,25 mg/kg) de primaquina com um ACTs é recomendada para reduzir o risco de transmissão subsequente. Esta dose é considerada segura em doentes com deficiência de glucose 6 fosfato desidrogenase (G6PD), pois, dependendo da dose a primaquina causa anemia hemolítica (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018). O regime padrão de tratamento com primaquina é longo (14 dias) e, como resultado, difícil de aderir. O tratamento da hipovolemia e da acidose requer uma reposição cuidadosa do líquido com cristaloides para reduzir o risco de edema pulmonar. Os perigos da reposição de volume excessivos foram demonstrados em adultos e crianças, num estudo multicêntrico FEAST de mais de 3.000 crianças africanas criticamente doentes com sepse e perfusão prejudicada, mais da metade (57%) das quais tinham malária, as que receberam bolus de fluido tiveram uma maior mortalidade em 48 h do que aquelas que não receberam. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepinas. Se recorrentes, o uso de anticonvulsivantes de ação prolongada deve ser considerado, com monitorização rigorosa da depressão respiratória. Um estudo controlado por placebo demonstrou que a profilaxia de rotina com fenobarnital administrada devido a convulsões em crianças quenianas com malária cerebral foi associada a taxas elevadas de depressão respiratória e morte. (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018)

Tabela 4- Fármacos utilizados no tratamento da malária. Adaptado de (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018).

Malária não complicada	Malária grave
<i>P. falciparum</i> ou por <i>P. knowlesi</i>	Tratamento inicial
<ul style="list-style-type: none"> • Artemether-lumefantrine 1,4-4mg/kg de artemeter e 10 a 16 mg/kg de lumefantrina duas vezes por dia durante 3 dias com alimentos contendo gordura, ou Dihidroartemisinina-piperaquine 4mg/kg do dihidroartemisinina e 18mg/kg de piperaquina uma vez por dia durante 3 dias (crianças com peso corporal <25 kg devem receber pelo menos 2,5 mg/kg por dia de dihidroartemisinina e 20mg/kg por dia de piperaquina), ou Artesunato 4 mg/kg por dia com mefloquina 8 mg/kg por dia durante 3 dias, ou • Artesunato 4mg/kg por dia com amodiaquina 10mg base/kg por dia durante 3 dias, ou • Artesunato 4mg/kg por dia durante 3 dias com uma dose única de sulfadoxina-pirimetamina (25mg/kg - 1,25 mg/kg) <i>P. vivax</i> + <i>P. ovale</i> sensível à cloroquina malária † • Cloroquina 10 mg/kg por dia na hora 0 e hora 24 <p>Seguido por 5mg de base/kg a hora 48</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artesunato intravenoso (2,4 mg/kg por dose 0,12 e 24 horas; depois, a cada 24 h; em doentes com peso corporal <20 kg, a dose unitária é de 3,0 mg/kg) <p>Alternativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusão intravenosa de quinino; dose de carga de 20mg/kg (administrada durante 4h) à admissão e depois 10mg/kg (administrada durante 2h) a cada 8 h • Injeção arteméter intramuscular: 3,2 mg/kg de dose inicial, depois 1, 6 mg/kg a cada 24 h <p>Uma vez capaz de comer e beber:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento oral com terapia de combinação baseada em artemisina (ACTs) por 3 dias (não mefloquina devido ao aumento do risco de síndrome neurológica pós-malária)
<p>A escolha do ACTs para tratar o <i>P. falciparum</i> depende dos padrões locais de resistência; a mefloquina é contraindicada em doentes com história de epilepsia ou distúrbios neuropsiquiátricos. † resistente à cloroquina</p> <p><i>P. vivax</i> é tratado com um dos ACTs (exceto artesunato mais sulfadoxina-pirimetamina). ‡ O tratamento inicial de <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i> deve ser seguido por um curso de primaquina para prevenir recidiva, se não houver contraindicações (deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, gravidez, idade <6 meses).</p>	

Doentes com malária grave devem ter monitorização frequente dos sinais vitais, nível de consciência, glicose, função renal e hemoglobina. A monitorização da densidade do parasita (a cada 6 a 12 horas) confirma a eliminação do parasita (geralmente dentro de 72 horas), mas a melhoria clínica geralmente leva muito mais tempo. Uma vez que o doente esteja consciente, seja capaz de comer e beber e tenha recebido pelo menos 24 horas de terapia parenteral, aconselha-se o tratamento oral de acompanhamento com um tratamento combinado à base de artemisinina. (Ashley, Phyto, & Woodrow, 2018)

2.8. Estratégias de controlo e prevenção

As medidas de controlo e prevenção da malária incluem:

- Vacinas
- Quimioterapia
- Controlo de vetores

2.8.1. Vacinas

Existem numerosas vacinas em vários estádios de desenvolvimento. De longe, o principal candidato sintético, resultado de mais de 20 anos de desenvolvimento, é chamado RTS,S. (White, 2014) A vacina RTS,S/AS01 baseada na proteína circunsporozoíta de *P. falciparum* é a vacina mais estudada. (Ashley, Phyto, & Woodrow, 2018) A vacina RTS,S/AS01 é uma construção híbrida do antigénio de superfície da hepatite B fundido com um antigénio recombinante derivado de parte da proteína circunsporozoíta (o revestimento proteico do esporozoíta). (White, 2014)

Num estudo de referência em crianças africanas, o RTS,S/AS01 forneceu proteção significativa contra a infeção por *P. falciparum* ao longo de um período de 3 a 4 anos. Em crianças mais velhas, a eficácia da vacina foi de 36,3% com um reforço a 20 meses e 28,3% sem o mesmo. No entanto, em crianças com idade inferior (6 -12 semanas de idade) a eficácia foi relativamente baixa 25,9% com reforço e 18,3% sem reforço. Além disso, em contraste com dados anteriores, o RTS,S/AS01 não proporcionou eficácia uniforme em todas as estirpes. (Ashley, Phyto, & Woodrow, 2018) O RTS,S/AS01 age contra *P. falciparum*, o parasita mais prevalente em África e o mais letal globalmente. A vacina oferece proteção parcial contra a malária entre as crianças africanas jovens. Testes clínicos rigorosos em sete países africanos mostraram seu potencial para aumentar a prevenção da malária e salvar vidas. (WHO, 2018) Segundo a OMS a partir de 2018, pretende-se fazer a introdução piloto da vacina contra a malária em áreas com transmissão de malária moderada a alta no Gana, Quênia e Malawi, acompanhados pelos programas nacionais de imunização. O objetivo é atingir aproximadamente 360 mil crianças (de 5-17 meses) por ano nas áreas selecionadas. (WHO, 2018) Uma abordagem contrastante para a produção de imunidade à base de esporozoítos e

que entrou agora em testes clínicos em África, é a vacina de esporozoíto de *P. falciparum* (PfSPZ), uma injeção intravenosa de esporozoítos atenuados por irradiação. (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018) Para além destas vacinas mencionadas acima, muitas outras ainda estão em desenvolvimento com mecanismos parecidos e diferentes (por exemplo: As vacinas bloqueadoras de transmissão contra antígenos de estadio sexual, proteínas de estadio merozoíticos a “PfRh5”, entre outras).

2.8.2. Quimioprofilaxia

Os grupos-alvo para quimioprofilaxia são mulheres grávidas, crianças e viajantes. A terapia preventiva intermitente na gravidez (IPTp) e lactentes tem sido lenta em muitas áreas e seu impacto é ameaçado pela resistência à sulfadoxina-pirimetamina. O uso de antimaláricos alternativos, como a diidroartemisinina-piperquina, está sendo avaliado. (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018) A quimioprevenção sazonal da malária em crianças com sulfadoxina-pirimetamina e amodiaquina foi amplamente adotada e reduziu a malária em áreas de transmissão altamente sazonal no Sahel. Para prevenção da malária em viajantes, a escolha da quimioprofilaxia deve considerar os riscos de malária e resistência a drogas, que devem ser equilibrados com o risco de toxicidade por drogas. Frequentemente a Atovaquona-proguanil e doxiciclina são prescritos como profilaxia. (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018) A primaquina é um agente profilático causal altamente eficaz, com a vantagem adicional de aumentar a proteção contra a malária por *P. vivax* (estádios de hipnozoítos), mas requer a exclusão da deficiência de G6PD. (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018)

2.8.3. Controlo de vetores

Mais de 40 espécies de *Anopheles* são considerados importantes vetores da malária. Os principais pilares do controlo vetorial são os mosquiteiros tratados com inseticida (piretróide) de longa duração (LLINs) e a pulverização residual interna com inseticidas. Os LLINs reduziram a morbi-mortalidade por malária e têm o maior impacto em áreas de alta transmissão onde vetores atacam em ambientes fechados à noite, como o complexo *Anopheles gambiae*. O seu sucesso é ameaçado pela ampla resistência a piretróides pelos *Anopheles*. (Ashley, Phyo, & Woodrow, 2018)

2.9. Contexto Angolano da Malária

Em Angola, segundo o Plano de Resposta ao Surto da Malária de 2017 a malária representa um grave problema de saúde pública, sendo a primeira causa de morte no país, onde as crianças com menores de cinco anos são especialmente vulneráveis, representando mais de dois terços dos casos e de mortes. É também uma das principais causas de mortalidade materna e perinatal. Representa ainda cerca de 35% da necessidade de cuidados curativos, 20% de internamentos hospitalares, 40% de mortes perinatais e 25% de mortalidade materna. A

transmissão da doença é contínua, mas não é uniforme durante os meses do ano, apresentando picos sazonais na época das chuvas. É transmitida por mosquitos do género *Anopheles* (*Anopheles gambiae* e *Anopheles Funestus*), as espécies de *Plasmodium* responsáveis pela doença são: *P. falciparum* (87%), *P. vivax* (7%), *P. malariae* (3%) e *P. ovale* (3%). (Interministerial, 2017)

Dados do Relatório Síntese de Atividades 2009-2015 da DNSP consideram a malária como endémica em todo o País, com intensidade variável em distintas regiões geográficas. No País é possível considerar três zonas de endemicidade para a doença, tendo em conta a diversidade de risco, respetivamente (Pública, 2016):

- Hiperendémica: são áreas onde a transmissão é intensa, compreende a parte norte do país (Cabinda, Uíge, Malange, Kwanza Norte, Lunda Norte e Lunda Sul).
- Mesoendémica Estável: áreas de transmissão moderada onde a ocorrência é estável durante o ano. Compreende a região centro e sul e a região costeira (Luanda, Zaire, Bengo, Kwanza Sul, Benguela, Bié, Huambo e Moxico).
- Mesoendémia Instável: áreas de transmissão moderada com períodos curtos de transmissão durante os períodos chuvosos, descritas como sazonais, compreendem as zonas do sul do país (Namibe, Cunene, Huíla e Kuando-Kubango)

As províncias do sul do país (Huila, Cunene, Kuando Kubango e Namibe), devido às suas características geomorfológicas e climáticas são consideradas de risco epidémico, assim como a província de Luanda (devido à elevada densidade demográfica periurbana e deficiente saneamento do meio). (Pública, 2016) Segundo o relatório anual de atividades 2016 da DNSP relata que no ano de 2016 houve aumento no registo de casos (1.046.876 casos) comparativamente ao ano anterior (2015 foram notificados 3.254.270), fazendo um total de 4.301.146 casos registados em todo ano. O mesmo fenómeno observa-se quanto ao número de óbitos, que para o ano de 2016 foi de 15.997 tendo crescido ao dobro relativamente ao ano de 2015 (7.832 casos). A maior taxa de incidência foi registada na província do Cuanza Norte, seguida das províncias do Bengo, Malange e Cabinda. A maior taxa de mortalidade foi registada na província do Bengo (291,9/100.000 habitantes), seguida de Cuanza Norte e Benguela. (Pública, Relatório Anual de Actividades, 2017)

Verificou-se que o número de casos aumentou a partir de Janeiro, com um pico máximo no mês de Abril (582.895). O número de óbitos também atingiu o seu pico máximo no mês de Abril (2.882). A partir do mês de Junho, este fenómeno começou a reduzir, até o mês de Dezembro. O alto número de casos e óbitos registados no período de Janeiro a Maio, foi consequência do surto epidémico de síndrome febril, incluindo a malária que assolou o país desde o último trimestre de 2015, cujas causas principais foram: o limitado saneamento do meio, as fortes cargas pluviométricas, a rutura de stocks em TDRs, e ACTs. Por outro lado, a chegada tardia das crianças às unidades sanitárias, após vários dias de manipulação das

mesmas em postos de saúde ilegais e a prática de tratamentos tradicionais, contribuíram também para o aumento da mortalidade. (Pública, Relatório Anual de Actividades, 2017) Ainda segundo Plano de Resposta ao Surto da Malária em Angola de 2017 mostra que de 2012 a 2016 as taxas de incidência da malária, variam entre 122 à 161/1.000 habitantes , taxas consideradas bastante altas. (Interministerial, 2017)

Tabela 5- Número de casos, óbitos e a letalidade da malária em Angola (2012-2017). Adaptado de Plano de Resposta ao Surto da Malária em Angola.

Ano	População Total	Nº casos	Taxa de incidência / 1.000 habitantes	Nº Óbitos	Taxa de letalidade (%)
2012	24,370,422	3,031,546	124	5736	0.19
2013	25,124,147	3,144,100	125	7300	0.23
2014	25,901,182	3,180,021	123	5714	0.18
2015	26,681,590	3,254,270	122	7832	0.24
2016	27,503,526	4,438,837	161	18002	0.41
2017 ²	28,359,634	3,423,939	121	5333	0.16

Pode-se ler no relatório síntese de atividades 2009-2015 da direção nacional da saúde pública (DNSP) que programa da Malária desenvolve ações através das seguintes intervenções estratégicas: (i) o diagnóstico, tratamento e planificação logística (ii) a gestão do programa e desenvolvimento do sistema para o reforço institucional, (iii) o controlo integrado do vetor e proteção individual, (iv) a vigilância epidemiológica, controlo e pesquisa e, (v) a promoção da saúde (Pública, 2016). Dados do DRAFT/Plano Estratégico Para o Controlo Integrado De Vectores No Combate À Malaria E Arboviroses (2017 - 2020) da DNSP indicam que em Angola a luta contra o vetor da Malária é realizada de forma integrada para o controlo do vector em todas suas fases, com o apoio da cooperação cubana e outras organizações e parceiros internacionais. A fase larval é controlada utilizando os biolarvicidas Bactivec® (*Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) 266/2 e (Griselesf®), *Bacillus sphaericus* 2362 (Bs) aplicados nos criadouros, conjuntamente com ações de pulverização intradomiciliar e actividades de educação sanitária e saneamento básico do ambiente (Pública, 2016).

² Dados até Novembro de 2017

Capítulo 3

3. Tripanossomíase humana africana

A tripanossomíase humana africana, também conhecida como doença do sono, é uma infecção causada por protozoários pertencentes ao género *Trypanosoma*, transmitida aos seres humanos por picada da mosca tsé-tsé do género *Glossina*. (WHO, 2018; WHO, 2017; CDC, 2016; Kennedy, 2013; M, *et al.*, 2005;) No último século, várias epidemias afetaram o continente Africano, mas só em meados da década de 1960 se conseguiu o controlo da doença resultando em menos de 5.000 casos em todo o continente. No entanto, com a diminuição a vigilância doença ressurgiu (1970), atingindo proporções epidémicas em várias regiões do continente. Os esforços da OMS, dos programas nacionais de controlo da doença, da cooperação bilateral e das organizações não-governamentais durante a década de 1990 e a primeira década deste século permitiram reverter esta tendência. (WHO, 2017)

Existem duas formas da doença, (Kennedy, 2013; M, *et al.*, 2005), a forma crónica causada por *Trypanosoma brucei gambiense* (*T. b. gambiense*) encontrada na África ocidental e central e a forma aguda causada por *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T. b. rhodesiense*) presente na África Oriental e Austral (Figura 6). (Kennedy, 2013) A doença afeta principalmente populações pobres que vivem em zonas rurais remotas de África, não sendo encontrada em áreas urbanas, embora existam relatos de casos em áreas suburbanas das grandes cidades em alguns países endémicos. Os viajantes correm o risco de infecção ao frequentarem regiões onde o vetor existe (WHO, 2018)

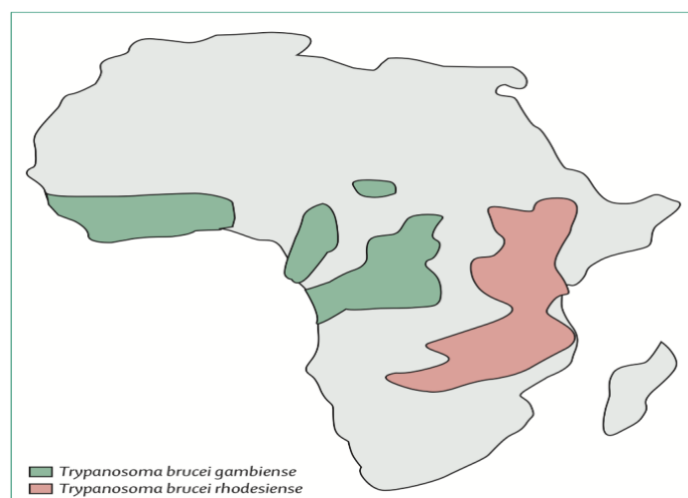


Figura 6- Distribuição de *T. b. gambiense* e *T. b. rhodesiense* na África Subsaariana. Reproduzido de (Kennedy, 2013).

3.1. Epidemiologia

A tripanossomiase humana africana, é uma doença parasitária transmitida por vetores que ocorre apenas em 36 países da África Subsaariana. (WHO, 2017; Shiadeh, Niyyati, Fallahi, & Rostami, 2016;) As pessoas que vivem em zonas rurais, onde existe transmissão da doença e dependem da agricultura, pesca, pecuária ou caça pelo geral, são as mais expostas ao vetor e logo, as mais propensas à doença. (WHO, 2017)

Durante a década de 1990, as restrições de segurança devido a guerras civis e convulsões sociais complicaram o controlo da doença (vigilância de casos humanos e nas medidas de controlo da mosca tsé-tsé), impedindo ou dificultando o acesso a um grande número de áreas endémicas, e, conseqüentemente, a uma considerável falta de informações epidemiológicas. (Kennedy, 2013; Simarro, Diarra, Postigo, Franco, & Jannin, 2011) Considerando as enormes incertezas entre os casos relatados e a situação do campo factual, em 1995, o comité de especialistas da OMS sobre o controlo e vigilância da doença do sono, estimou que, o número real de casos era pelo menos 10 vezes maior do que o relatado. Assim, dos 30.000 casos relatados anualmente, estimava-se que cerca de 300.000 indivíduos infetados permaneciam ignorados no campo e a população estimada em risco é de 70 milhões de pessoas. (Shiadeh, Niyyati, Fallahi, & Rostami, 2016; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Simarro, Diarra, Postigo, Franco, & Jannin, 2011)

Os esforços renovados de países endémicos, agências de cooperação e organizações não-governamentais liderados pela OMS conseguiram aumentar a conscientização e os recursos, reforçando os programas nacionais, revertendo a tendência dos casos relatados, promovendo controlo da doença. (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014; Burri, Chappuis, & Brun, 2014) Embora a infeção não seja encontrada nos Estados Unidos, historicamente, casos da doença foram documentados na Europa e nos EUA, geralmente em viajantes que retornaram recentemente da África Oriental ou Ocidental em visita ou em safari. (CDC, 2016; Paul, *et al.*, 2014; Kennedy, 2013; CDC, 2012) Em África, nos últimos 10 anos, mais de 70% dos casos notificados ocorreram na República Democrática do Congo (RDC). A RDC é o único país que atualmente reporta mais de 1000 novos casos por ano (Figura 7) e correspondeu a 84% dos casos registrados em 2015. Já a República Centro-Africana é o único país que declarou entre 100 e 200 novos casos em 2015. Angola, Burkina Faso, Camarões, Chade, Congo, Costa do Marfim, Guiné Equatorial, Gabão, Ghana, Guiné, Malawi, Nigéria, Sudão do Sul, Uganda, República Unida da Tanzânia, Zâmbia e Zimbábue fazem parte dos países com menos de 100 novos casos relatados por ano. Já países como Benin, Botswana, Burundi, Etiópia, Gâmbia, Guiné-Bissau, Quênia, Libéria, Mali, Moçambique, Namíbia, Níger, Ruanda, Senegal, Serra Leoa, Suazilândia e Togo não registram novos casos há mais de uma década. (WHO, 2017)

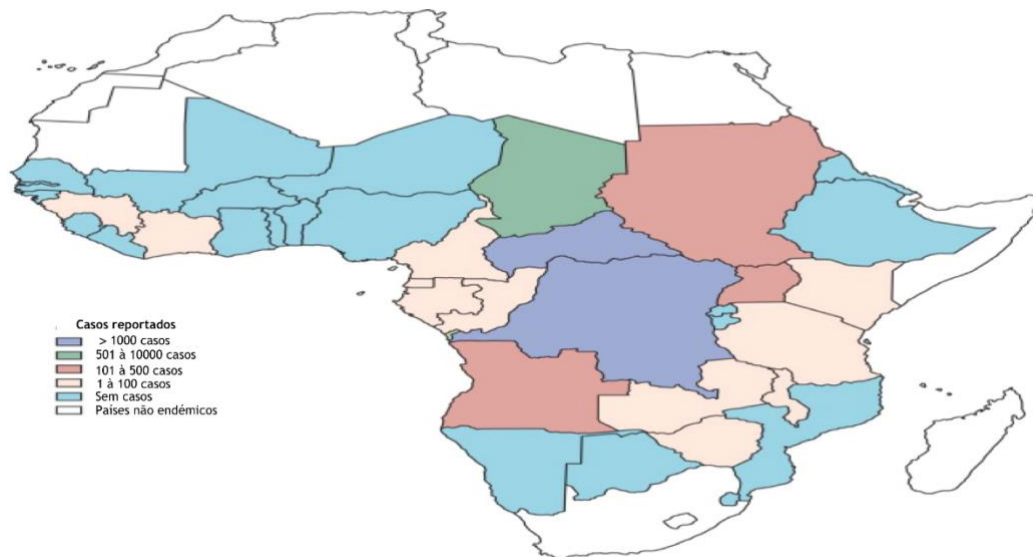


Figura 7- Número de casos relatados de tripanossomíase africana em 2009. Reproduzido de (Kennedy, 2013).

A transmissão da doença parece ter parado em alguns desses países, mas ainda há algumas áreas em que é difícil avaliar a situação exata, porque as circunstâncias sociais instáveis e a difícil acessibilidade dificultam as atividades de vigilância e diagnóstico. Em 2009, após aproximadamente 50 anos, o número de novos casos da infecção registados e relatados caiu abaixo de 10.000, 6 anos depois, em 2015, o número de casos foi de 2804, o mais baixo registo de sempre, graças aos esforços de controlo sustentados. A OMS como entidade coordenadora e reguladora definiu em 2012, como meta a alcançar até 2020 a eliminação global da doença, isto é, ter menos de 2000 casos notificados por ano. Estes marcos anuais foram superados em 2015 (5 anos antes do período proposto), graças a atividades de controlo ininterruptas, melhoria da vigilância e o reforço na busca passiva de casos. (WHO, 2017)

3.2. Formas de tripanossomíase humana africana

Trypanosoma brucei é um parasita hemoflagelado que infeta mamíferos tanto o homem como alguns animais. Existem duas subespécies de *Trypanosoma brucei* (*T. b. gambiense* e *T. b. rhodesiense*) que causam duas formas clínicas da doença, dependendo da subespécie envolvida cada uma apresenta um quadro clínico diferente.

As duas subespécies do parasita são encontradas em regiões diferentes de África, e em função disto, cada forma clínica foi nomeada de acordo com a região em que foi encontrada (Tripanossomíase africana por *T. b. gambiense* e Tripanossomíase africana por *T. b. rhodesiense*). (CDC, 2012)

3.2.1. Tripanossomiase africana por *T. b. gambiense*

T. b. gambiense encontrado predominantemente em 24 países da África central e Ocidental causa a doença do sono da África Ocidental. (WHO, 2017; Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014; CDC, 2012) A maior parte do peso da doença do sono é causada por essa forma do parasita (representando 97% dos casos relatados e causa uma infecção crônica). (WHO, 2017; CDC, 2012) Mais de 95% dos casos de infecção humana são encontrados na República Democrática do Congo, Angola, Sudão, República Centro-Africana, Chade e norte do Uganda. Os seres humanos são um importante reservatório de infecção, embora o parasita possa às vezes ser encontrado em animais domésticos (por exemplo, porcos, cães, cabras). (WHO, 2017; CDC, 2012)

Existem casos de doentes que passam por um longo período de tempo (meses podendo chegar a anos) assintomáticos, e, quando surgem os sintomas mais evidentes, o doente já está num estadio avançado da doença (meningo-encefálico). (WHO, 2017) A transmissão de *T. b. gambiense* está associada a locais particulares, geralmente perto de vegetação, ribeirinha, travessias de rios, pontos de recolha de água, locais de lavagem e aldeias adjacentes a rios ou lagos (Figura 8). (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014)



Figura 8- Local típico de transmissão de *T. b. gambiense*; habitat de *G. palpalis* (RDC). Reproduzido de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

3.2.2. Tripanossomiase africana por *T. b. rhodesiense*

A variante *T. b. rhodesiense*, é encontrada em 13 países da África Oriental e Austral, responsável por cerca de 3% dos casos, e causa uma doença aguda e grave. (WHO, 2017; Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014; Kennedy, 2013) Esta forma clínica está relacionada a um maior um risco sobre os viajantes europeus e norte americanos provenientes de visitas a parques de caça do leste da África. (WHO, 2017; Kennedy, 2013) Normalmente a transmissão está associada a habitat de savana da floresta (Figura 9). (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014).



Figura 9- Local típico de transmissão de *T. b. rhodesiense*; habitat de *G. morsitans* na Tanzânia. Reproduzido de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

Os primeiros sinais e sintomas são observados alguns meses ou semanas após a infecção. Por ser considerada como uma doença aguda, desenvolve-se rapidamente e invade o sistema nervoso central. (WHO, 2017) Aproximadamente 95% dos casos de infecção humana ocorrem na Tanzânia, Uganda, Malawi e Zâmbia. Os animais são o principal reservatório de infecção. Acredita-se que reservatório de animais selvagens seja responsável pela transmissão esporádica a caçadores e visitantes de parques de caça. (CDC, 2012)

3.2.3. Tripanossomíase Africana Animal

Para além das espécies infetantes do homem, outras espécies e subespécies de *Trypanosoma* são patogénicas para os animais selvagens e domésticos, causando a doença animal chamada tripanossomíase animal. (WHO, 2017) *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma congolense*, *Trypanosoma equiperdum*, *Trypanosoma simiae*, *Trypanosoma suis* e *Trypanosoma vivax* são algumas das espécies e subespécies causadoras de doenças em animais selvagens e domésticos. (WHO, 2018) As espécies que afetam o gado são, sem dúvida, as mais importantes pois têm impacto económico, uma vez que causam a redução da produção de carne, leite e a produção agrícola. (WHO, 2018; WHO, 2017) Infecções ocasionais de *Trypanosoma evansi*, *Trypanosoma lewisi*, *Trypanosoma brucei brucei* e *Trypanosoma congolense* têm sido descritas em seres humanos. No entanto, pouco se sabe sobre a sua importância em saúde pública (WHO, 2018).

3.3. Transmissão

Tanto a fêmea como o macho do género *Glossina* são hematófagos e, portanto, transmitem a infecção. (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014; CDC, 2012) As refeições são tomadas a cada 2-4 dias ou até mesmo 10 dias, dependendo das condições climáticas ou da disponibilidade dos hospedeiros. Durante a refeição de sangue, no mamífero, um dos

mecanismos usado pela mosca para impedir a coagulação sanguínea e produzir uma vasodilatação é a inoculação da sua saliva (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014). As duas formas clínicas da doença têm a picada pela mosca tsé-tsé infetada, como a principal forma de transmissão. De realçar que outras vias também são possíveis (WHO, 2017; Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014; CDC, 2012):

- ✓ Via transplacentária (infecção de mãe para filho)
- ✓ Transmissão mecânica (através de outros insetos sugadores de sangue, sendo difícil avaliar o seu impacto epidemiológico).
- ✓ Infecções acidentais de laboratório (pela picada com agulhas contaminadas).
- ✓ Transfusão de sangue
- ✓ Transmissão por contato sexual.

As duas últimas formas de transmissão da doença, raramente são documentados (WHO, 2017; CDC, 2012).

3.3.1. Reservatório

A infecção por *T. b. rhodesiense* é considerada uma zoonose, com infecção ocasional de humanos, por outro lado, *T. b. gambiense* tem o ser humano como o principal reservatório e desempenha um papel fundamental no ciclo de transmissão da doença. (CDC, 2015; Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014) Os animais podem geralmente ser um reservatório para *T. b. gambiense* mas com muito menor grau para *T. b. rhodesiense* (WHO, 2017).

3.3.2. Vetor

A doença do sono é restrita em áreas onde a mosca é encontrada (África Subsaariana). O limite da distribuição ecológica do vetor é entre as latitudes 14°N do Senegal a 10°N ao sul da Somália no Leste e 20°S correspondente à região do norte do Kalahari e do deserto da Namíbia. (Burri, Chappuis e Brun, 2014; Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014; Malvy & Chappuis, 2011). No entanto, a doença está ausente em muitas regiões onde o vetor é encontrado, por circunstâncias desconhecidas (WHO, 2017). Para poderem sobreviver e desenvolver, as moscas tsé-tsé (Figura 10) precisam de uma temperatura entre 16°C e os 38°C e uma humidade relativa entre 50% e os 80%. Assim encontrá-la-emos em zonas ou ambientes onde há presença de água aumentando a humidade local, e permitindo assim o crescimento da vegetação que os protege da luz solar e do vento, e consequentemente atraindo os animais para as zonas do vetor. (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014) O tempo de vida útil da mosca do género *Glossina* é muito variável dependendo da estação (3 a 5 meses na estação chuvosa e 1 a 2 meses na estação seca, raramente excedendo 7 meses). (Burri, Chappuis, & Brun, 2014)



Figura 10- Mosca do género *Glossina* (agente transmissor de *Trypanossoma brucei*). Reproduzido de (Malvy & Chappuis, 2011).

Existem mais de 20 espécies e subespécies do género *Glossina*, a maioria sendo capaz de agir como vetores de *Trypanossoma spp*, que causa a doença do sono humana bem como a doença animal. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) A mosca do género *Glossina* é classificada em três grupos ou subgéneros relacionados com o seu habitat (Malvy & Chappuis, 2011) (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014), dos quais dois grupos são os principais responsáveis pela transmissão da doença do sono (grupo *palpalis* e o grupo *morsitans*). (Burri, Chappuis, & Brun, 2014)

O ciclo de vida ou desenvolvimento de *Glossina* é peculiar porque difere de outros artrópodes pois tem 3 etapas ou estadios (larva, pupa, adulto) não passando pela primeira fase de desenvolvimento (oviposição). Tem início pela formação de uma única larva no útero da mosca fêmea, em que cada fêmea produz uma única cria de cada vez e a larva formada no útero é larvipositada, já madura, em solo húmido sombreado. Em pouco tempo a larva, ativa, penetra alguns centímetros e enterra-se no solo argiloso ou arenoso transforma-se em pupa. Esta pupa vive e desenvolve-se no solo e o inseto adulto emerge 20 a 80 dias após a larviposição, dependendo da temperatura e humidade (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014).

3.4. Fisiopatologia

As duas subespécies de *Trypanossoma brucei* (Figura 11) têm um ciclo de vida comum e complexo, apresentando diferenças quer nos estadios biológicos do vetor quer no hospedeiro mamífero. (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014) Para que o ciclo de vida do parasita ocorra é necessário a presença de três componentes: o parasita, o hospedeiro e o vetor.

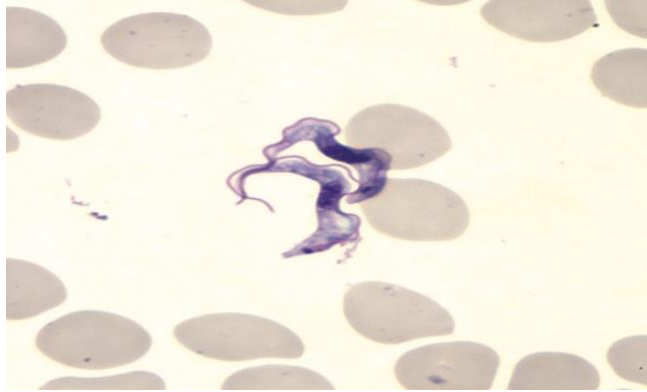


Figura 11- *Trypanosoma brucei* spp em esfregaço sanguíneo fino corados com Giemsa. Reproduzido de (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2009).

Quando um inseto adulto (mosca tsé-tsé) pica um animal infetado (gado doméstico ou selvagem) no caso de *T. b. rhodesiense*, ou seres humanos no caso de *T. b. gambiense*, e ingere uma refeição de sangue contendo as formas tripomastigotas (forma sanguínea de *Trypanosoma* spp) (Kennedy, 2013). Estas transformam-se em tripomastigotas pró-cíclicos no intestino médio da mosca, multiplicam-se por fissão binária. Em seguida atravessam a membrana peritrófica para alcançar o proventrículo, onde se tornam tripomastigotas mesocíclicas e, posteriormente, formas epimastigotas, após o qual migram através do esófago, da probóscide e da hipofaringe até atingirem as glândulas salivares da mosca e continuando a sua multiplicação por fissão binária alguns deles podem se transformar em formas metacíclicas infecciosas. O ciclo na mosca leva cerca de 3-4 semanas (CDC, 2015; Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014). A forma metacíclica é a única que infeta os vertebrados e é caracterizada pelo revestimento variante de glicoproteína de superfície (VSG) que permite a sobrevivência de *Trypanosoma brucei* no hospedeiro (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014).

Durante a refeição de sangue, a mosca tsé-tsé infetada inocula as formas tripomastigotas metacíclicas na pele do hospedeiro, que através do sistema linfático passam para a corrente sanguínea (Figura 12). Dentro do hospedeiro, estas transformam-se em formas tripomastigotas através de corrente sanguínea, são transportados para outros locais do corpo, e continuam a replicação por fissão binária (CDC, 2015).

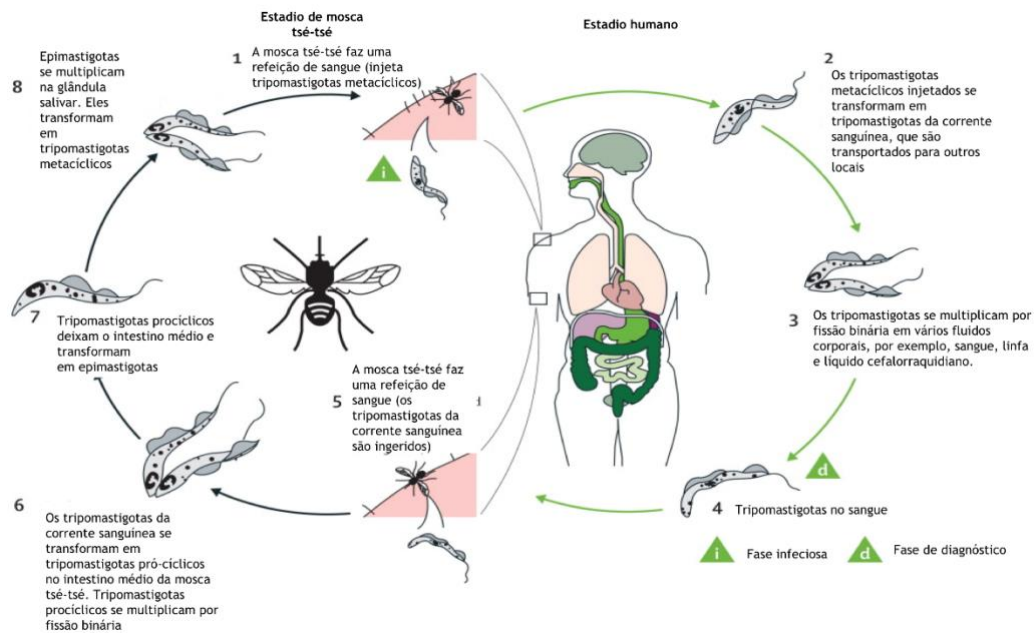


Figura 12- Ciclo de vida de *Trypanosoma brucei*. Adaptado de (Malvy & Chappuis, 2011).

A reprodução sexual do parasita, embora rara, pode ocorrer nas glândulas salivares, permitindo o fenômeno de troca genética e transmissão de características, à geração seguinte, como fatores virulência e resistência a drogas. (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014) A velocidade com que os parasitas provocam a doença e a duração dos dois estádios varia nas duas formas da doença. Enquanto a infecção por *T. b. rhodesiense* causa uma doença aguda com duração de várias semanas, se não for tratada, a infecção por *T. b. gambiense* geralmente dura vários meses ou até anos. Estudos recentes sugerem que durante a infecção por *T. b. rhodesiense* tanto a progressão como a gravidade da infecção do Sistema Nervoso Central (SNC) estão associadas a variantes genéticas. (Kennedy, 2013) A proliferação dos parasitas é inibida por anticorpos específicos produzidos pelo hospedeiro, facilitando assim a diminuição da parasitemia. Ainda assim, alguns parasitas conseguem escapar à resposta imunitária pela variação antigénica (mudança de revestimento de superfície por outra glicoproteína). (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) As espécies do género *Trypanosoma* que infeta animais, bem como a espécie *Trypanosoma brucei*, são altamente suscetíveis a fatores líticos de *Trypanosoma* (TLFs), presentes no soro humano o que explica a não patogenicidade no homem. São conhecidos dois tipos de fatores, o TLF-1, que é uma partícula de lipoproteína de alta densidade, e o TLF-2, que é um complexo de ligação às proteínas do soro. Por sua vez humano *T. b. rhodesiense* possui o gene *sra* que codifica a proteína de resistência sérica (SRA), que se liga ao TLF-1, tornando esta espécie resistente à lise. *T. b. gambiense*, que não possui o gene *sra*, torna-se resistente a TLF-1 usando outros mecanismos como a redução da expressão do recetor de haptoglobina-hemoglobina, indispensável à ligação e captação de TLF-1 pelo parasita. (Kennedy, 2013)

3.5. Manifestações clínicas

Tradicionalmente, a doença evolui em dois estadios distintos e sucessivos. O primeiro estadio também chamado de hemo-linfático (estadio inicial), caracterizado pela retenção e multiplicação do parasita tecidos subcutâneos, sangue e linfa. O segundo estadio é o meningo-encefalítico (estadio tardio), definido pela invasão ativa do parasita do SNC. (WHO, 2017; Malvy & Chappuis, 2011) O quadro clínico para as duas formas clínicas da doença são muito similares (Tabela 6), diferenciando-se apenas em alguns aspetos da apresentação clínica, como por exemplo a intensidade, a evolução clínica, sendo esta mais lenta com *T. b. gambiense* levando a cronicidade com uma duração média de cerca de 3 anos, enquanto que, com *T. b. rhodesiense* geralmente é uma doença febril aguda com evolução clínica mais rápida. Podendo levar à morte em meses (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011). As manifestações clínicas sistémicas são comuns nos dois estadios, mas mais pronunciadas no primeiro estadio da doença. Além disso, o surgimento de infeções bacterianas concomitantes ou sobrepostas como a pneumonia, a meningite a malária geralmente associadas a fase tardia contribuindo para o quadro febril e outros sintomas (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

3.5.1. Estadio hemo-linfático

Classicamente, o quadro da doença no estadio inicial é inespecífico ou pouco claro, com início de 1 a 3 semanas após a picada da mosca tsé-tsé, e aparecendo febre irregular e intermitente, cefaleias, mal-estar, artralgia, perda de peso, anorexia, fadiga podendo-se confundir com outras patologias do forum febril (WHO, 2017; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013). Alguns dias (5 à 15 dias), após a picada da mosca, aparece a lesão primária (cancro tripanossomal) caracterizada por eritema local, edema, calor, sensibilidade e sem supuração. (Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011) O cancro tripanossomal (Figura 13) clinicamente é semelhante nas 2 formas da doença (Burri, Chappuis, & Brun, 2014), no entanto é raramente observado em doentes com *T. b. gambiense* e frequente em doentes infetados com *T. b. rhodesiense* (Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011). É comum, nos dois estadios, os doentes referirem prurido, sendo mais frequentes no segundo estadio da doença. O edema da face e pernas é um outro sinal referenciado que ao contrário do prurido é mais evidente no primeiro estadio (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011).

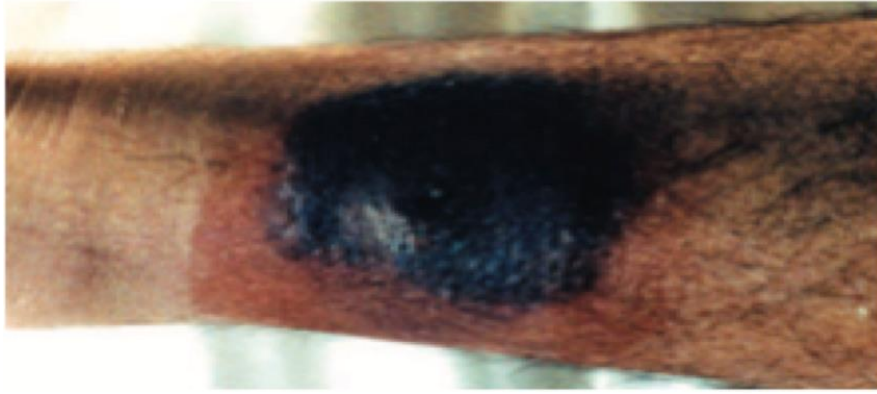


Figura 13 - Cancro Tripanosomal no lado dorsal do tornozelo direito em um doente com infecção por *T. b. gambiense*. Reproduzido de (Malvy & Chappuis, 2011).

À medida que a doença vai evoluindo, podem surgir outras características clínicas, como a esplenomegália, a hepatomegália (menos frequente) ou ambas, bem como também podem ser detetadas, durante a palpação da região cervical posterior e subclavicular, linfadenopatias (local ou generalizada) consideradas como um sinal cardinal (sinal de Winterbottom) aumentando o grau de suspeita clínica da doença. Esta é uma característica típica de *T. b. gambiense*. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011) As adenopatias na tripanossomíase geralmente são indolores, moles (tornam-se mais duras à medida que a doença evolui), móveis e de tamanho variável (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

Pode ainda haver infiltração das células mononucleares no coração (início perivascular, tornando-se depois intersticial) que tendem a produzir alterações cardíacas e pericárdicas como por exemplo a miocardite, pericardite e insuficiência cardíaca congestiva e mais raramente a pancardite. No entanto, estas condições são raramente detetadas ou diagnosticadas. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013) A ocorrência precoce de miocardite é considerada um evento de mau prognóstico. (Malvy & Chappuis, 2011) Alguns sinais inespecíficos habitualmente relatados, como edema da perna e hepatomegália podem ser explicados ou relacionado com o envolvimento cardíaco. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) (Malvy & Chappuis, 2011) Em alguns casos podem ser observadas manifestações clínicas do foro oftalmológico (irite, queratite e conjuntivite), disfunção endócrina (hipotireoidismo, insuficiência adrenal), anomalias do ciclo menstrual, impotência, alopecia e ginecomastia, assim como problemas de fertilidade, incluindo esterilidade, prematuridade, aborto (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013).

3.5.2. Estadio meningo-encefálico

Neste estadio os parasitas atravessam a barreira hemato-encefálica e atingem o sistema nervoso central com extensa infiltração de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, na substância branca cerebral e com manguito perivascular com células inflamatórias, ativação de macrófagos e astrócitos. (WHO, 2017; Kennedy, 2013) A inflamação perivascular é a

principal característica observada no cérebro de doentes durante o segundo estadio (neurológico) de *T. b. gambiense*. As lesões inflamatórias poupam o córtex cerebral, onde os neurónios estão bem preservados, o que contrasta com as lesões corticais observadas na neurosífilis (Burri, Chappuis, & Brun, 2014). Durante esta fase da doença, podem ocorrer vários sinais clínicos, envolvendo quase todas as regiões do sistema nervoso e nelas se incluem distúrbios neuro-psicóticos, endócrinos, distúrbios do sistema motor, afetação do sistema sensorial e reflexos (WHO, 2017; Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011) Num estudo feito em 2541 doentes no segundo estadio da doença, verificou-se que 74% dos deles tinham algum distúrbio do sono. (Kennedy, 2013) Estes distúrbios do sono consistem numa desregulação do ritmo circadiano do ciclo sono-vigília com reversão do ciclo normal (insónia noturna e sonolência diurna) (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011). Cerca de 25% dos doentes podem ter envolvimento psiquiátrico o que pode induzir a um diagnóstico errado de doenças psiquiátricas primárias principalmente quando ocorre na fase inicial apresentando distúrbios comportamentais. Outros sinais podem incluir lassidão, alucinações, delírio, ansiedade, irritabilidade, impulsos sexuais excessivos, agressividade ou comportamento anti-social, atitudes hiperativas ou apáticas e depressão (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013).

O quadro neurológico inclui transtornos motores (fraqueza motora, hemiparesia), transtornos do tónus e da mobilidade, bem como sinais de distúrbios extrapiramidais, como rigidez semelhante à de Parkinson e paratonia. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011) O clínico durante o processo de avaliação pode detetar distúrbios sensoriais como hiperestesia profunda, anestesia e parestesia, problemas visuais como neurite óptica, visão dupla, atrofia óptica e papiledema (Kennedy, 2013).

Tabela 6- Diferenças entre tripanossomiase humana africana por *T. b. gambiense* e *T. b. rhodesiense*. Adaptada de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

	Tripanossomiase africana a <i>T. b. gambiense</i>	Tripanossomiase africana a <i>T. b. rhodesiense</i>
Parasita	<i>T. b. gambiense</i>	<i>T. b. rhodesiense</i>
Principal vetor	Grupo <i>Glossina palpalis</i>	Grupo <i>Glossina moesitans</i>
Principal habitat	Próximo de lugares com água	Savana, arbusto limpo
Incidência mais elevada	República Centro Africana, RDC, Sudão do Sul, Norte da Uganda	Sudeste do Uganda e Tanzânia
Principal reservatório	Humanos, porco, cão	Antílope e gado
Evolução da doença	Crónica (levando anos)	Aguda (meses)
Parasitémia	Baixa	Moderada
Diagnóstico	Aspiração de nódulos linfáticos, Sangue (por métodos de concentração), Punção lombar	Sangue
Serologia	Teste de aglutinação em cartão para tripanossomiase (CATT)	Nenhuma

As características clínicas da doença do sono também variam de acordo com a localização geográfica, tanto nos diferentes países bem como entre diferentes regiões do mesmo país. No caso de doença causada por *T. b. rhodesiense*, os sintomas e sinais neurológicos típicos do estadios tardio da doença predominaram em doentes da Tanzânia comparados com doentes do Uganda, onde apresentaram características inespecíficas da doença (Kennedy, 2013).

Num outro estudo na África Oriental, no Uganda, a doença por *T. b. rhodesiense* teve uma progressão mais rápida do estadios hemolinfático para o encefalítico na região de Soroti, em que existem início precoce de disfunção neurológica, em comparação com doentes na região de Tororo, no entanto a doença neurológica em Tororo foi mais grave. (Kennedy, 2013) Em alguns países endémicos do sul da África como o Malawi e a Zâmbia existem relatos de possíveis infeções assintomáticas. Ainda no Uganda e no Malawi foram observados casos de *T. b. rhodesiense* a induzirem resposta imune diferente, por genótipos diferentes (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

3.6. Diagnóstico

O diagnóstico da doença deve ser feito tão cedo possível, a fim de prevenir a progressão para o estadios tardio ou encefalítico, e evitar determinadas terapias complicadas e arriscadas que expõem o doente a um risco acrescido (WHO, 2017). É feito através de métodos laboratoriais, porque as características clínicas da infeção não são suficientemente específicas. O diagnóstico definitivo é dado pela presença do parasita no líquido biológico (sangue, linfa) ou tecido por microscopia. As duas formas de tripanossomíase geralmente seguem o mesmo procedimento de diagnóstico (Figura 14): (I) triagem pelo método imunológico ou sorológico, (II) confirmação por microscopia ou método parasitológico e (III) caracterização do estadios por punção lombar. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) (Malvy & Chappuis, 2011) Casos suspeitos diagnosticados por método serológico são submetidos ao diagnóstico confirmatório pela pesquisa do parasita no sangue e/ou linfa e, em caso de resultado positivo, segue para a determinação do estadios pela avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) (Burri, Chappuis, & Brun, 2014)

O diagnóstico de *T. b. rhodesiense* difere de *T. b. gambiense* em alguns aspetos:

- O rastreio baseia-se no reconhecimento do quadro clínico não específico (febre) e história de exposição ao vetor, pois não existe um teste sorológico específico para *T. b. rhodesiense*. (CDC, 2016; Malvy & Chappuis, 2011)
- Devido à alta densidade de parasitas circulantes no sangue, principalmente na primeira fase da doença, a confirmação parasitológica é mais fácil para *T. b. rhodesiense* do que para *T. b. gambiense* (CDC, 2016; CDC, 2012; Malvy & Chappuis, 2011).

- Parâmetros biológicos, como testes de coagulação, doseamento de hemoglobina e contagem de plaquetas destes doentes estão quase sempre alterados. (Malvy & Chappuis, 2011)

3.6.1. Método imunológico

Este método é baseado no uso do CATT. Trata-se de um teste rápido de triagem sorológica usado na grande maioria dos países endêmicos nos programas de controlo da doença, rastreios de massa ou pesquisas ativas (grande número populacional (CDC, 2016; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011) A sensibilidade do CATT no sangue total não diluído é elevada (87-98%), o que pressupõe um elevado valor preditivo negativo de um teste negativo, (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011) O CATT é um teste barato, de fácil execução no terreno e rápido pois em aproximadamente 5 minutos se obtém os resultados. A base deste teste é um reagente composto por *Trypanossoma* liofilizados corados de antígenos variáveis selecionados (VATs). Não existe algum teste sorológico específico no momento para o rastreio da T.b. rhodesiense, para tal a deteção de parasitas no sangue é muito mais fácil nesta forma da doença. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) Se a decisão de tratamento for tomada em função a diluição do CATT (\pm 1: 16) com altos títulos, a situação epidemiológica deve ser considerada pois só é aceitável em áreas de alta prevalência da doença (maior de 1%), principalmente quando as técnicas mais sensíveis de concentração sanguínea se encontram indisponíveis. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011)

3.6.2. Método parasitológico

O diagnóstico sorológico ou imunológico da infeção por *Trypanossoma spp* por si não justifica a indicação para o tratamento da doença, devido à toxicidade relativa das drogas em usadas. Assim, a deteção do parasita é de grande importância pois acaba tendo um papel confirmatório do diagnóstico. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) Os líquidos biológicos geralmente mais usados para o exame parasitológico ou microscópico são: sangue, aspirado de nódulos linfáticos e LCR, bem como também podem ser observados nos aspirados de medula óssea e no líquido ascítico (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) (Malvy & Chappuis, 2011).

- Métodos de deteção de *Trypanossoma* no sangue:
 - ✓ Esfregaço sanguíneo (fino, grosso ou húmido)

É útil para deteção direta de *Trypanossoma spp*. Os esfregaços sanguíneos húmidos são usados para a deteção do parasita móvel, enquanto os esfregaços de sangue fino e espesso são fixados em metanol e corados com o corante Giemsa. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) O atraso entre a recolha da amostra e a posterior análise por microscopia deve ser minimizado,

porque o *Trypanossoma* perde a mobilidade em poucas horas. Por serem móveis é mais fácil detetar o parasita pelo exame microscópico em preparações húmidas frescas (CDC, 2016).

✓ Métodos de concentração

Como os parasitas circulantes são poucos, é necessário usar técnicas de concentração sanguínea. (Malvy & Chappuis, 2011) Estas aumentam a possibilidade de deteção do parasita, porque a parasitémia, em infeções por *T. b. gambiense*, geralmente é muito baixa (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

✓ Técnica de centrifugação microhematócrito (m-HCT) ou técnica de centrifugação ou tubo capilar.

Baseia-se no exame microscópico da zona da camada leucoplaquetária das células sanguíneas usando a objetiva de baixa potência (10x ou 20x) após centrifugação em capilares de microhematócrito. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) No sangue centrifugado, o parasita sedimenta logo acima das células brancas, e o exame da camada leucoplaquetária aumentará a sensibilidade. (CDC, 2016) Esta técnica de centrifugação microhaematócrito, permanece amplamente utilizada no terreno. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011)

A camada leucocitária quantitativa é mais sensível, permite uma discriminação mais fácil entre *Trypanossoma* e os leucócitos e, concomitantemente, deteta os parasitas da malária. A sensibilidade da m-HCT aumenta com o número de tubos capilares examinados (seis a oito tubos devem ser utilizados), mas não excede 60% (Malvy & Chappuis, 2011).

✓ Técnica de centrifugação por troca aniónica (m-AECT)

Baseada na deteção de *Trypanossoma* no eluido após a passagem do sangue infetado através de uma coluna de troca aniónica (dietilaminoetilcelulose) seguida de centrifugação, (Burri, Chappuis, & Brun, 2014). Consiste em separar o parasita do sangue venoso e concentrá-lo em um tubo por centrifugação. (Malvy & Chappuis, 2011) É atualmente o método mais sensível para a deteção de *Trypanossoma* em condições de terreno (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011).

• Análise da linfa:

É examinada uma preparação húmida do aspirado de nódulo linfático com uma ampliação de 400x. FIND Diagnostics e Carl Zeiss desenvolveram um novo método simples usando a microscopia de fluorescência após coloração com acridina laranja. A sensibilidade e a facilidade de desempenho são superiores à microscopia de campo claro (Burri, Chappuis, & Brun, 2014)

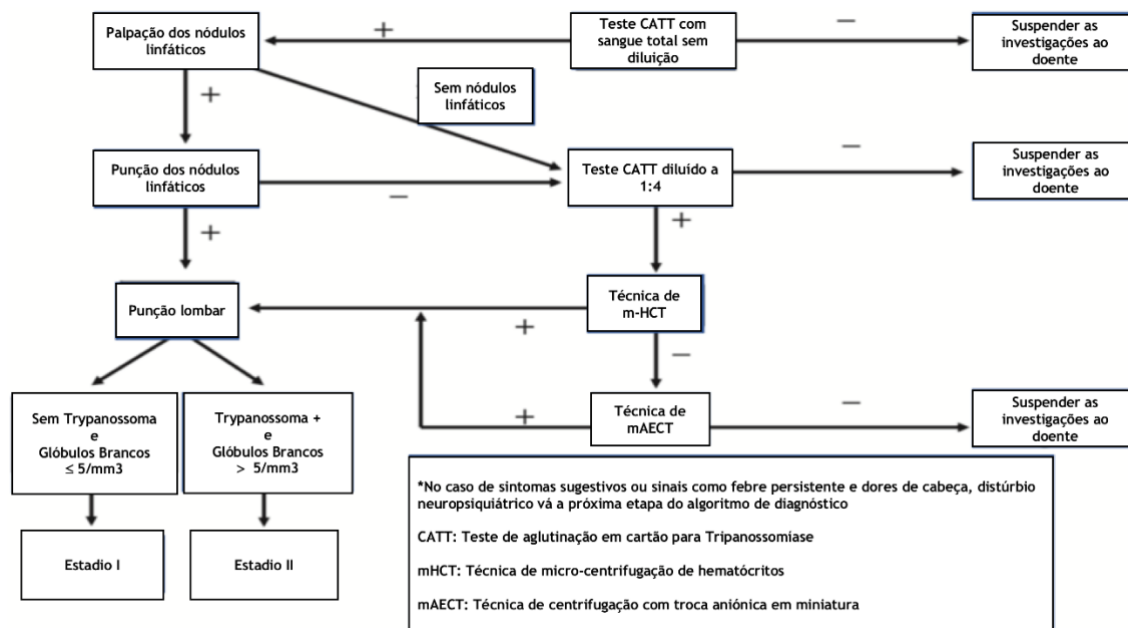


Figura 14- Diagrama para o diagnóstico da Tripanossomíase africana. Adaptado de (Malvy & Chappuis, 2011).

3.6.3. Classificação do estadio

É obrigatório a punção lombar em todos os doentes confirmados com a patologia, para o estadio da doença (saber se há comprometimento do SNC). (CDC, 2016; Malvy & Chappuis, 2011; M, *et al.*, 2005) Isto porque o tratamento entre o primeiro e o segundo estadio difere. O estadio tardio ou meningo-encefalítico é definida pela presença de *Trypanossoma* e valor de glóbulos brancos superior a 5/mm³ no LCR. (Malvy & Chappuis, 2011) Os parâmetros estabelecidos pela OMS incluem ainda o aumento de proteínas no LCR. (CDC, 2012) Um outro marcador fiável que sugere envolvimento neurológico é o aumento da concentração de IgM anti-*Trypanossoma* no LCR. (CDC, 2016; Malvy & Chappuis, 2011)

3.7. Terapêutica

Embora existam relatos de casos indivíduos portadores saudáveis, (WHO, 2017) esta doença se não tratada, é considerada fatal (Malvy & Chappuis, 2011). O tratamento anti-*Trypanossoma* é indicado para todas as pessoas diagnosticadas com confirmação parasitológica. A escolha da terapia depende da subespécie infetante do parasita e do estadio da doença (Tabela 7). (CDC, 2016) Considerando a toxicidade e a administração complexa dos fármacos, a doença do sono é de difícil tratamento. Além disso, outro aspeto de risco é a resistência do parasita aos fármacos. (WHO, 2018)

Durante a última década, alcançaram-se conquistas substanciais na quimioterapia da doença e, portanto, as recomendações atuais para tratamento diferem substancialmente das recomendações mais antigas. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) Para o tratamento da

tripanossomiase humana africana a OMS reconhece apenas quatro fármacos: Pentamidina, Suramina, Melarsoprol e Eflornitina. O Nifurtimox, considerado como quinto medicamento é usado em combinação sob autorização especial. (WHO, 2018) Estes fármacos são doados à OMS pelos fabricantes (Sanofi-Aventis e Bayer) e distribuídos gratuitamente aos países endêmicas. (WHO, 2017; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011)

3.7.1. Fármacos usados no tratamento do primeiro estadio

Os fármacos anti-*Trypanosoma* Pentamidina e Suramina estão limitadas ao primeiro estadio da doença, isto porque, apesar de serem razoavelmente tolerados, não atravessam a barreira hematoencefálica e, portanto, não atingem os níveis adequados no SNC (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

✓ Pentamidina

Fármaco usado no tratamento do estadio inicial da doença por *T. b. gambiense* (Kennedy, 2013) (WHO, 2017), geralmente bem tolerado pelos doentes. (WHO, 2017). A pentamidina é administrada por infusão intravenosa lenta (durante 2 horas) ou por via intramuscular durante um período de 7 dias (CDC, 2016; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011), com um esquema de administração de 4 mg/kg dia. A taxa de cura é de 93-98%. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) É aconselhável que os doentes consumam doces ou bebidas antes, e se deitem pelo menos 1 hora após o tratamento. (Malvy & Chappuis, 2011) Os efeitos adversos mais frequentes são a dor no local da injeção, hipoglicemia e hipotensão. Podem ocorrer complicações graves, como anafilaxia e choque séptico bem como abscessos pancreáticos. (Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011)

✓ Suramina

Descoberto em 1920, é o fármaco usado para o tratamento do estadio inicial da doença por *T. b. rhodesiense*. (WHO, 2017; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011). É também eficaz no tratamento do estadio hemolinfático da doença por *T. b. gambiense*, mas não é usado devido ao aparecimento frequente de reações adversas graves em pessoas co-infectadas com *Onchocerca volvulus* (*O. volvulus*). (CDC, 2016) O regime de administração é complexo e pode ir até 30 dias, (Malvy & Chappuis, 2011) consistindo na administração de uma dose teste de 4-5 mg/kg no dia primeiro, seguida de cinco injeções de 20 mg/kg de suramina a cada 7 dias. É necessário efetuar uma diluição em água destilada quando administrado por via intravenosa (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

Os efeitos adversos, geralmente são leves e reversíveis como a nefrotoxicidade, neuropatia periférica e a toxicidade da medula óssea com agranulocitose e trombocitopenia. Pode

também ocorrer uma dermatite esfoliativa e uma anemia hemolítica. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011)

3.7.2. Fármacos usados no tratamento do segundo estadio

O tratamento do estadio encefalítico é mais controverso, pois é necessário a utilização de fármacos que atravessem a barreira hematoencefálica para alcançar o parasita. Estes fármacos são mais tóxicos e requerem pessoal qualificado para sua administração (WHO, 2017; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013)

✓ Melarsoprol

Fármaco derivado orgânico de arsênio, desenvolvido em 1949, tendo sido a única opção por mais de 50 anos para o tratamento do segundo estadio da doença por *T. b. rhodesiense*. Devido à falta de alternativas eficientes, o melarsoprol continua a ser o único tratamento disponível de primeira linha para *T. b. rhodesiense* no estadio meningoencefalítico (WHO, 2018; WHO, 2017; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011). É também utilizado para o tratamento de infecções por *T. b. gambiense* (WHO, 2017), apesar de já não ser considerado como tratamento de primeira linha para esta forma da doença (Kennedy, 2013), mas é utilizado como fármaco de segunda linha para o segundo estadio. (WHO, 2018; WHO, 2017) Por ter pouca solubilidade em água, este fármaco tem a desvantagem de não ser administrado por via oral, sendo a sua administração feita por via intravenosa em propilenoglicol. (Kennedy, 2013) O método padrão de administração de melarsoprol durante muitos anos consistia na administração de injeções intravenosas semanais, cujo número dependia da contagem inicial de glóbulos brancos do LCR (Kennedy, 2013). Em 2005, foi adotado um método abreviado de 10 injeções diárias intravenosas para tratamento do estadio encefalítico *T. b. gambiense*. (Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011) Foi demonstrado recentemente, por um ensaio clínico realizado no Uganda e na Tanzânia que o uso de melarsoprol nos doentes com infecção tardia por *T. b. rhodesiense* era eficaz. Este regime é atualmente recomendado pelo Conselho Científico Internacional para Pesquisa e Controlo de Tripanossomíase (Kennedy, 2013), tendo sido disponibilizada para uso terreno desde 2000. As falhas na terapêutica devem-se à resistência aos fármacos que poderá estar (WHO, 2017; Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011) relacionada ao fato de alguns parasitas não possuírem o transportador de P2, que foi descrito como o transportador do melarsoprol no parasita. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014)

Trata-se de um fármaco muito tóxico e mal tolerado produzindo uma variedade muito ampla de efeitos adversos, como a síndrome encefalopática (com frequência de 5-10% e letalidade em 50%), (WHO, 2017; Kennedy, 2013; Malvy & Chappuis, 2011; Malvy & Chappuis, 2011) neuropatia periférica, toxicidade hepática, erupção cutânea, flebite aguda e esclerose venosa. (Malvy & Chappuis, 2011) Além destes, os doentes referem ainda que a injeção é

extremamente dolorosa e também são relatados casos de agranulocitose, arritmias cardíacas, e distúrbio inflamatório multifocal responsivo aos corticosteróides. (Kennedy, 2013) A administração de corticosteroides (prednisolona) aos doentes tratados com melarsoprol relaciona-se a redução ao risco de encefalopatia. (CDC, 2016; Kennedy, 2013)

✓ Eflornitina

Esta molécula, menos tóxica que o melarsoprol, foi registada e aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 1990. Ela é eficaz apenas contra *T. b. gambiense* (WHO, 2017; Burri, Chappuis, & Brun, 2014) e pode ser utilizada em monoterapia, mas apenas na segunda fase da infecção por *T. b. gambiense* (WHO, 2018). A administração de eflornitina exige uma logística elaborada, (pessoal qualificado e material suplementar volumoso) (WHO, 2018) pois ela é, incómoda e difícil de administrar: administração de 4 infusões intravenosas diariamente por 14 dias. (WHO, 2018; CDC, 2016;) Em muitos centros de saúde a falta de profissionais de saúde treinados e as insuficientes capacidades financeiras e logísticas na maioria dos países endémicos dificultou a implementação universal da eflornitina (Burri, Chappuis, & Brun, 2014), o que levou à utilização da terapia combinada eflornitina-nifurtimox (NECT). (WHO, 2018; CDC, 2016;) A combinação de ambos os fármacos reduz a duração do tratamento com eflornitina em monoterapia tornando mais fácil a sua administração, e ao mesmo tempo melhora o nível de eficácia e segurança (WHO, 2018) Depois deste importante avanço no tratamento da doença por *T. b. gambiense* desde 2009, todos os países endémicos adotaram a NECT como tratamento padrão de primeira linha para o estadió encefalítico, passando assim o melarsoprol de um tratamento de primeira linha para um tratamento de segunda linha . (WHO, 2018; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013) A eficácia do regime de combinação parece ser tão elevada quanto a monoterapia com eflornitina. (CDC, 2016)

As reações adversas são frequentes e semelhantes aos outros fármacos citotóxicos, e após a conclusão do tratamento geralmente são reversíveis. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) A toxicidade da medula óssea (com anemia, leucopenia, trombocitopenia) é a mais frequente com uma prevalência de de 25% a 50%. Os sintomas gastrentestinais (náusea, vômito e diarreia), alopecia no final do tratamento, e sintomas neurológicos (convulsões) são observados em menor frequência. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Kennedy, 2013)

✓ Nifurtimox

O Nifurtimox é um fármaco que foi registrado e introduzido no final da década 1960 para uso em doentes com Tripanossomiase americana. (WHO, 2017; Burri, Chappuis, & Brun, 2014) Este fármaco não está registrado para uso na doença do sono, o seu uso é restrito ao tratamento combinado a outros fármacos tripanocidas. O Nifurtimox foi testado empiricamente numa série de casos de Tripanossomiase africana humana durante as décadas de 1970 e 1980 (Burri, Chappuis, & Brun, 2014). Entretanto, depois de se obter o resultado

dos ensaios clínicos (dados de segurança e eficácia), em 2009 foi incluído na "Lista de Medicamentos Essenciais da OMS e atualmente é recomendado como tratamento de primeira linha para a doença por *T. b. gambiense* em combinação com eflornitina, reduzindo a duração do tratamento e o número de perfusões. (WHO, 2017)

3.7.3. Acompanhamento pós-terapêutico

Os doentes com Tripanossomíase humana africana após o tratamento devem ser acompanhados e monitorizados durante 2 anos para avaliação do resultado do tratamento. (WHO, 2017; Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011) Este período de seguimento envolve um conjunto de exames laboratoriais de líquidos biológicos (sangue, linfa e LCR) realizadas a cada 6 meses. (WHO, 2017; CDC, 2016; Burri, Chappuis, & Brun, 2014) É considerado como doente com recidivada do estadio inicial aquele que apresentar ausência de parasitas do género *Trypanossoma* nos líquidos biológicos, mas que em qualquer exame, a contagem de leucócitos for maior a 20 células/mm³. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014)

No caso do estadio encefalítico ou tardio suspeita-se de uma recaída se a contagem de leucócitos no LCR for ≥ 50 células/mm³ e duplicar desde o exame anterior para 20-49 células/mm³ com presença de sintomas (Burri, Chappuis, & Brun, 2014). Na presença de casos com resultados duvidosos, o doente é reavaliado novamente após 1 a 2 meses. É confirmada recaída se em qualquer exame de acompanhamento o parasita for encontrado no LCR. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014)

Nos casos de recaída e reinfeção o tratamento deve ser feito com melarsoprol, com ou sem nifurtimox (Burri, Chappuis, & Brun, 2014). O período de seguimento de 2 anos é muito difícil de se cumprir, na prática, devido à baixa adesão dos doentes às visitas de acompanhamento. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011) Um estudo recente na RDC demonstrou que a maioria dos doentes pode ser considerado curado, com precisão, após 6 meses de acompanhamento (sem parasitas do género *Trypanossoma* e leucócitos ≤ 5 células/mm³ no LCR) ou uma situação de recidiva com presença de *parasitas* ou leucócitos ≥ 50 células/mm³ no LCR.

Os restantes doentes são classificados aos 12 meses, utilizando um limiar de leucócitos de 20 células/mm³. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011) Este novo cronograma de acompanhamento é também chamado de 5-50-20 (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) Este estudo mostra ainda que seria conveniente encurtar o período de acompanhamento de 6 a 12 meses em vez de 2 anos. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; Malvy & Chappuis, 2011)

Tabela 7- Tratamento da tripanossomíase africana humana gambiense e rhodesiense. Adaptado de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014) e de (Malvy & Chappuis, 2011).

	<i>Tripanossomíase humana africana por T. b. rhodesiense</i>	<i>Tripanossomíase humana africana por T. b. gambiense</i>
<i>Estadio hemo-linfático (Inicial)</i>	Pentamidina (isotionato de pentamidina): 4mg/kg/dia por 7 dias IM (2h infusão IV)	Suramina: Dose de teste de 4-5mg/kg no primeiro dia, seguido por cinco injeções de 20 mg/kg de peso corporal a cada 7 dias (dia 3, 10, 17, 24, 31). A dose máxima por injeção é de 1 g.
<i>Estadio meningo-encefalítico (Tardio)</i>	NECT: 200mg/kg de eflornitina IV em infusão curta (1h) cada 12 horas por 7 dias; combinado com nifurtimox 5mg/kg por via oral a cada 8 h por 10 dias	Melarsoprol: 2,2mg/kg/dia IV por 10 dias
<i>Recaídas</i>	Melarsoprol: 2,2mg/kg/dia IV por 10 dias	

3.8. Prevenção e Controlo

Até ao momento não existe vacina ou medicamento conhecido para prevenção da Tripanossomíase africana humana. (CDC, 2012) No entanto, algumas medidas consideradas profiláticas podem ser adotadas visando a redução do contato do hospedeiro (humano e animal) com a mosca tsé-tsé. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; CDC, 2012) Tais medidas úteis incluem:

- ✓ Uso de vestuários de mangas compridas e calças de material de peso médio em cores neutras que se misturam com o ambiente de fundo. As moscas tsé-tsé são atraídas por cores claras ou escuras, e elas podem picar através de roupas leves. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; CDC, 2012)
- ✓ As moscas são atraídas pelo movimento e pela poeira dos veículos em movimento, assim ao passar numa zona considerada endémica do vetor, recomenda-se fechar as janelas do veículo para impedir a entrada dos insetos. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; CDC, 2012)
- ✓ Evitar arbustos. Pois a mosca tsé-tsé é menos ativa durante nos períodos mais quente do dia, mas se perturbada pica. (CDC, 2012)
- ✓ Usar de repelente de insetos e roupas impregnadas com permetrina. O uso de repelentes pode ser considerado, entretanto sabe-se que tem proteção limitada. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; CDC, 2012)

O contexto, de eliminação sustentável e definitiva da doença do sono, foi considerado como uma meta alcançável até 2030 com o corte de transmissão da doença (CDC, 2012). As condições teóricas para a interrupção da transmissão parecem ser óbvias em relação às restrições relacionadas ao ciclo biológico da doença (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

As estratégias para se obter o controlo da tripanossomíase africana humana (Tabela 8) baseia-se em:

- ✓ Reduzir o reservatório da doença (humano e animal).
- ✓ Controlar o vetor mosca tsé-tsé.

As estratégias de redução do reservatório ou hospedeiro da doença varia de acordo com a espécie do parasita envolvido, visto que, o reservatório para cada espécie é diferente.

Para o caso da infeção por *T. b. gambiense*, o ser humano é considerado como reservatório principal, pois os indivíduos infetados podem permanecer assintomáticos por um longo período abrigando o parasita. Assim a principal e a mais importante medida ou estratégia de controlo para essa subespécie é a pesquisa ativa e passiva de casos na população (o uso do CATT tornou-se uma ferramenta de rotina), seguida pelo tratamento das pessoas infetadas identificadas. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; CDC, 2012; Malvy & Chappuis, 2011) Um aspeto que não se pode descartar, e merece ser estudado é a possibilidade de existência de um ciclo silvestre que pode contribuir para a persistência da doença. Outro fator a merecer atenção é o reaparecimento da doença em áreas onde a doença foi considerada eliminada. (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014)

Já para a infeção por *T. b. rhodesiense* nas regiões onde é endémica torna-se difícil de controlar o reservatório, uma vez que existem diferentes hospedeiros animais. (Burri, Chappuis, & Brun, 2014; CDC, 2012) A possibilidade de eliminação desta patologia tem sido considerada um problema de saúde pública, pois é uma zoonose, onde o reservatório animal desempenha um papel fundamental, e a sua eliminação (interrupção total da transmissão da doença) não é considerada viável. (Franco, Simarro, Diarra, & Jannin, 2014; CDC, 2012)

Tabela 8- Principais medidas de controlo da tripanossomíase humana africana. Adaptado de (Burri, Chappuis, & Brun, 2014).

Formas da doença	Controlo da doença
Tripanossomíase africana por <i>T. b. gambiense</i>	Pesquisa ativa de casos e armadilhas tsé-tsé
Tripanossomíase africana por <i>T. b. rhodesiense</i>	Armadilha do tsé-tsé

O controlo de vetores é a principal estratégia em uso para os dois hospedeiros (humano e o animal). (CDC, 2012) Em algumas regiões o controlo de vetores foi alcançada através de uma abordagem de estratégia integrada que combina pulverização de inseticida, armadilhas e a técnica de inseto estéril de alto custo (Malvy & Chappuis, 2011), embora existam outras tecnologias simples e eficazes como armadilhas ou telas, com cores atraentes ao vetor (azul e preto) em combinação com inseticidas e odores que atraem as moscas. em combinação com inseticidas. (CDC, 2012; Malvy & Chappuis, 2011)

3.9. Contexto Angolano da Tripanossomíase africana

Dados do Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário (PNDS) 2012-2025 do Ministério da Saúde de Angola indicam que das dezoito Províncias de Angola, catorze têm a presença da mosca *Glossina* e catorze sete delas são endémicas à Tripanossomíase Africana por *T. b. gambiense*, nomeadamente Bengo, Kwanza Norte, Kwanza Sul, Malanje, Uíge, Zaire e Luanda. A incidência da doença diminuiu consideravelmente de 8.275 casos registados em 1997, para 154 casos em 2011. (Saúde-Angola, 2012) Segundo o “O novo jornal”, Angola é um dos países Africanos mais afetados com casos de tripanossomíase africana, causando elevado impacto no sistema de saúde, registando anualmente centenas de casos. (jornal, 2016) O ICCT e a DNSP têm desenvolvido campanhas de rastreio, promoção da saúde, com a participação ativa das comunidades afim de eliminar da doença. Dados da DNSP demonstram uma redução significativa de casos positivos da doença de 69 casos/ano para 18 casos/ano no período de 2013 a 2017 afetando as províncias de Bengo, Cuanza Norte, Huambo, Luanda, Malange, Uíge e Zaire como pode ser observado na Tabela 9. (Pública, 2018)

Tabela 9- Casos Tripanossomíase humana africana positivos no período 2013-2017. Adaptada de DNSP/MINSA, Boletim epidemiológico de Angola 2013- 2017.

<i>Tripanossomíase Humana</i>					
Província/Ano	2013	2014	2015	2016	2017
	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos
Bengo	15	5	5	4	2
Cuanza Norte	16	11	4	2	
Huambo	0	0	0	0	2
Luanda	20	9	10	4	3
Malange	0		1	3	
Uíge	8	7	6	6	11
Zaire	10	3	8	0	0
Total	69	35	34	19	18

Ainda segundo o novo jornal, atualmente o ICCT estabeleceu uma parceria com a República Democrática do Congo (RDC) que consiste num plano transfronteiriço que visa o combate e a redução do número de casos para Zero em 2030. (jornal, 2016)

Capítulo 4

4. Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença, causada por protozoários do género *Leishmania* e são transmitidos pela picada de *Phlebotomus*, (Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013) que infetam numerosas espécies de mamíferos, incluindo humanos. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017). Estima-se que anualmente existam cerca de 2 milhões de novos casos de leishmaniose em todo o mundo (Farrar, *et al.*, 2014) e aproximadamente 300 milhões de pessoas vivem ou viajam para áreas de risco. A leishmaniose humana é endémica em mais de 80 países, e a sua prevalência excede 12 milhões de casos em todo o mundo, (Kirstein, *et al.*, 2018) afetando principalmente pessoas pobres, e está associada à desnutrição, deslocamento populacional, condições precárias de alojamento e a um sistema imunológico débil. (WHO, 2018) Está presente em todos os continentes, com exceção da Austrália e da Antártida. Sendo encontrada em mais de 90 países na região dos trópicos, subtropicos e no sul da Europa. (CDC, 2013) Como outras doenças tropicais negligenciadas, a leishmaniose não é reconhecida nem priorizada politicamente, e sua visibilidade não é proporcional ao seu peso em saúde pública. Embora estimada como o nono maior peso entre as doenças infecciosas, a leishmaniose é amplamente ignorada devido à sua complexa epidemiologia e ecologia, à falta de ferramentas práticas para a gestão de casos e à inadequação dos atuais sistemas de vigilância. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017)

A infeção por *Leishmania* em humanos pode ser classificada em três principais síndromes clínicas (Kirstein, *et al.*, 2018; Farrar, *et al.*, 2014): (1) leishmaniose visceral (LV) ou Kala-Azar, (2) leishmaniose cutânea (LC), e a (3) leishmaniose mucocutânea (LMC). Nas últimas duas décadas foram alcançados avanços científicos no tratamento e no diagnóstico da leishmaniose, tais como: testes rápidos para diagnóstico de leishmaniose visceral, demonstração da eficácia da miltefosina e da anfotericina B lipossomal para tratamento, e os preços de vários medicamentos-chave foram reduzidos. Isso facilitou a implementação de programas de monitorização de controlo regionais e nacionais sustentáveis. (PAHO/WHO, 2017)

4.1. Epidemiologia

A leishmaniose continua a ser uma das doenças mais negligenciadas no mundo e afeta predominantemente os países mais pobres ou em desenvolvimento. No mundo, estima-se que existam 350 milhões de pessoas em risco de contrair a doença. (PAHO/WHO, 2017; Farrar, *et al.*, 2014) A doença é geralmente mais frequente em áreas rurais do que em áreas urbanas, mas pode ser encontrada na periferia de algumas cidades. O clima e outras mudanças

ambientais têm o potencial de expandir a distribuição geográfica dos vetores. (CDC, 2013) A doença é geralmente caracterizada por grandes surtos em cidades densamente povoadas, especialmente em zonas de guerra e conflitos, campos de refugiados e em locais onde há migração de populações em larga escala. (WHO, 2018)

Independentemente da forma clínica, a doença é endêmica em 97 países, dos quais 65 são-no para as duas formas da doença (LV e a LC), 22 países são endêmicos para leishmaniose cutânea e 10 países são endêmicos para leishmaniose visceral. (WHO, 2018). A patologia é geralmente mal notificada e apresenta uma incidência subestimada na maioria dos países da Região Europeia. Em geral, e de acordo com estimativas recentes da OMS, a incidência da leishmaniose na Europa é estimada em menos de 2% do seu peso global. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017) Os casos da doença encontrados nos Estados Unidos da América (EUA) refletem padrões de viagem e imigração. Por exemplo, muitos dos casos de leishmaniose cutânea em viajantes civis norte-americanos foram adquiridos em destinos turísticos da América Latina, como a Costa Rica. (CDC, 2013)

A LV causa cerca de 500.000 casos humanos ano, e mais de 50.000 mortes em todo o mundo (Figura 15). Cerca de 90% desses casos ocorrem na Índia, leste de África e Brasil. (WHO, 2018; Farrar, *et al.*, 2014) As taxas de incidência de LV documentadas em estudos prospectivos em comunidades endêmicas na África Oriental e Ásia variam entre 2 e 14 por 1000 habitantes por ano. (Farrar, *et al.*, 2014) Por outro lado, Kirstein *et al.*, referem que a LV é endêmica em 98 países, com cerca de 200 milhões de pessoas em risco, 200 a 500 mil novos casos e 20 a 40 mil mortes anualmente. (Kirstein, *et al.*, 2018) Afeta predominantemente crianças com idade entre 1 e 4 anos nas seguintes regiões: Sul da Europa, Norte da África e Ásia Ocidental e Central. Entretanto, o aumento do número de indivíduos imunocomprometidos, fez com que paralelamente a incidência de LV em adultos aumentasse. (Pace, 2014) Na África Oriental (Etiópia, Quênia, Sudão do Sul e Sudão) epidemias recorrentes de LV têm causado alta morbidade e mortalidade. (WHO, 2018) Na Etiópia, por exemplo o aparecimento de LV nesta região coincidiu com o desmatamento em larga escala realizado para criar fazendas vastamente cultivadas, produzindo principalmente gergelim, algodão e sorgo. (Kirstein, *et al.*, 2018)

Estado de endemicidade da leishmaniose visceral no mundo em 2015

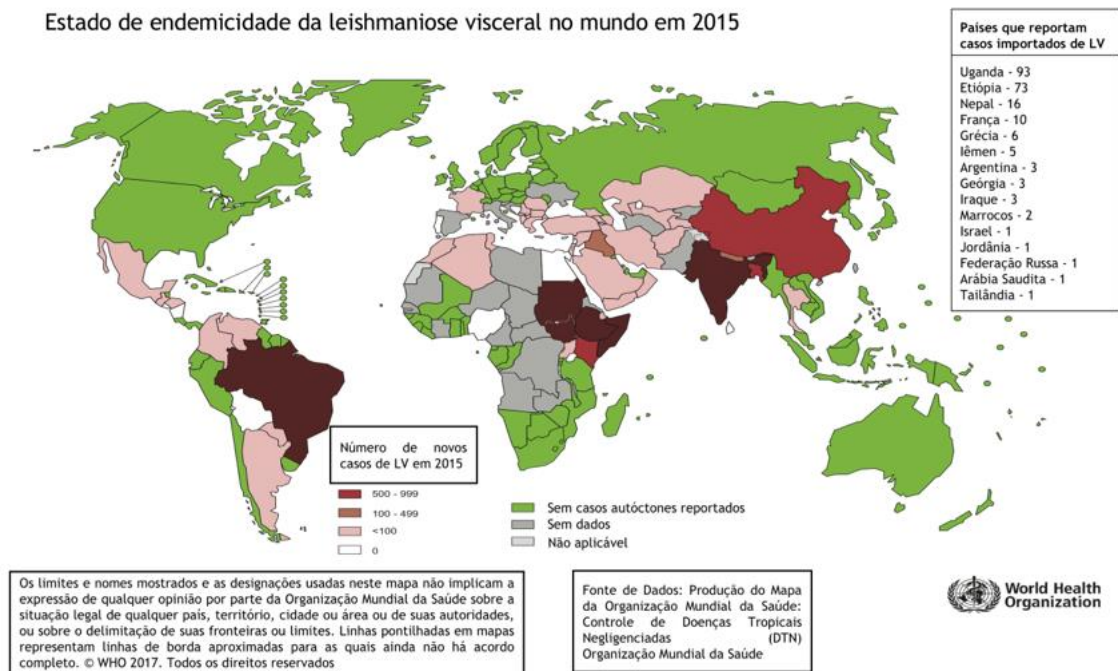


Figura 15-Prevalência mundial de leishmaniose visceral 2015. Adaptado de (WHO, 2018).

Já no Sudeste da Ásia a LV é considerada como a principal forma da doença na região, sem descartar que a LC é endêmica. A região é a única com um programa para eliminar a LV como problema de Saúde Pública. (WHO, 2018) Países como Bangladesh, que relataram mais de 9.000 casos em 2006, em 2014-2015 registaram uma média de cerca de 600 novos casos o que demonstra uma evolução satisfatória do programa. (WHO, 2018) Em 2015, países como: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão notificaram à OMS 90% dos novos casos. (WHO, 2018)

A LC é comum na América do Sul, África e Ásia. Estima-se que anualmente em todo o mundo ocorram aproximadamente entre 0,7 milhões a 1,2 milhões de casos, (WHO, 2018; CDC, 2013) em que cerca de 70% destes casos ocorrem na região do Mediterrâneo Oriental. (WHO, 2018) Em 2015, mais de dois terços dos novos casos de LC ocorreram nos países do Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, República Islâmica do Irão, Paquistão, Peru, Arábia Saudita e na República Árabe da Síria (Figura 16), correspondendo a 87% da incidência mundial. Diferentes regiões do Afeganistão e da República Árabe da Síria afetadas pela leishmaniose cutânea têm tido altas taxas de morbi-mortalidade da doença. (WHO, 2018)

Estado de endemicidade da leishmaniose cutânea no mundo em 2015

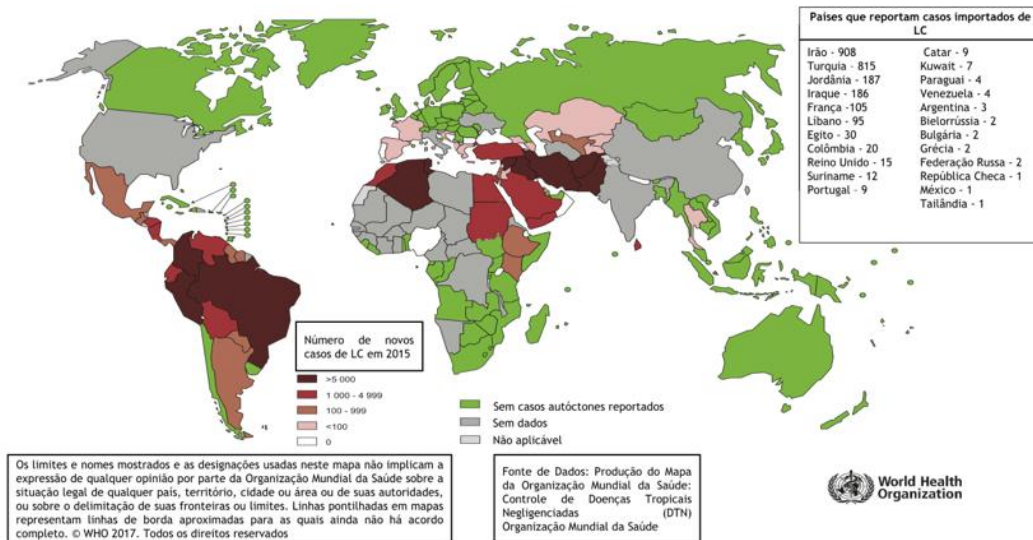


Figura 16- Prevalência mundial da leishmaniose cutânea 2015. Adaptado de (WHO, 2018).

Já os casos de leishmaniose mucocutânea estão restritos à América do Sul em que quase 90% ocorrem na Bolívia, Brasil e Peru (WHO, 2018; Farrar, *et al.*, 2014). No entanto, a epidemiologia da leishmaniose é complexa, pois compreende várias doenças causadas por distintas espécies de *Leishmania* adaptadas a vários hospedeiros e transmitidas por diferentes insetos hematófagos do género *Phlebotomus* e *Lutzomyia* (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017). Depende também das características das diferentes espécies, das características ecológicas locais, dos locais de transmissão, da exposição atual e passada da população humana ao parasita e do comportamento humano (WHO, 2018).

4.1.1. Reservatório

Para certas espécies de *Leishmania* (cerca de 70), cães, roedores ou outros mamíferos silvestres funcionam como reservatório (ciclo de transmissão zoonótica), para outras, o ser humano é o principal reservatório (ciclo antroponótico) (WHO, 2018, Farrar, *et al.*, 2014) A transmissão sem a presença de um vetor de mosquito é possível, mas muito rara. (Farrar, *et al.*, 2014) A maioria das leishmanioses são zoonoses, em que vários mamíferos são responsáveis pela manutenção a longo prazo da *Leishmania* na natureza, por exemplo, os cães domésticos são o principal reservatório de LV zoonótica causada por *Leishmania infantum* (*L. infantum*). No entanto, mais de 50% dos cães infetados podem permanecer assintomáticos, e podem infetar o flebotomo. Os animais silvestres são o principal hospedeiro de outras espécies de *Leishmania* no Velho Mundo (Europa, Ásia e África). Várias espécies de roedores e hiracóides são reservatórios de LC. O grande gerbilo (*Rhombomys optimus*), nas regiões áridas da Ásia Central, e o Planalto da Areia Gorda (*Psamysys obesus*), no Oriente Próximo e Norte da África, mantêm a transmissão de *Leishmania major* (*L. major*). Os hyraxes são os principais hospedeiros do reservatório de *Leishmania aethiopica* (*L. aethiopica*) na Etiópia e no Quênia.

Para outras espécies, como *Leishmania donovani* (*L. donovani*) ou *Leishmania tropica* (*L. tropica*), não há reservatório animal conhecido e a transmissão envolve apenas flebótomo e humanos. (Farrar, *et al.*, 2014)

4.2. Transmissão

A principal via de transmissão do protozoário do género *Leishmania* é através de picadas fêmeas infetadas de espécie de *Phlebotomus* e *Lutzomyia*. (WHO, 2018) (Farrar, *et al.*, 2014) Excepcionalmente, a transmissão ocorre por outras vias como (Farrar, *et al.*, 2014):

- ✓ Transmissão congénita (vertical),
- ✓ Transmissão por transfusão,
- ✓ Transmissão por transplante de órgãos,
- ✓ Transmissão em acidentes de laboratório.

Por exemplo, verificou-se que a transmissão de *L. infantum* em doentes co-infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) em Espanha ocorre por partilha de agulhas não estéreis entre os utilizadores de droga. (Farrar, *et al.*, 2014) Na LC, o mero contato da pele com lesão ativa é inócuo e a transmissão exige a inoculação de material de feridas ativas. (Farrar, *et al.*, 2014) Em muitas regiões geográficas, as pessoas infetadas (hospedeiros humanos) não são necessárias para manter o ciclo de transmissão do parasita na natureza, pois, os animais infetados (roedores ou cães), juntamente com o vetor, mantém-no. Já quando, as pessoas infetadas são imprescindíveis para manter o ciclo de transmissão do parasita é chamada de transmissão antroponótica (homem-vetor-homem). (CDC, 2013) Mesmo após a recuperação clínica, os seres humanos podem permanecer infecciosos para o flebótomo, especialmente na leishmaniose dérmica pós-Kala-Azar (PKDL). Embora tenha sido demonstrado que os cães assintomáticos são infecciosos, ainda é incerto afirmar que humanos infetados assintomáticos desempenham um papel na transmissão. (Farrar, *et al.*, 2014) Variações na temperatura podem ter um profundo efeito no ciclo de desenvolvimento de formas promastigotas de *Leishmania* no flebótomo, permitindo a transmissão do parasita em áreas não previamente endémicas para a doença. (WHO, 2018)

4.2.1. Vetor

As espécies do género *Leishmania* são transmitidas pela picada de um pequeno inseto peludo com apenas 2-3 mm de comprimento, do género *Phlebotomus* e *Lutzomyia* da família *Diptera: Psychodidae, Phlebotominae*. (Farrar, *et al.*, 2014) (WHO, 2018) No Velho Mundo o vetor responsável pela transmissão é do género *Phlebotomus* e no Novo Mundo (Américas) é do género *Lutzomyia*. (Farrar, *et al.*, 2014) O vetor geralmente é encontrado em todas as regiões intertropicais e temperadas do mundo. (WHO, 2018)

São conhecidas, aproximadamente 1000 espécies de vetor de *Leishmania spp*, mas somente 70 delas participam no processo de transmissão. (Farrar, *et al.*, 2014) A transmissão do parasita é feita apenas pela fêmea do flebótomo infetado (Figura 17). (WHO, 2018). A competência vetorial de uma determinada espécie de flebótomo para uma determinada espécie de *Leishmania* é notavelmente específica e está ligada ao polimorfismo do lipofosfoglicano na membrana superficial do parasita. (Farrar, *et al.*, 2014)

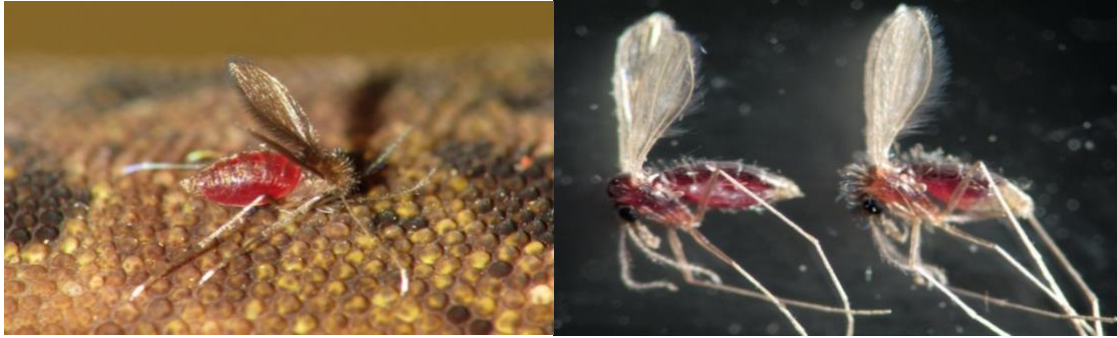


Figura 17-Inseto responsável pela transmissão da leishmaniose. Adaptado de (WHO, 2018) e (Farrar, *et al.*, 2014).

Durante o dia, as espécies de *Phlebotomus* descansam em locais frescos, escuros e abrigados, como casca de árvores antigas, construções arruinadas, abrigos de animais e lixo doméstico, cantos de casas, rachas e fendas nas paredes, tocas de roedores, fendas nas rochas e colinas de cupins. (Farrar, *et al.*, 2014). O mosquito fêmea deposita os seus ovos nos locais onde descansa, e onde as larvas encontram a matéria orgânica, calor e humidade para se desenvolver. (WHO, 2018) Ao anoitecer, eles tornam-se ativos e podem voar pequenas distâncias. Ambos os sexos se alimentam de açúcares vegetais (Farrar, *et al.*, 2014), mas as fêmeas precisam de uma refeição de sangue para pôr ovos e desenvolverem-se. (WHO, 2018; Farrar, *et al.*, 2014) É na refeição de sangue que se infetam com *Leishmania*. (WHO, 2018)

O vetor pode transmitir o parasita a um hospedeiro mamífero até 7 a 10 dias após uma refeição infetada. O desenvolvimento das larvas ocorre num período de 30 a 60 dias em micro-habitats húmidos e ricos em matéria orgânica. Apesar de em algumas espécies se conhecer a localização exata dos locais de reprodução, para muitas outras permanece desconhecida, e isto é um grande obstáculo para o seu controlo. (Farrar, *et al.*, 2014)

4.2.1.1. Fatores de risco

Existe um conjunto de fatores que facilitam o crescimento e/ou disseminação do vetor e por conseguinte a doença. (WHO, 2018)

- ✓ Condições Socioeconómicas

A pobreza aumenta o risco da doença. As más condições habitacionais e sanitárias, falta ou má gestão de resíduos, esgoto a céu aberto aumentam os locais de criação e descanso do vetor, bem como o contacto com os seres humanos. (WHO, 2018)

✓ Desnutrição

O risco de progressão da infeção para Kala-Azar pode aumentar em indivíduos ou doentes com dietas pobre em proteínas, ferro, vitamina A e zinco. (WHO, 2018)

✓ Mobilidade da população

Fatores como a migração e o movimento de pessoas não imunes em áreas com ciclos de transmissão existentes, são geralmente associados a fatores desencadeadores de epidemias de leishmaniose tanto cutânea como visceral. Outros fatores não menos importante são a exposição ocupacional, bem como o desmatamento generalizado. (WHO, 2018)

✓ Mudanças do meio ambiente

A incidência de leishmaniose pode ser afetada por mudanças na urbanização e a incursão humana em áreas florestais. (WHO, 2018)

✓ Clima

Mudanças da temperatura, precipitação e humidade podem ter fortes efeitos nos vetores, hospedeiros e reservatórios, alterando a distribuição e influenciando sua sobrevivência e tamanho populacional. (WHO, 2018)

4.2.1.2. *Leishmania spp*

O parasita do género *Leishmania* caracteriza-se por ser um protozoário flagelado pertencente à família *Trypanosomatidae* da ordem *Kinetoplastida*. Trata-se de organismo unicelular com um cinetoplasto típico contendo ADN. (Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013) No hospedeiro, o inseto assume a forma promastigota e a forma amastigota nas células macrofágicas dos hospedeiros vertebrados. A forma amastigota caracteriza-se por um corpo oval com cerca de 2 a 6 µm de tamanho, contendo um núcleo e um cinetoplasto, com replicação intracelular (nos macrófagos) no hospedeiro mamífero (Figura 18). Quando no intestino do vetor, o parasita diferencia-se numa forma, delgada, flagelada e com cerca de 15-30 µm por 2-3 µm a forma promastigota. (Farrar, *et al.*, 2014)

Desde a descrição original do parasita, foram identificadas pelo menos 20 espécies patogénicas para o homem. Embora estas espécies sejam indistinguíveis morfologicamente, elas podem ser diferenciadas por análise isoenzimática ou métodos moleculares. (Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013)

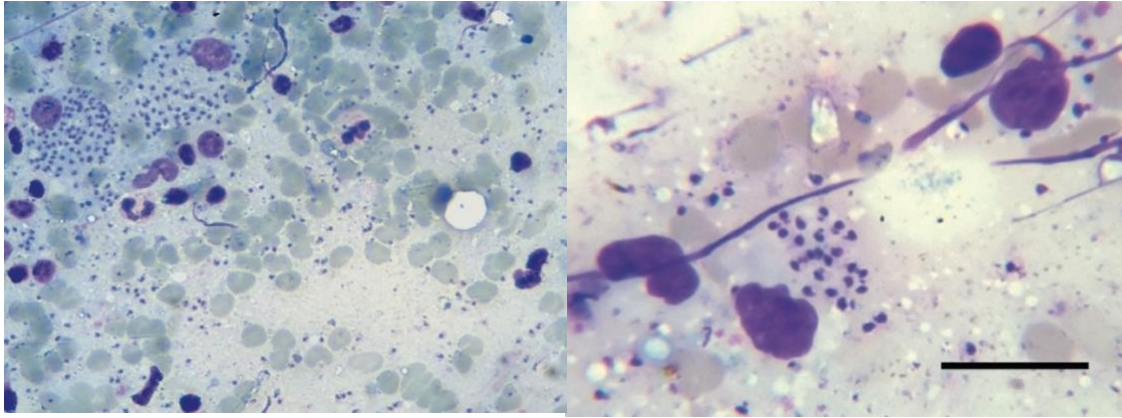


Figura 18-Aspirado de baço de um doente etíope com LV mostrando amastigotas em macrófagos no espaço intercelular. Reproduzido de (Farrar, *et al.*, 2014).

4.2.1.3. Ciclo de Vida

Durante as refeições, o flebótomo fêmea infetado, pica um mamífero, fazendo com que a forma promastigota (estadio infeccioso) metacíclica seja regurgitada do intestino do flebótomo e depositada diretamente na ferida com alguma saliva do vetor. (Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013) Já na pele, as formas promastigotas escapam à lise por ativação do complemento devido a componentes da membrana superficial principalmente o lipofosfoglicano e glicoproteína 63 (gp63), mas podem ser fagocitados por macrófagos e outros tipos de células fagocíticas mononucleares. O pH baixo e a temperatura corporal dos mamíferos induzem a diferenciação das formas promastigotas em formas amastigotas que possuem a capacidade de sobreviver ao ambiente extremo hostil de macrófagos intracelulares. Estas formas multiplicam-se por divisão simples até que o macrófago eventualmente se desintegra e os parasitas são libertados e infetam outras células fagocitárias dos tecidos, (Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013) tornando o hospedeiro mamífero infeccioso para o mosquito, desde que os parasitas persistam no sangue circulante ou nos macrófagos da derme. (Farrar, *et al.*, 2014)

Quando um outro flebotómo fêmea pica o mesmo mamífero (Figura 19), esses macrófagos infetados podem ser ingeridos com a refeição de sangue, permitindo assim aos parasitas passarem da forma amastigota à forma promastigota no flebótomo multiplicando-se no seu intestino médio (subgénero *Leishmania*) ou no intestino grosso e intestino médio (subgénero *Viannia*). Os parasitas migram então para a parte anterior do intestino do flebótomo, onde se transformam em promastigotas metacíclicos, prontos para a inoculação na sua próxima vítima. (Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013)

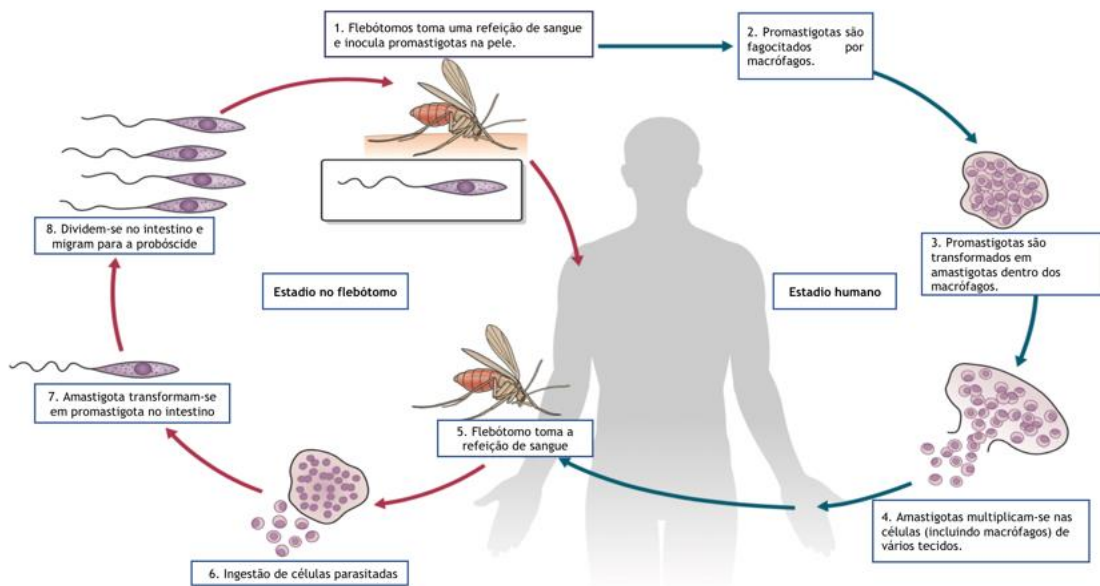


Figura 19- Ciclo de vida de *Leishmania*. Adaptado de (Farrar, et al., 2014).

4.3. Fisiopatologia

A presença de formas amastigotas nos macrófagos constitui o marco da infecção por *Leishmania*. Estas crescem e replicam-se dentro dos fagolisossomas, estando protegidas das enzimas líticas pelo seu denso revestimento superficial. No entanto, os macrófagos podem ser estimulados a eliminar os parasitas. Estudos em modelos de camundongos revelaram que a produção de interleucina IL-12 por células apresentadoras de antígenos (APCs) e interferão IFN- γ por células T é necessária para o controlo dos parasitas e desenvolvimento de resistência adquirida. (Farrar, et al., 2014)

A resposta imune na LV humana, não é polarizada numa dicotomia Th1 e Th2 estrita. Há aumento da produção de múltiplas citocinas e quimiocinas, principalmente pró-inflamatórias, como indicado pelos níveis plasmáticos elevados de interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15), IFN- γ e fator de necrose tumoral, TNF- α , com níveis elevados de IFN- γ nos tecidos afetados, como baço e medula óssea. Por outro lado, há altos níveis de citocinas supressoras regulatórias, como a IL-10, que exercem principalmente efeitos supressores sobre a função imune. Com base em estudos clínicos e experimentais, acredita-se que a IL-10 desencadeia muitos dos defeitos imunológicos na LV. Os altos níveis de anticorpos anti-*Leishmania* são úteis como marcadores de diagnóstico, infelizmente ainda não está claro o papel imunológico desses anticorpos. O declínio progressivo do estado imunológico de doentes com LV pode ser devido à evolução de altos títulos de anticorpos e à formação do complexo imune, podendo levar a uma maior produção de IL-10 também pelos macrófagos e outras células levando ao desfecho fatal em casos não tratados. Os aspetos histológicos são específicos de órgão, podem ser resumidos como hiperplasia reticuloendotelial, com proliferação acentuada de macrófagos e plasmócitos e parasitismo intenso de órgãos hematopoiéticos. (Farrar, et al.,

2014) Nos doentes com LC o padrão de citocinas revela uma resposta mista das células Th1 e Th2. A doença leve, está associada a produção de citocinas tipo Th1, enquanto que a atividade predominante de Th2 está associada à forma não cicatrizante, o IFN- γ desempenha um papel no processo de cura, enquanto a IL-4 está associada à persistência das lesões. As respostas imunes celulares na lesão cutânea são de importância primordial no desfecho da doença e variam dependendo do patógeno causador. Linfócitos T CD4+ e CD8+, macrófagos e linfócitos B constituem a maioria das células infiltrantes no local da lesão. A IL-10 inibe o efeito de ativação de macrófagos e do IFN- γ e contribui para a progressão da doença. O papel das células T reguladoras na leishmaniose humana ainda não está claro. No entanto, a frequência dessas células parece aumentar com a duração da lesão. Os padrões histológicos das duas formas especiais não cicatrizantes de LC mostram granulomas difusos contendo grandes números de macrófagos cheios de formas amastigotas e quase nenhum linfócito (Farrar, *et al.*, 2014)

A patogênese exata da leishmaniose mucocutânea ainda não é clara, embora se acredite que fatores genéticos do hospedeiro desempenhem um papel importante. A lesão inicial da LMC desenvolve-se de maneira semelhante à do LC. A imunopatogênese envolve respostas imunes específicas de linfócitos T hiperativos com uma linfoproliferação exuberante, produção de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ e TNF- α , bem como diminuição da capacidade de IL-10 e fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) em modular esta resposta (produzida pela Th1), responsável pela destruição tecidual. Biópsias de lesões mostram intensa reação inflamatória, dominada por linfócitos e macrófagos com poucos ou nenhum parasita, estando associada a vasculite aguda e necrose coagulativa das paredes dos pequenos vasos sanguíneos. (Farrar, *et al.*, 2014)

4.4. Formas Clínicas

A infecção humana é causada por várias espécies de *Leishmania*, (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013) que são disseminados e/ou transmitidos por cerca de 30 espécies do gênero *Phlebotomus* (CDC, 2013). Espécies diferentes de *Leishmania* causam as três principais síndromes clínicas (Tabela 9): *L. infantum* ou *L. donovani* causam a LV, a *L. major*, a *L. tropica* e outras espécies causam a LC, já a *Leishmania braziliensis* (*L. braziliensis*) e *Leishmania panamensis* (*L. panamensis*) são os principais causadores da LMC (Farrar, *et al.*, 2014)

As manifestações clínicas da doença dependem de vários fatores quer do lado do hospedeiro quer do lado do parasita. (Farrar, *et al.*, 2014; Oliveira, Nascimento, Barral, Soto, & Barral-Netto, 2009) Os sintomas variam desde lesões cutâneas autolimitadas, passando pela forma mucocutânea grave até a LV considerada fatal. (Oliveira, Nascimento, Barral, Soto, & Barral-Netto, 2009) É importante referir que a doença não se resolve espontaneamente, e a infecção sistêmica resultante pode levar à morte se não for tratada. (Oliveira, Nascimento, Barral,

Soto, & Barral-Netto, 2009) Assim, refere-se leishmaniose quando o doente apresenta evidências clínicas (sinais e sintomas típicos) da doença, devido a infecção por *Leishmania* e não ao simples fato de estar infetado com o parasita. (WHO, 2018) As manifestações clínicas de leishmaniose variam de um estado assintomático a um clinicamente evidente que vai desde lesões ou manifestações localizadas na pele ou disseminar-se para as membranas mucosas orais e respiratórias superiores ou por todo sistema retículo-endotelial dependendo da forma clínica, ou seja, da espécie do parasita em causa. (Pace, 2014)

Tabela 10- Espécie de *Leishmania* vs Formas clínicas

Formas clínicas			
	LV	LC	LMC
<i>Leishmania spp</i>	<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i> , <i>L. chagasi</i> e <i>L. tropica</i>	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> <i>L. aethiopica</i> , <i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i>

4.4.1. Leishmaniose visceral

L.V, também chamada de Kala-Azar, é a mais severa das três síndromes (Farrar, *et al.*, 2014), englobando uma ampla gama de sinais clínicos. Uma condição grave que resulta da disseminação do parasita nos fagócitos, principalmente macrófagos (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017), e é considerada fatal se não tratada. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; Farrar, *et al.*, 2014) No entanto, também pode permanecer assintomática ou subclínica em muitos casos, e noutros seguir um curso agudo ou crónico. (Oliveira, Nascimento, Barral, Soto, & Barral-Netto, 2009) É possível observar períodos de incubação longos, em pessoas infetadas com curso assintomático, pois abrigam parasitas intracelulares dormentes que desenvolvem a doença clínica muitos anos após a infecção reativados por terapia imunossupressora ou co-infecções com o VIH. (Farrar, *et al.*, 2014)

É uma patologia do sistema fagocítico mononuclear, afetando principalmente o baço, o fígado, os nódulos linfáticos e a medula óssea, (Kirstein, *et al.*, 2018; Farrar, *et al.*, 2014) mas podem estar envolvidos outros órgãos como intestino, pulmão, pele. (Farrar, *et al.*, 2014) A patologia tem uma evolução lenta e progressiva e é caracterizada por sinais e sintomas de infecção sistémica crónica como febre prolongada, fadiga, fraqueza, perda de apetite e peso que progridem por um período de semanas a meses evoluindo para caquexia, com anemia, leucopenia, trombocitopenia e hipergamaglobulinemia policlonal. ((WHO, 2018; Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013) Existe presença de sinais de invasão parasitária (disseminação dos parasitas induzindo a acumulação de células fagocíticas mononucleares nos órgãos invadidos levando a hiperplasia secundária das células reticuloendoteliais) explicando assim os sinais clínicos

como esplenomegália não dolorosa (Figura 20), hepatomegália, palidez e nódulos linfáticos aumentados. (Pace, 2014; Farrar, *et al.*, 2014)



Figura 20- Esplenomegalia palpável em doente etíope com LV. Reproduzido de (Farrar, *et al.*, 2014).

A esplenomegália é considerado um sinal cardinal, ou seja, quase sempre presente e firme, suave, móvel e indolor, cresce de forma constante ao longo do tempo e pode, eventualmente, estender-se até o hipocôndrio direito. A hepatomegália é indolor e menos frequente e desenvolve-se mais tardiamente. Nesta forma clínica a anemia é geralmente grave e conseqüentemente pode desencadear insuficiência cardíaca congestiva com os seus sinais clínicos (taquicardia, hepatomegália e edema nos membros inferiores). Outro sintoma frequentemente relatado é a diarreia, geralmente causada por ulcerações da mucosa digestiva e infeções de origem amebiana ou bacteriana. (Farrar, *et al.*, 2014)

O pulmão é um órgão que frequentemente está afetado ou envolvido devido a infeções secundárias como pneumonia bacteriana e tuberculose. Também é possível observar episódios de sangramento, (epistaxes e raramente gengivorragia, púrpura, petéquias e menorragia). O quadro clínico de algumas patologias bacterianas sobrepostas ou concomitantes como pneumonia, diarreia, otite média, tuberculose podem confundir e dificultar o diagnóstico. À medida que a patologia progride, os doentes perdem gradualmente peso e a esplenomegália pode tornar-se maciça, causando distensão abdominal e dor, às vezes aumentada pela hepatomegalia. A ascite é considerada como um sinal tardio de mau prognóstico, por vezes associado a edema e derrame pleural. (Farrar, *et al.*, 2014) A LV sintomática não tratada evolui para a forma grave, afetando múltiplos órgãos, produzindo diátese hemorrágica secundária a plaquetopenia, infeções e a morte é geralmente causada por infeções superpostas ou secundárias em pouco menos de 3 anos. (Pace, 2014) LV é fatal em mais de 90% dos casos, mas a intervenção médica oportuna pode aumentar as taxas de sobrevivência em 80%. (Kirstein, *et al.*, 2018) Em doentes imunossuprimidos e em casos avançados, todos os órgãos do corpo podem estar comprometidos. (Farrar, *et al.*, 2014)

Duas formas clínicas consideradas especiais na LV podem ser observadas: Infecções Assintomáticas e Subclínicas e a PKDL. (Farrar, *et al.*, 2014)

4.4.2. Leishmaniose Dérmica Pós-Kala-Azar

A PKDL manifesta-se como uma complicação tardia da LV, em áreas onde *L. donovani* é endêmica (WHO, 2018; Farrar, *et al.*, 2014; Singh, Sharma, & Mishra, 2011), ou seja, na Ásia (Índia, Nepal e Bangladesh) e na África Oriental (Etiópia, Quênia), e Sudão. (Farrar, *et al.*, 2014) A doença é causada principalmente por *L. donovani* na Índia e no Sudão, com alguns casos relatados como sendo causados por *L. infantum*, *L. chagasi* ou *L. tropica*. (Singh, Sharma, & Mishra, 2011)

Geralmente, aparece entre 6 meses a 1 ou mais anos após a cura aparente da Kala-Azar, (WHO, 2018; Farrar, *et al.*, 2014) mas pode ocorrer mais cedo. (WHO, 2018) Por vezes, PKDL pode desenvolver-se simultaneamente ou em doentes sem histórico de LV. (Farrar, *et al.*, 2014; Singh, Sharma, & Mishra, 2011) A patologia é caracterizada por uma erupção cutânea macular, maculopapular e nodular hipopigmentada, geralmente na face, sem ou com muito poucas lesões no tórax e parte superior dos braços e tronco (Figura 21). (WHO, 2018; Farrar, *et al.*, 2014; Singh, Sharma, & Mishra, 2011) Sendo a erupção cutânea eritematosa é um sinal precoce de PKDL (Singh, Sharma, & Mishra, 2011).



Figura 21-Doente com leishmaniose dérmica pós-Kala-Azar. (esquerda) Máculas hipopigmentadas no abdômen. (direita) erupção nodular no rosto. Reproduzido de (Farrar, *et al.*, 2014).

A face é quase sempre afetada com as lesões nas áreas central e periorifical, e depois dissemina-se para o resto do corpo, incluindo membranas mucosas, como a língua, a mucosa oral, o palato mole e raramente a genitália. A doença é frequentemente confundida com a lepra devido ao rosto rosado do doente. O grau mais avançado da doença é definido como uma erupção que cobre a maior parte do corpo, incluindo mãos e pés, podem ocorrer crostas, ulceração, descamação, e alastramento para a mucosa do lábio e do palato. Acredita-se que as formas nodulares de PKDL desempenhem um papel como reservatório inter-epidêmico no ciclo de transmissão antroponótico. (Farrar, *et al.*, 2014) Embora a patologia exata não seja

totalmente conhecida, há evidências, que a patogênese é sustentada por uma componente imunológica (Singh, Sharma, & Mishra, 2011)

4.4.3. Leishmaniose cutânea

É a principal forma clínica da leishmaniose, condição benigna, desfigurante, causada pela multiplicação de parasitas do gênero *Leishmania* nos fagócitos da pele e que tem tendência à uma resolução espontânea. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017) Não existe um único agente causador da LC, variando consoante a região geográfica. A LC tem como seu principal agente etiológico *L. major* presente no norte da África, no Médio Oriente, na Ásia Central e em algumas áreas do sudeste da Ásia (Paquistão, Índia). Já a *L. tropica* tem uma distribuição mais restrita na bacia do nordeste do Mediterrâneo, no Médio Oriente, na Ásia Central e em partes do sudeste da Ásia (Paquistão, Índia), enquanto que *L. aethiopica* só é encontrada na Etiópia, no Quênia e na Uganda e causa LC, bem como uma forma disseminada severa, chamada LC difusa. (Farrar, *et al.*, 2014) No Novo Mundo *L. braziliensis* é o principal agente causador de LC na América do Sul, seguido por *L. guyanensis* (região amazônica), *L. panamensis* (Panamá e Colômbia), *L. peruviana* e *L. mexicana* (México e Belize). (Farrar, *et al.*, 2014) A aparência e a extensão das lesões cutâneas na infecção por *Leishmania* varia dependendo das espécies, bem como dos fatores genéticos do hospedeiro e do estado imunológico. (Pace, 2014) A LC é caracterizada pela presença de úlceras cutâneas nas partes expostas do corpo, como face, braços e pernas. (WHO, 2018; Pace, 2014) As lesões começam como uma pápula no local da picada pelo inseto que gradualmente evolui para nódulo, a parte central necrotiza lentamente, e quando a crosta cai, deixa uma úlcera com uma borda endurecida (Figura 22). As lesões são geralmente indolores. (Farrar, *et al.*, 2014; Pace, 2014; CDC, 2013) desenvolvem-se dentro de semanas a meses após a picada do flebótomo. (CDC, 2013) As lesões de LC, são caracterizadas por um infiltrado epidérmico e dérmico que consiste em histiócitos (macrófagos inativos) contendo formas amastigotas, linfócitos e plasmócitos. (Farrar, *et al.*, 2014) Quando as úlceras cicatrizam, deixam máculas permanentes, que muitas vezes causam sérios preconceitos sociais. (WHO, 2018) Esta forma clínica da doença não está geralmente associada a sinais ou sintomas sistêmicos, mas pode ocorrer disseminação linfagítica. (Farrar, *et al.*, 2014) Seja qual for o tipo clínico de lesão, a evolução é crônica e leva, na maioria das vezes, à cura espontânea. Muitas vezes, o processo de cicatrização deixa cicatrizes desfigurantes, rosadas ou esbranquiçadas na pele pálida e hiperpigmentadas na pele escura. (Farrar, *et al.*, 2014) A LC tal como a LV tem também a chamada forma especial que são subtipos ou subformas da LC.



Figura 22- Leishmaniose Cutânea: (A) Úlcera grande causada por *L. tropica* em Cabul, Afeganistão. (B) Úlcera com hiperqueratose em doente da Etiópia. (C) Doente peruano com lesão indolor após a permanência na Amazônia, úlcera típica com bordas elevadas e endurecidas. (D) Doente peruano com lesão destrutiva do pavilhão auricular. Reproduzido de (Farrar, et al., 2014).

- **Leishmaniose cutânea difusa**

A Leishmaniose cutânea difusa (LCD) é uma forma da LC particularmente severa, que consiste numa manifestação rara causada por *L. aethiopica* no velho mundo, e por *L. amazonensis* e ocasionalmente *L. mexicana* no novo mundo. É caracterizada por múltiplos nódulos ou placas não ulceradas (Figura 23), sem envolvimento ou comprometimento das mucosas ou vísceras, lentamente progressivos, envolvendo ou afetando quase toda a superfície da pele. Essas lesões são muito ricas da forma amastigota do parasita. A Lepra lepromatosa é o principal diagnóstico diferencial. (Farrar, et al., 2014)



Figura 23-leishmaniose cutânea difusa causada por *L. aethiopica*. (esquerda); Doente da Etiópia; com múltiplas lesões no joelho (direita). Reproduzido de (Farrar, et al., 2014).

Durante o progresso desta forma clínica, é observado um agravamento lento com constante recaídas sucessivas, interrompidas com fases de remissão. Esta forma nunca cura espontaneamente e é resistente à terapia por drogas clássicas anti-*Leishmania*. Os doentes têm um teste cutâneo de leishmanina negativo, mas altos títulos de anticorpos específicos para *Leishmania* no soro. (Farrar, *et al.*, 2014)

- **Leishmaniose Recidivante**

A leishmaniose recidivante é uma forma crónica de leishmaniose cutânea, causada por *L. tropica* no Velho Mundo e fortuitamente por *L. braziliensis* no Novo Mundo. A lesão geralmente está localizada no rosto. (Farrar, *et al.*, 2014) As novas lesões papulares e nodulares aparecem 1 a 2 anos após a cura da lesão aguda (primária). A lesão característica consiste numa parte central curada, rodeada por uma parte periférica em expansão constante e ativa (Figura 24). A apresentação clínica é semelhante ao do lúpus vulgar. Geralmente a lesão contém um pequeno número de parasitas e corresponde a uma resposta imunológica exagerada mediada por células. (Farrar, *et al.*, 2014)



Figura 24-Doente com leishmaniose recidivante causada por *L. tropica* em Cabul, Afeganistão. A parte central e cicatrizante da lesão é circundada por uma zona periférica ativa. Reproduzido de (Farrar, *et al.*, 2014).

4.4.4. Leishmaniose mucocutânea

Muitos autores defendem que a leishmaniose só tem duas formas ou síndromes clínicas (LV e a LC). Para alguns, leishmaniose mucocutânea não é considerada como uma entidade clínica propriamente dita do grupo de patologias da leishmaniose, mas sim uma complicação da LC. A leishmaniose mucocutânea também chamada de 'espundia', é causada por *L. braziliensis* e outras espécies do Novo Mundo. (Farrar, *et al.*, 2014) Esta forma é tida como uma complicação rara da infeção cutânea que ocorre em menos de 5% dos casos, e é restrita a

algumas regiões da América do Sul. (Farrar, *et al.*, 2014) (CDC, 2013) É uma doença gravemente mutilante, deixando cicatrizes altamente desfigurantes e pode levar a complicações fatais. (Farrar, *et al.*, 2014) Por causa das sequelas pode levar a que o doente se sinta rejeitado pela comunidade. (WHO, 2018) Inicialmente, acreditava-se que apenas *L. braziliensis* causava esta síndrome. O conceito atual é que no Novo Mundo a maioria das espécies do parasita pode causar, dependendo da resposta imune do hospedeiro e da estirpe parasitária entre outros fatores. No Velho Mundo, *L. donovani* e outras espécies podem causar lesões nas mucosas, especialmente em idosos ou imunossuprimidos. (Farrar, *et al.*, 2014)

Nesta forma clínica, os parasitas podem disseminar-se a partir da pele e causar lesões que levam à destruição parcial ou total das membranas mucosas das cavidades do nariz (localização frequente), boca, garganta e tecidos adjacentes. (CDC, 2013) (WHO, 2018). A LMC evolui em dois estádios: uma lesão cutânea primária seguida, após um tempo variável de latência, por lesões das mucosas, seja por disseminação metastática ou local. O doente sofre primeiro de congestão e edema da pirâmide nasal que causa desconforto à noite, seguindo-se a epistaxe (Figura 25). A lesão nasal evolui para uma úlcera que leva à perfuração do septo nasal, que é geralmente considerada patognomónica para a LMC em regiões endêmicas. Posteriormente a mucosa oral é afetada, envolvendo as mucosas do palato e dos lábios, enquanto a língua permanece intacta. As lesões palatais são granulomatosas e extensas, e atingem o véu onde produzem a clássica "cruz de Escomel". Nos estádios posteriores pode ocorrer uma perfuração palatina. As lesões labiais são inflamadas e ulceradas, às vezes estendendo-se para a parte externa, com frequente destruição tecidual. (Farrar, *et al.*, 2014)



Figura 25- Doente com LMC do Peru. (A) Lesão inicial envolvendo principalmente a mucosa nasal. (B, C) Posteriormente, também afeta a mucosa oral, palato e lábios. Reproduzido de (Farrar, *et al.*, 2014).

A extensão da laringe é inicialmente infiltrativa e manifesta-se como disfonia e tosse metálica. Se a lesão se tornar granulosa, pode causar obstrução do trato respiratório, com possíveis consequências fatais devido ao desconforto respiratório agudo. A disfagia e a desnutrição subsequente também são consequências graves para o doente. No estádio avançado, a necrose tecidual generalizada resulta em mutilações desfigurantes. O nariz e os

lábios podem desaparecer totalmente e nesse ponto a cavidade nasal e oral conectam-se num único orifício. As consequências sociopsicológicas para o doente são dramáticas e muitas vezes levam ao suicídio. A morte também pode ocorrer por causa de superinfecção pulmonar ou obstrução respiratória aguda. Lesões são indolores e isso ajuda a fazer o diagnóstico diferencial que inclui paracoccidiomicose e cancro. (Farrar, *et al.*, 2014)

4.4.5. Co-infecção de *Leishmania* e VIH

As pessoas co-infetadas com *Leishmania* e VIH têm elevada possibilidade de desenvolver a doença clínica completa com altas taxas de recaída e mortalidade. (WHO, 2018) As manifestações atípicas são mais frequentes em doentes com baixa contagem de CD4+, e incluem doença cutânea, mucosa, digestiva ou pulmonar. (Farrar, *et al.*, 2014) Na doença visceral, os doentes infetados pelo VIH têm uma menor frequência de esplenomegália do que os indivíduos VIH-negativos e uma maior frequência e grau de leucopenia, linfocitopenia e trombocitopenia. (Farrar, *et al.*, 2014) O tratamento anti-retroviral reduz o desenvolvimento da doença, abranda as recaídas e aumenta a sobrevivência dos doentes co-infetados. Altas taxas de coinfeção por *Leishmania* e VIH são relatadas no Brasil, na Etiópia e no estado de Bihar, na Índia. (WHO, 2018)

4.5. Diagnóstico

Vários métodos laboratoriais podem ser utilizados para o diagnóstico de leishmaniose (detetar o parasita, bem como para identificar as espécies) (Tabela 10). Alguns dos métodos estão disponíveis apenas em laboratórios de referência. (CDC, 2013) Os principais métodos usados para o diagnóstico da leishmaniose são:

- ✓ Detecção do parasita em esfregaços corados por microscopia
- ✓ Cultura do parasita
- ✓ Teste moleculares
- ✓ Detecção de anticorpos séricos

4.5.1. Microscopia em esfregaços corados

Devido à sua alta especificidade, o padrão de referência (Tabela 11) no diagnóstico da leishmaniose na LV continua a ser o exame microscópico, (Farrar, *et al.*, 2014) pela visualização da forma amastigota do parasita, nos aspirados de nódulos linfáticos, medula óssea, baço ou fígado. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013)

Na LMC o diagnóstico é feito a partir de amostras de lesões mucocutâneas, na PKDL e LC através de amostras de lesões de pele. (CDC, 2013) As formas amastigotas são visualizadas como corpos esféricos ou ovoides medindo 2-5 µm, com um núcleo grande, um cinetoplasto densamente corado e uma membrana plasmática. Os parasitas são encontrados dentro de

macrófagos intactos ou extracelularmente, se a célula hospedeira tiver sido rompida durante a execução do esfregaço. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; WHO, 2010) A especificidade do teste utilizando uma biópsia direta é alta, mas a sensibilidade varia, sendo maior para a utilização de aspirado do baço (93-99%) do que do aspirado de medula óssea (53-86%) ou mesmo dos nódulos linfáticos (53-65%). (Farrar, *et al.*, 2014; WHO, 2010) Com material aspirado é em seguida realizado o esfregaço numa lâmina corado por uma coloração de Giemsa, Wright, May Grunwald-Giemsa ou hematoxilina-eosina, observa-lo ao microscópio utilizando a objetiva imersão em óleo 100x. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; Farrar, *et al.*, 2014) A aspiração da medula óssea é preferível à aspiração esplénica devido ao risco de hemorragia esplénica ou perfuração intestinal. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017) Apesar de ser invasiva, a aspiração da medula óssea do esterno ou da crista ilíaca e aspiração do baço são as técnicas mais utilizadas. A aspiração de nódulos linfáticos é segura e simples, mas só é relevante em regiões onde a linfadenopatia é um sinal frequente em doentes com LV, como no Sudão. Nos casos de LC e LMC, com lesões ulceradas a obtenção das amostras é realizada por raspagem na parte inferior e nas bordas por meio de um bisturi com uma lâmina curva. As amostras devem ser suficientemente abundantes para cobrir pelo menos metade da lâmina. Para a redução do desconforto do procedimento para o doente é recomendável o uso de anestésia local. Nas lesões localizadas nas extremidades, genitais e estruturas cartilaginosas, geralmente é contraindicada o uso de anestésia local que contenha 1-2% de adrenalina ou epinefrina. A amostra obtida por qualquer um destes métodos pode ser utilizada para exame microscópico, cultura e técnicas de diagnóstico molecular. (Farrar, *et al.*, 2014)

4.5.2. Cultura do parasita

A sensibilidade das técnicas de deteção de parasitas pode ser aumentada por cultura. A cultura permite a identificação de espécies de parasitas e antibiograma. (Farrar, *et al.*, 2014) Gotas de buffy coat do sangue periférico, da medula óssea ou do material de aspirado esplénico são inoculadas em frascos contendo meio de cultura apropriada (Novy-McNeal-Nicolle ou meio de agar-sangue). É importante destacar que os meios de cultura para *Leishmania* devem ser preparados no laboratório, pois não estão comercialmente disponíveis. Uma vez inoculadas devem ser observados semanalmente por microscopia até quatro semanas após a inoculação para a deteção da presença de formas promastigotas. A sensibilidade da cultura é de cerca de 60 a 85%, mas depende da carga parasitária na amostra. O valor do diagnóstico pode ser limitado devido ao tempo necessário para que os parasitas cresçam quando são escassos. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; WHO, 2010)

4.5.3. Testes moleculares

A deteção do ADN do parasita por PCR em amostras clínicas, como sangue periférico, aspirados teciduais, urina, saliva e até zangaratoas é substancialmente mais sensível que a

microscopia ou cultura dependendo da quantidade de parasitas presentes. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; Farrar, *et al.*, 2014) O método molecular possibilita a detecção de ácidos nucleicos parasitários, melhorando a sensibilidade do diagnóstico e permitindo a identificação das espécies do parasita. Este método é particularmente útil em regiões onde várias espécies de *Leishmania* apresentam vários resultados clínicos e respostas ao tratamento. Tanto a cultura como o diagnóstico molecular requerem uma infraestrutura laboratorial e pessoal técnico qualificado, limitando seu uso aos laboratórios de referência. (Farrar, *et al.*, 2014; WHO, 2010) Atualmente a técnica de PCR está sendo usada cada vez mais para o diagnóstico e identificação do parasita e é provavelmente o teste mais sensível e específico para a infecção por *Leishmania*, pois a sua capacidade de determinar a espécie é uma vantagem importante sobre outras técnicas. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; Farrar, *et al.*, 2014) Técnicas de PCR quantitativas de ADN do parasita (qPCR) no sangue periférico podem ser úteis para medir a carga parasitária inicial e para monitorizar a resposta ao tratamento. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017) No entanto, em áreas endêmicas, a positividade da PCR, isoladamente, não pode ser considerada. Num estudo, em 81 indivíduos saudáveis de Marselha, em França, 58% foram considerados positivos para infecção por *L. infantum* por PCR em tempo real. Os resultados da PCR devem ser sempre interpretados em conjunto com os dados clínicos e biológicos. (Farrar, *et al.*, 2014)

4.5.4. Detecção de anticorpos séricos

Anticorpos anti-*Leishmania* específicos são detetáveis em quase todos os indivíduos imunocompetentes com LV clínica, embora possam ser indetetáveis ou estar presentes em títulos muito baixos em pessoas com LV e VIH ou outras condições imunossupressoras severas. O teste imunocromatográfico é um teste de diagnóstico rápido TDRs usando o antigénio rK39. É de fácil execução e baixo custo e pode ser usado para o diagnóstico precoce da LV nos níveis periférico e central. A sensibilidade do antigénio rK39 varia dependendo da área geográfica, mas é considerada elevada. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017; WHO, 2010) Em laboratórios bem equipados, os testes sorológicos quantitativos, baseados no teste de imunofluorescência (IF) ou no ensaio imunoenzimático (ELISA), são considerados os testes de escolha, com alta sensibilidade e especificidade em doentes imunocompetentes. A titulação de anticorpos é útil tanto para o diagnóstico inicial (altos títulos de anticorpos podem não requerer confirmação parasitológica), e para o seguimento do doente, porque o tratamento bem-sucedido é seguido por um declínio constante de títulos de anticorpos por um longo período. (Gradoni, López-Vélez, & Mokni, 2017) O diagnóstico sorológico é de uso limitado na leishmaniose cutânea devido à sua baixa sensibilidade e especificidade variável. (WHO, 2010) O teste cutâneo de leishmanina (LST) avalia a resposta mediada por células (fagócitos) contra o parasita. Geralmente é positivo e podendo permanecer por toda a vida (Farrar, *et al.*, 2014), sendo considerado útil em estudos epidemiológicos, mas de pouco valor no diagnóstico

da leishmaniose cutânea. (WHO, 2010) Nem os testes sorológicos nem o LST distinguem entre infecções recentes de antigas. (Farrar, *et al.*, 2014) (WHO, 2010)

Tabela 11- Resumo dos métodos de diagnósticos da leishmaniose

	LV	LC	LMC
Microscopia em esfregaços corados	+++	+++	+++
Cultura	+++	+++	+++
Teste Molecular (PCR)	+++	+++	+++
Deteção de anticorpos séricos	+++	---	---

Legenda: +++= importante no diagnóstico ---= valor limitado

4.6. Terapêutica

A leishmaniose é uma doença tratável e curável, que requer um sistema imunocompetente, porque os medicamentos não eliminam o parasita do organismo, existindo risco de recaída se ocorrer imunossupressão. O tratamento da leishmaniose depende de vários fatores, como: a forma clínica da doença, patologias concomitantes, espécies do parasita e localização geográfica (Tabela 12,13 e 14). (WHO, 2018; Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013) Até recentemente, os antimoniais eram a base do tratamento de leishmaniose. No entanto, a resistência ao fármaco surgiu, particularmente na LV na Índia. Após intensa pesquisa clínica nos últimos anos, regimes terapêuticos alternativos estão agora disponíveis para LV: desde monoterapia (miltefosina, paromomicina, anfotericina B lipossomal) a esquemas combinados. (Farrar, *et al.*, 2014)

A atual recomendação da OMS sobre uso de antimonial para o tratamento sistêmico na LV, LC e na LMC (em áreas sem resistência) é administrar uma dose correspondente a 20 mg/kg/dia de SbV durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) seja por infusão lenta (mais de 5-10 min) ou por injeção lenta com uma agulha fina. (Farrar, *et al.*, 2014)

4.6.1. Fármacos anti-*Leishmania* mais importantes

- ✓ Anfotericina B Desoxicolato

A anfotericina B ou desoxicolato de anfotericina B é um antibiótico poliênico com atividade antifúngica e anti-*Leishmania*. É formulado como uma suspensão coloidal, que é administrada como uma infusão intravenosa lenta (6-8 h) em uma dose de 0,5-1 mg/kg em 15-20 infusões diárias ou em dias alternados. Tem apresentado taxas de cura muito elevadas em LV (em

torno de 97%). Podem ocorrer reações adversas graves como miocardite, hipocaliemia grave, disfunção renal e, por conseguinte, levando a morte. (Farrar, et al., 2014)

✓ Anfotericina B lipossomal

A incorporação de anfotericina B em vesículas fosfolipídicas (formulado lipídico) e/ou ésteres de colesterol facilita a captação do fármaco pelos macrófagos. Este sistema de entrega de drogas direcionada conduz a um melhor índice terapêutico. A administração é feita por infusão intravenosa durante 2 horas. É frequente verificar em alguns doentes reações leves à infusão (febre, calafrios) e dor nas costas. (Farrar, et al., 2014)

✓ Miltefosina

A miltefosina inicialmente descrita e registada para o tratamento de metástases de carcinomas mamários (abandonados devido à toxicidade gastrointestinal grave), foi posteriormente desenvolvida como o primeiro agente anti-*Leishmania* oral eficaz e registado para o tratamento da LV em adultos e crianças na Índia, Nepal e Bangladesh. Num estudo de fase IV com 1132 doentes obteve-se uma taxa de cura de 82% por intenção de tratar e 95% per protocolo, com apenas três mortes. Num outro estudo realizado no Irão foi avaliada a eficácia miltefosina oral em LC e LMC. Embora tenha induzido a cura numa pequena coorte (sem grupo controlo), a sua eficácia foi baixa em lesões por *L. major*. Enquanto que em LC por *L. braziliensis* verificou-se que a eficácia da miltefosina varia de país para país O tempo de tratamento recomendado é de 28 dias, com dose diária 50 mg para doentes adultos com peso <25 kg, e 100 mg/dia para aqueles que pesam maior de 25 kg. Para crianças menores de 12 anos a dose é de 2,5 mg/kg. A administração do fármaco é aconselhável após as refeições e em doses divididas.

Os efeitos adversos podem ser classificados em frequentes (vómito leve a moderado e diarreia) e graves e raros (hepatotoxicidade e insuficiência renal). Na gravidez é contraindicada por ser teratogénica. (Farrar, et al., 2014)

✓ Paromomicina

A paromomicina (antes designada como aminosidina) é um antibiótico de amplo espectro pertencente à classe dos aminoglicosídeos. Depois da descoberta de sua atividade anti-*Leishmania* (em vários estudos de fase II na Índia e na África em 1960), os fabricantes pararam de investir no seu desenvolvimento clínico. Em 2006, na Índia, um estudo de fase III obteve o primeiro registo do fármaco para o tratamento da LV numa dose de 11 mg/kg IM básica por 21 dias. (Farrar, et al., 2014) Atualmente faz parte da lista de medicamentos essenciais da OMS para Índia, Nepal e Bangladesh. A paromomicina é o composto anti-

Leishmania mais barato. Não há risco de nefrotoxicidade ou ototoxicidade significativa, mas pode ocorrer uma certa elevação (6%) das enzimas hepáticas.

Em África, a eficácia da paromomicina para o tratamento da LV foi insatisfatória, não deve ser usado como monoterapia. Foram desenvolvidas várias formulações tópicas do fármaco para o tratamento da LC com resultados variáveis. (Farrar, et al., 2014)

✓ Pentamidina

Uma diamidina aromática, anteriormente usada como tratamento de segunda linha de LV resistente ao antimonial, na Índia. Atualmente, está disponível apenas como o sal isetonato de pentamidina para uso humano. É usado sob estrita precaução no tratamento da LC por *L. guyanensis* e *L. panamensis* por curto tempo (quatro doses de 4 mg/kg IM ou injeções IV lentas em dias alternados) na bacia do norte da Amazônia. Entre os seus efeitos colaterais mais graves, estão a diabetes mellitus dependente de insulina, hipoglicemia e choque inexplicável.

4.6.2. Outros Fármacos

Fármacos anti-fúngicos como cetoconazol, itraconazol e fluconazol por apresentarem bons resultados no processo de cicatrização e/ou cura das lesões cutâneas têm sido usados no tratamento da LC com respostas variadas. (Farrar, et al., 2014)

4.6.3. Terapia Combinada para LV

Diversos estudos ou ensaios clínicos de esquemas de terapia dupla demonstraram taxas de cura acima de 97% (alta eficácia) quando comparados a monoterapia. (Farrar, et al., 2014) É defendida a terapia combinada no tratamento da LV pelas seguintes razões:

- ✓ Atraso no surgimento a resistência de fármacos (quando usados medicamentos com diferentes modos de ação e mecanismos de resistência);
- ✓ Redução na duração e no custo do tratamento;
- ✓ Melhoria da eficácia do tratamento principalmente em casos complicados (como a co-infecção com o VIH).

4.6.4. Linhas terapêuticas para o tratamento da leishmaniose.

De realçar que o que o tratamento da leishmaniose é complexo, envolvendo ou dependendo da região geográfica, espécie do parasita, a forma clínica da doença, fatores do hospedeiro entre outros e que as decisões de tratamento devem ser individualizadas.

Tabela 12-Linha terapêutica da Leishmaniose Visceral Adaptado de (WHO, 2010).

Fármaco	Dose/Via de administração	Duração
Antimoniais pentavalentes	injeção diária de 20 mg/kg de peso corporal (dose máxima 850 mg de Sb5+) , IV ou IM	28 a 30 dias.
Miltefosina	2,5 mg/kg por dia para crianças de 2 a 11 anos e para pessoas com 12 anos ou mais na dose de 50 mg/dia para aqueles com peso <25 kg, 100 mg/dia por 25-50 kg de peso corporal e 150 mg/dia para > 50 kg de peso corporal	28 dias
desoxicolato de anfotericina B	administrado por infusão intravenosa de dextrose a 5% por 4 horas na dose de 0,75 a 1,0 mg/kg/dia até dose total de 15- 20 mg/kg.	diariamente ou em dias alternados
Formulações lipídicas da anfotericina B	Doentes imunocompetentes: dose é de 3 mg /kg/dia, por infusão intravenosa, nos dias 1 a 5, 14 e 21 (dose total de 21 mg/kg) Doentes imunossuprimidos: dose é de 4 mg/kg diariamente nos dias 1 a 5, 10, 17, 24, 31 e 38 (dose total de 40 mg/kg). (CDC, 2017)	
Paromomicina (aminosidina)	dose de 15 mg/kg de sulfato de paromomicina (11 mg de base) ou dose aumentada de 20 mg / kg (15 mg de base) por dia durante	21 dias
Terapia combinada		
Estibogluconato de sódio a 20 mg/kg de Sb5+ mais paromomicina dose de 15 mg/kg (11 mg de base).		17 dias
Combinações de Anfotericina B lipossomal		
Anfotericina B lipossomal (5 mg/kg, infusão única) + miltefosina (dosagem como acima referida); ou		7 dias
Anfotericina B lipossômica (5 mg/kg, infusão única) + paromomicina (11 mg/kg de base); e co-administração de 10 dias de miltefosina mais 10 dias de paromomicina (dose como referido acima).		

Tabela 13- Linha terapêutica da leishmaniose cutânea. Adaptado de (WHO, 2010).

Fármacos de ação sistêmica (parenteral)		
Fármaco	Dose/Administração	Duração
Antimonial pentavalente (SbV) ³	dose diária de 20 mg/kg de SbV, administrada por via intravenosa ou intramuscular	20 dias (em alguns casos 10 dias podem ser suficientes)
Pentamidina	Dose de 3-4 mg/kg em dias alternados, para um total de três ou quatro doses.	
Fármacos de ação sistêmica (oral)		
Miltefosina	dose de 2 mg/kg/dia	28 dias
Cetoconazol	regime adulto: 600 mg/dia	28 dias
Fluconazol	regime adulto: 200 mg/dia	6 semanas
Sulfato de paromomicina		
Leishmaniose cutânea (recidivans, difusa)		
Antimoniais pentavalentes	dose padrão inicial, ou combinação de antimoniais com alopurinol oral na dose de 20mg/kg	30 dias
Leishmaniose cutânea difusa		
Combinação de antimoniais pentavalentes e paromomicina parenteral		60 dias
Pentamidina	dose de 3-4 mg/kg semanal	até 4 meses
Terapia local		
Ungentos de paromomicina	Uma formulação de 15% mais pomada de cloreto de metilbenzetônio 12% duas vezes por dia	20 dias
Termoterapia	Uma ou duas aplicações de calor localizado (50 °C por 30 segundos)	
Antimoniais pentavalentes intralesionais	Dose de 0,5 a 5ml injetada diariamente, em dias alternados ou infiltrações semanais até a cura da lesão na base e nas margens da lesão para produzir o branqueamento completo.	(de uma a oito infiltrações).
Crioterapia com nitrogênio líquido (-195 °C)	Aplicada uma ou duas vezes à lesão semanalmente.	até 6 semanas.

³ *Para alguns doentes, o ajuste da dose diária ou a duração da terapia podem ser indicados. (WHO, 2010; CDC, 2017)

Tabela 14-leishmaniose mucocutânea. Adaptado de (WHO, 2010).

Fármacos	Dose/Via de administração	Duração
Antimoniais pentavalentes	O regime atual é de 20 mg/kg por dia IM ou IV	30 dias
Anfotericina B desoxicolato	Regime de 20-45 doses de 0,7-1,0 mg/kg foi 80-90% eficaz (C), mas requer infusão intravenosa e monitorização rigorosa da função renal.	
Anfotericina B lipossomal	Dose de 2 a 3 mg/kg	20 dias
Miltefosina	Na Bolívia, a taxa de cura da leishmaniose mucocutânea (<i>L. braziliensis</i>) sob miltefosina (2,5-3,3 mg/kg por dia).	4 semanas
Pentamidina	Apesar de existirem dados limitados sobre o uso de pentamidina, mas pode ser considerado como um tratamento alternativo.	
A combinação de pentoxifilina oral e antimonial pentavalente		30 dias

4.7. Prevenção e controlo

Segundo o Centers For Disease Control and Prevention (CDC) não há vacinas ou medicamentos para prevenir a infeção. (CDC, 2013) A OMS recomenda e reforça que para se obter o controlo e prevenção da leishmaniose é necessária uma combinação de estratégias de intervenção, pois a transmissão ocorre em um sistema biológico complexo que envolve o hospedeiro humano, o parasita, o flebótomo e, um hospedeiro animal. (WHO, 2018) As estratégias de prevenção e controlo da leishmaniose enfrentam a ecologia muito complexa e diversa da transmissão da doença. Muitos animais diferentes podem atuar como hospedeiros reservatórios e uma multiplicidade de vetores de flebótomos tem padrões de comportamento distintos. (Farrar, *et al.*, 2014) Como atualmente não há vacina para uso humano, as formas de proteção a infeção incluem evitar a intrusão em focos zoonóticos naturais e proteger-se contra picadas de *Phlebotomus* com repelentes e outros dispositivos. (Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013) As estratégias de controlo podem ter como alvo o vetor, o reservatório animal em caso de zoonose e/ou o grupo de pessoas infetadas por deteção e tratamento de casos ativos. (Farrar, *et al.*, 2014) De entre as medidas de controlo efetivo podemos considerar as seguintes:

- ✓ Diagnóstico precoce e o tratamento oportuno

A OMS orienta o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno como medidas eficazes para a redução de casos da doença e a prevenção de deficiências e mortes. (WHO, 2018)

- ✓ Controlo do vetor

O controlo do vetor flebótomo reduz ou interrompe o ciclo de transmissão da doença, usando inseticida, redes tratadas com inseticida, gestão ambiental e proteção pessoal. (WHO, 2018) (CDC, 2013):

- ✓ Controlo de hospedeiros e reservatórios de animais

Controlo é complexo e deve ser adaptado à situação local. Para os que viajam às zonas endémicas recomenda-se a proteção de picadas de flebótomo: (CDC, 2013):

- Evitar atividades ao ar livre, especialmente ao anoitecer e amanhecer, quando os *Phlebotomus* geralmente são mais ativos.
- Proteger as extensões do corpo mais expostas. Na medida em que seja tolerável o clima, use camisas de mangas compridas, calças compridas e meias.
- Ficar em áreas protegidas ou com ar condicionado.
- Usar um mosquiteiro que tenha sido ensopado ou pulverizado com um inseticida contendo piretróide. O mesmo tratamento pode ser aplicado a telas, cortinas, lençóis e roupas. (Farrar, *et al.*, 2014; CDC, 2013)

4.7.1. Deteção e vigilância

Um sistema de vigilância robusto é um componente essencial dos programas de controlo e eliminação de doenças. Duas formas de vigilância podem ser definidas: deteção passiva e ativa de casos. (WHO, 2018) A deteção passiva de casos é uma deteção desencadeada por doentes que procuram assistência médica para sua doença nas unidades de saúde estáticas. Deteção ou pesquisa ativa de casos é aquela que a equipa de saúde vai ao encontro da comunidade e, sistematicamente, estuda a população para encontrar casos positivos da doença. Ajuda a reduzir a transmissão da doença, encurtando o período infeccioso dos doentes. O médico que acompanha o caso deve notificá-lo ao sistema de vigilância epidemiológica apropriado. O diagnóstico precoce melhora os resultados do tratamento dos doentes. (WHO, 2018)

4.8. Contexto Angolano da Leishmaniose

Segundo dados da OMS de 2016, Angola faz parte de um grupo de países com historial de no passado ter relatos de casos positivos de leishmaniose cutânea e visceral. (WHO, 2017) Há aproximadamente 24 anos o país não reporta casos positivos da doença, o único relato de infeção por *L. Infantum* foi na década de 1994 num doente Angolano de 26 anos de idade, sem histórico de viagens fora do país. (Jimenez, Puente, Gutierrez-Solar, Martinez, & Alvar, 1994) Apesar do país não reportar casos há décadas, ainda assim achamos conveniente aborda-lo neste projeto, uma vez que não podemos eliminar a hipótese de ter casos não

diagnosticados e conseqüentemente não relatados, devido a fraca política de saúde pública e ausência de programas de rastreio da doença.

Capítulo 5

5. Filariose

A filariose é uma doença parasitária causadas por nemátodos (vermes cilíndricos), da família *Filaridae* transmitidos por vetores (insetos ou crustáceos) (Delmont, *et al.*, 2016; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014), que se alimentam de sangue. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Diferentes espécies de filárias adultas parasitam ou se alojam nos vasos linfáticos, vasos sanguíneos, pele, tecidos conjuntivos ou cavidades serosas do homem causando diferentes patologias (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011), como: Filariose linfática, Oncocercose, Loíase, Mansonelose e a Drancunculíase.

De entre as patologias causadas por microfilárias a filariose linfática e a oncocercose são as infecções mais importantes em termos de impacto na saúde pública, causando incapacidade, prejudicando a qualidade de vida e retardando o crescimento económico em comunidades e países endémicos. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) A mansonelose é geralmente considerada por alguns autores como sendo de baixa patogenicidade. (Delmont, *et al.*, 2016) Enquanto que, outros autores consideram a Drancunculíase (verme da Guiné da superfamília *Dracunculodea*) como não sendo uma verdadeira filária, pois todas as verdadeiras filárias que infetam humanos (superfamília *Filarioidea*; família *Onchocercidae*) são transmitidas por vetores dípteros. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.1. Filariose linfática

A filariose linfática, também conhecida como elefantíase, é uma infecção tropical negligenciada, (WHO, 2018) causada por três espécies da família *Filariodidea*, nemátodos estritamente relacionados *Wuchereria bancrofti* (*W.bancrofti*), *Brugia malayi* (*B. malayi*) e *Brugia timori* (*B. timori*). (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; (Babu & Nutman, 2014) A infecção por *W. bancrofti* comumente conhecida como filariose bancroftiana (geograficamente muito mais difundida que a infecção por *Brugia spp*), (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) é responsável por 90% dos casos de filariose linfática, (WHO, 2018; Babu & Nutman, 2014) enquanto que, a filariose por *brugia spp* se refere à infecção pelas outras duas espécies (*B. malayi* e *B. timori*). (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Estes vermes quando adultos se alojam no sistema ou vasos linfáticos aferentes (CDC, 2013), enquanto que, a forma larval (microfilária), circula no sangue periférico. (Babu & Nutman, 2014)

É considerada como uma das principais causas de incapacidade permanente no mundo em desenvolvimento. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) (CDC, 2013). (Babu & Nutman, 2014)

5.1.1. Epidemiologia

A filariose linfática continua a ser problema global de saúde. Só em 2002, segundo estimava da OMS, aproximadamente 120 milhões de pessoas de 72-73 países nas regiões do trópico e sub-trópico da Ásia, África, Pacífico Ocidental e partes do Caribe e da América do Sul estavam infectadas com a doença (Delmont, *et al.*, 2016; Babu & Nutman, 2014; CDC, 2013) e mais de 1,25 bilhões de pessoas estavam em risco. (Babu & Nutman, 2014) Mais de 40 milhões sofrem de consequências patológicas (elefantíase desfigurante), sendo particularmente prevalente em áreas com climas quentes e húmidos. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Ainda segundo dados da OMS, atualmente 856 milhões de pessoas de 52 países vivem em áreas endêmicas que requerem quimioterapia preventiva para interromper a disseminação da doença. (WHO, 2018) No início do século XX a doença foi considerada eliminada na América do Norte e na Austrália devido às melhorias no saneamento e na habitação. Recentemente através de intensas campanhas de controlo juntamente com a melhoria das condições socioeconómicas seguiu-se o Japão, a Coreia e a China a juntaram-se a este leque de países livre da infeção (Figura 26). No ano de 1997, segundo estudos demonstraram que cerca de 128 milhões de indivíduos estavam infectados com a doença (115 milhões com *W. Bancrofti* e 13 milhões com *Brugia spp*), com maior predomínio na Índia (48 milhões) e África Subsaariana (51 milhões).

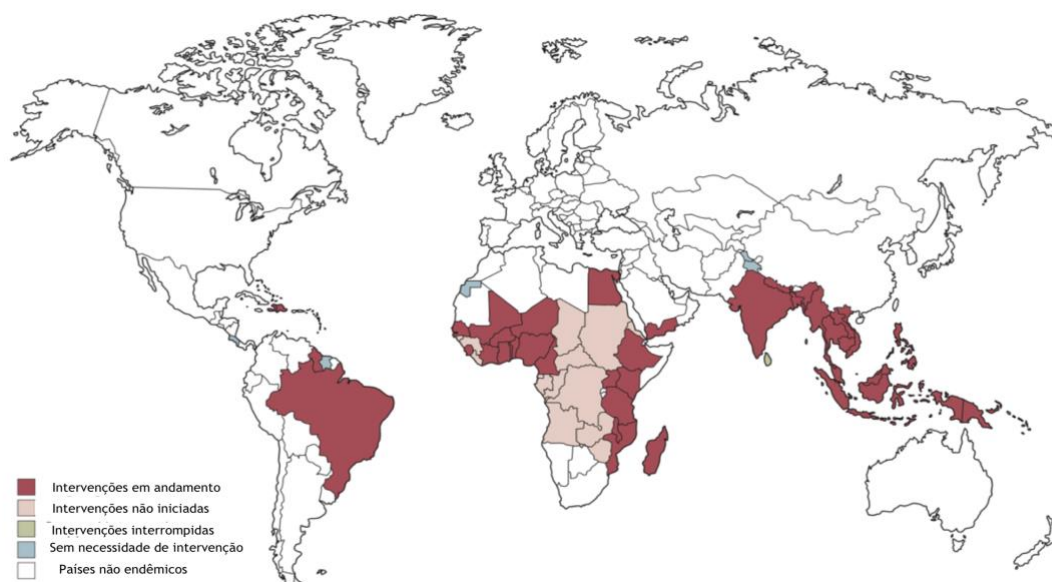


Figura 26- Distribuição geográfica da filariose linfática humana e estado atual dos programas nacionais de eliminação da filariose (2000-2009). Adaptado de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).

Na atualidade, apenas quatro países são conhecidos por serem endêmicos na América: Brasil, Haiti, Guiana e República Dominicana. (CDC, 2013) Enquanto que, na região Asiática a doença continua a ser um grande problema de saúde pública nos países do sul e sudeste. No entanto, as taxas de prevalência em muitas dessas áreas estão a diminuir, devido à rápida expansão das atividades do Programa Global para Eliminar a Filariose Linfática (GPELF). (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.1.2. Transmissão

O parasita é transmitido ao homem através da picada de mosquito ((WHO, 2018; Delmont, *et al.*, 2016; Babu & Nutman, 2014; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; CDC, 2013), no entanto apesar de serem menos frequente ou pouco relatadas, são possíveis outras formas de transmissão.

➤ Transfusão

As microfilárias das três espécies do parasita alojam-se nos vasos linfáticos podendo ser transmitidas por transfusão sanguínea. Apesar de, após serem transfundidas não se desenvolverem, elas podem circular no sangue do receptor por algumas semanas até morrerem.

➤ Transmissão congénita

Apesar de ser incomum e não ter significado clínico, já foram relatados casos de transmissão congénita de microfilárias. A transmissão da doença na comunidade está circunscrita a regiões com clima quente (a alta temperatura favorece o desenvolvimento do parasita nos vetores), (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) bem como também é influenciada pelo número de pessoas infetadas, ou seja densidade de microfilárias no sangue, pela densidade de vetores (mosquito) e a frequência de contato humano-vetor. (WHO, 2018) As pessoas que vivem por longo tempo em áreas onde a doença é endémica (zonas tropicais ou subtropicais), pois têm uma maior frequência (exposição excessiva ou por um longo período de tempo) de contato com o vetor. (CDC, 2013)

5.1.3. Vetor

Foi reconhecido que uma ampla variedade de mosquitos (*Anophele spp.*, *Culex spp.*, *Aedes spp.* e *Mansonia spp.*) pode transmitir o parasita, variando a transmissão e o domínio do vetor de acordo com a região geográfica e a espécie do parasita. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; CDC, 2013) Em África por exemplo o vetor predominante pertence ao género *Anopheles*, na América ao género *Culex*, enquanto que, no Pacífico e na Ásia os géneros *Aedes* e *Mansonia*. (CDC, 2013)

O principal vetor de *W. bancrofti* em áreas urbanas e periurbanas do sul e sudeste da Ásia, leste da África e na América (com maior predomínio) é a espécie *Culex quinquefasciatus*. (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Este mosquito tende a alimentar-se de sangue humano em ambientes fechados à noite. A sua reprodução é favorecida com a introdução de latrinas e o aumento da poluição da água doce. Enquanto que nas ilhas do Pacífico Sul *Aedes spp* é a classe vetorial responsável pela transmissão. (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Estes reproduzem-se em pequenas concentrações de água temporárias, como buracos de árvores, recipientes vazios, cascas de coco e buracos de caranguejo, e picam ao ar livre. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Nas zonas rurais da Ásia e África o principal vetor pela a transmissão do parasita é *Anopheles spp*. (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) sendo que o *A. funestus* e o *A. gambiae* são as espécies mais importantes em África. Estas tendem a picar dentro de casa à noite, e reproduzem-se em águas abertas e limpas. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Em áreas densas de floresta pantanosa, a transmissão da forma subperiódica noturna de *B. malayi* é feita pelo mosquito do género *Mansonia*, enquanto que a transmissão *B. malayi* noturna periódica é feita por *Mansonia spp* e *Anopheles spp*. Já para *B. timori*, que também tem periodicidade noturna *Anopheles barbirostris* (*A. barbirostris*) é o único vetor de mosquito conhecido. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

- **Periodicidade microfilarial**

A periodicidade está diretamente relacionada aos hábitos alimentares das várias espécies de refere-se à hora do dia em que as microfilárias apresentam as taxas mais elevadas no sangue. (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) A periodicidade é denominada noturna ou diurna, em função da maior densidade microfilarica no sangue periférico nas 24 horas. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) A maioria das espécies de vetores para filariose linfática alimenta-se à noite, com exceção de *Aedes polynesiensis* (vetor de *W. bancrofti*). (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) Na maioria das áreas, a periodicidade é noturna. No entanto existem espécies de *W. bancrofti* e *B. malayi*, com subperiodicidade diurna e noturna cujas microfilárias estão continuamente com contagens altas no sangue periférico, durante o dia ou a noite, respetivamente. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.1.4.Ciclo de vida

Não existe um reservatório animal natural conhecido para filariose linfática. (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) O ciclo de vida do parasita na filariose linfática humana é complexo, envolvendo 3 elementos (vetor, o parasita e o hospedeiro humano). A ausência de um destes elementos impede o funcionamento do ciclo. A infeção começa durante uma picada do mosquito com a deposição de larva infetantes na pele. Em seguida, as larvas, entram pelo local da picada e atingem os vasos linfáticos e migram em direção aos nódulos linfáticos, (Babu & Nutman, 2014) passando por um processo de muda e desenvolvimento

durante um longo período de tempo (meses) até se tornarem larvas L4 e depois vermes adultos. (Babu & Nutman, 2014; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Após o acasalamento, (Figura 27) a fêmea adulta liberta milhões de larvas filhas imaturas “microfilárias” que surgem na corrente sanguínea (Babu & Nutman, 2014) após um período mínimo de 8 meses para *W. bancrofti* e 3 meses para *B. malayi*, (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) podendo ser ingeridas por um mosquito numa próxima refeição de sangue. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; Babu & Nutman, 2014) Uma vez no estômago do mosquito transformam-se em larvas de primeiro estadio (L1) que penetram na parede do estômago do mosquito e migram para seus músculos torácicos, e aí passam por um processo de duas mudas para se tornarem na forma infecciosa, larva infetante ou larva de terceiro estadio (L3), onde migram para as partes bucais do mosquito. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

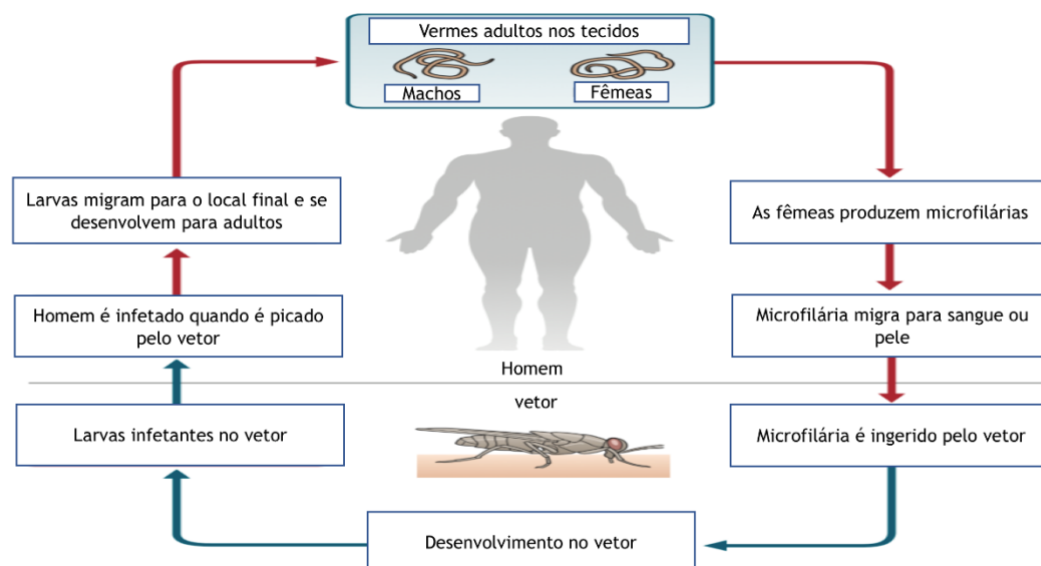


Figura 27- Ciclo de vida geral das filárias. Adaptado de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).

Os vermes adultos podem viver e produzir microfilárias durante mais de 20 anos, mas a sua expectativa média de vida é muito menor (aproximadamente 1 ano). (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.1.5. Fisiopatologia

Existem duas vias que podem desencadear a patologia clinicamente evidente.

- ✓ Dilatação dos vasos linfáticos (linfangiectasia);
- ✓ Morte de vermes adultos.

A linfangiectasia é considerada como a lesão-chave para o surgimento da doença clinicamente evidente. Independentemente do status de microfilarémia e de terem ou não filariose clinicamente evidente, a linfangiectasia está presente em praticamente todos os indivíduos infectados com vermes adultos. As microfilárias induzem a proliferação de células endoteliais e a dilatação linfática (resulta de proteínas do hospedeiro tais como fatores de crescimento endotelial vascular, angiopoietina e metaloproteínase da matriz) por mecanismos que não envolvem obstrução linfática. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Estudos recentes mostram que produtos oriundos dos vermes podem ter algum papel importante, uma vez que os antígenos dos vermes induzem a proliferação de células endoteliais linfáticas em culturas, bem como também os produtos pró-inflamatórios libertados pela bactéria endossimbiótica *Wolbachia* (abundante nos vermes adultos de *W. bancrofti* e *B. malayi*). (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) A linfangiectasia predispõe o hospedeiro a infecções microbianas que se podem manifestar como dermatolinfangioadenite aguda (DLAA). Ataques repetidos de DLAA podem levar ao linfedema crônico. Acredita-se que infecções bacterianas e fúngicas secundárias recorrentes, facilitadas por lesões de entrada na pele, sejam cofatores importantes no desenvolvimento do linfedema filarial aguda (LFA) e elefantíase. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Morte de vermes adultos

A morte parasitária natural ou após o tratamento pode desencadear uma gama de reações inflamatórias agudas em vasos e nódulos linfáticos regionais, chamados de linfangite filarial aguda. Os episódios de LFA são tipicamente menos graves que o DLAA e raramente levam ao linfedema de longo prazo. Ataques de LFA em vasos linfáticos intraescrotal podem causar hidroceles agudas com comprometimento temporário do fluxo linfático da túnica vaginal. A imunidade protetora na doença é pouco conhecida (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.1.6. Manifestações clínicas

A filariose linfática é uma doença crônica caracterizada por uma grande variedade de manifestações clínicas tardias, onde geralmente o doente se infeta na infância provocando danos ocultos ao sistema linfático. (WHO, 2018) Posteriormente, aparecem as lesões dolorosas e profundamente desfigurantes (linfedema, elefantíase e edema escrotal), (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; Babu & Nutman, 2014; CDC, 2013) Alguns estudos de ultrassonografia e linfocintilografia mostraram que muitos indivíduos assintomáticos (com ou sem microfilarémia) têm patologia subclínica, como linfangiectasia (dilatação dos vasos linfáticos) e a filariose clinicamente evidente (aguda e crônica) pode ocorrer em pessoas com ou sem evidência de infecção ativa. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Infecção Assintomática

Grande parte do período de desenvolvimento da infecção passa despercebido. (WHO, 2018) Apesar desta fase ser considerada silenciosa, há evidências de danos ao sistema linfático e o rim causado pelo parasita. A maioria das pessoas infetadas que se encontram neste estadiio desconhecem que têm filariose linfática, até que sejam testadas. Este período de infecção assintomática geralmente ocorre na infância (WHO, 2018; CDC, 2013)

➤ Infecção Aguda

Os parasitas ou vermes adultos causam ataques agudos de inflamação local envolvendo pele, e sistema linfático (dano nos vasos linfáticos), e a disfunção linfática, predispondo os membros inferiores, à infecção bacteriana recorrente resultando em DLAA, LFA e linfadenite. (WHO, 2018) Estes ataques acabam por ser resultado da resposta imune do organismo ao parasita e pela infecção bacteriana secundária da pele, devido a baixa imunidade devido a danos linfáticos subjacentes (WHO, 2018) Geralmente os ataques de LFA envolvem os genitais em homens e apresentam-se como funiculite aguda, epididimite e/ou orquite. Estes ataques podem ser unilaterais. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) A LFA, assemelha-se a erisipela ou celulite, e está associada a dor e inchaço local com febre e calafrios. (WHO, 2018) A LFA apresenta-se como um nódulo ou cordão inflamatório circunscrito com linfangite disseminando de forma descendente (centrífuga). Acredita-se que seja causada pela morte de parasitas espontânea ou após o tratamento. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Infecção Crónica

A aparição de quadro clínico caracterizado por linfedema ou elefantíase dos membros e hidrocele são elementos clínicos que fazem suspeitar da forma crónica da filariose linfática (WHO, 2018), geralmente causado por acumulação de fluídos pelo mau funcionamento do sistema linfático, resultando num intumescimento que afeta principalmente as pernas, mas também pode ocorrer nos braços, seios e genitais. A inflamação e a diminuição da função linfática dificultam a eliminação dos germes, propiciando o surgimento de infecções bacterianas na pele e no sistema linfático levando a uma evolução gradual de um linfedema a elefantíase. (CDC, 2013)

• Hidrocele

Em homens, o hidrocele é a manifestação ou sinal clínico crónico mais frequente (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014), e resulta da acumulação de fluído na cavidade da túnica vaginal ao redor dos testículos (Figura 28). (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Habitualmente o início é considerado silencioso (quando não se acompanha de episódios agudos), ou pode ser precedido por um ou mais ataques de funiculite ou orquiepididimite. O

inchaço ao redor do testículo pode desaparecer completamente após os primeiros episódios agudos. Com o passar do tempo, a túnica vaginal vai-se tornando cada vez mais espessa favorecendo o aumento gradual do hidrocele. A maioria dos casos é unilateral, mas o envolvimento bilateral, muitas vezes com tamanhos diferentes nos dois lados, pode ser observado. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

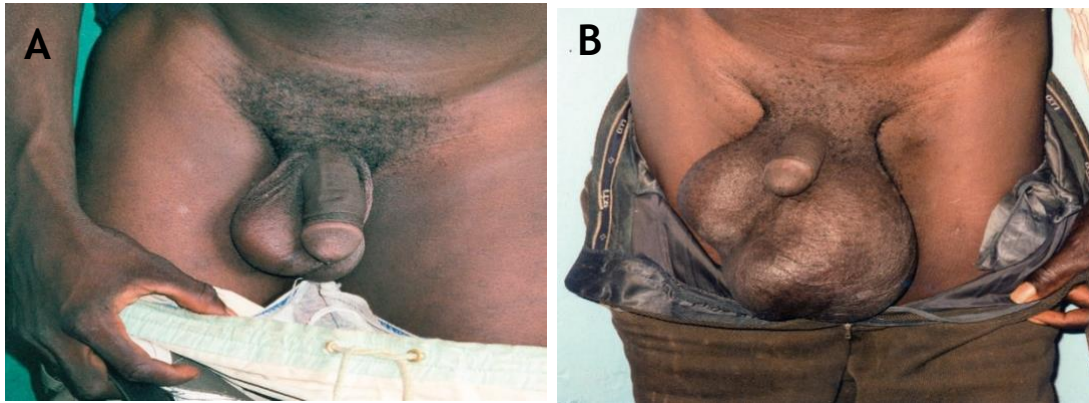


Figura 28- Filariose Linfática: A. Hidrocele inicial (*W. bancrofti*). B. Hidrocele avançado (*W. bancrofti*). Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).

É necessário e importante diferenciar o termo hidrocele por filária de quilocele. Alguns autores afirmam que hidrocele por filária é o que ocorre após a morte de vermes adultos, diferente do quilocele que é devido a acumulação de líquido após a rotura dos vasos linfáticos na cavidade escrotal. (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

- Linfedema e elefantíase.

A forma crónica de linfedema e a sua forma mais avançada (Figura 29), a elefantíase, afetam geralmente a parte inferior do corpo (membros inferiores) e são mais comuns em mulheres. (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Os braços, escroto, pênis, vulva e seios são as zonas do corpo menos afetadas. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

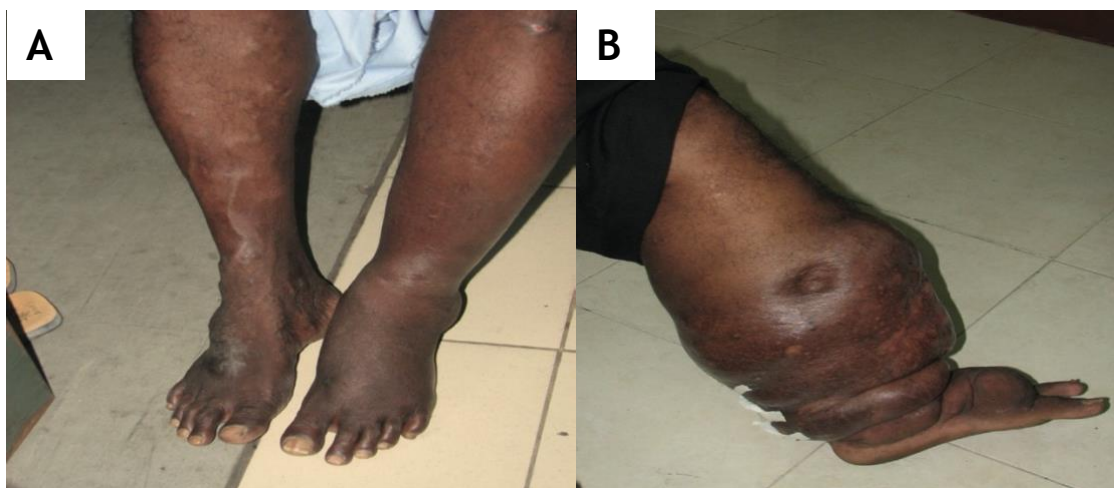


Figura 29-A Estadio inicial do linfedema no pé esquerdo (*W. bancrofti*) B Estadio avançado do linfedema no pé esquerdo (*W. bancrofti*). Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).

O linfedema geralmente começa de um lado, mas muitas vezes torna-se bilateral. Depois de um período de vários de anos, o edema pode tornar-se não-corrosivo, seguido de espessamento e perda de elasticidade da pele. Fatores como a presença de infecções bacterianas e fúngicas secundárias, episódios repetidos de DLAA bem como, escarificação (tratamento tradicional comum presumivelmente para inchaços corporais em muitas áreas endêmicas de filariose), estão associados à rápida ou exacerbada progressão de linfedema à elefantíase (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014). Nos casos graves, as úlceras crônicas podem ter fetidez, bem como escorrer pus. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

- Quilúria

Presença de quilo na urina denominada quilúria é causada pela ruptura de vasos linfáticos abdominais dilatados no sistema urinário. É considerada como uma complicação pouco frequente da infecção por *W. bancrofti*. A urina quilosa tem aspeto leitoso e por vezes com presença sangue. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) O início tende a ser lento ou por vezes inesperado ou brusco, com episódios que duram dias ou semanas. As manifestações são mais evidentes pela manhã ou após uma refeição gordurosa. A quilúria prolongada pode levar à perda de peso, hipoproteinémia, linfopenia e anemia. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

- Eosinofilia Pulmonar Tropical (EPT)

A EPT é uma síndrome clínica causada pela hiperresponsividade imunológica às microfilárias nos pulmões. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Esta síndrome é encontrada habitualmente em doentes que vivem no continente Asiático (CDC, 2013), bem como também

é possível observar-se com menor frequência na maioria das zonas endémicas, sendo mais predominante em homens do que em mulheres. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) O quadro clínico característico destes doentes inclui tosse paroxística, dispneia e chiado que tende a piorar durante a noite. É frequente nos achados laboratoriais encontrar-se eosinofilia (maior de 3000 células/mm³ de sangue) acompanhada por altos níveis séricos de anticorpos antifilarios tipo IgE (imunoglobulina E) e antifúngicos. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; CDC, 2013) Podem estar presentes ou ser observadas em alguns doentes esplenomegalia, linfadenopatia e hepatomegalia e são consideradas como características de manifestações extrapulmonares. Depois um ou mais ciclos de tratamento com dietilcarbamazina (DEC) é frequente verificar uma melhoria na maioria dos doentes. Quando não tratada progride para um estadio crónico com fibrose intersticial e perda permanente da função pulmonar. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Filariose Linfática em Crianças

Durante muito tempo pensou-se que a infeção afetasse somente adultos. Estudos recentes permitiram perceber que a maioria das infeções são adquiridas na infância, no entanto, a maioria das crianças infetadas não apresenta doença clinicamente evidente, pois a infeção inicial é seguida por um longo período de doença subclínica que mais tarde progride para o estadio de doença clinicamente evidente. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.1.7. Diagnóstico

O primeiro passo para se fazer o diagnóstico de filariose linfática, é estabelecer uma história de exposição ao vetor em alguma área endémica, associadas a testes laboratoriais. Esses testes podem incluir:

- ✓ Teste para deteção de microfilária no sangue
- ✓ Teste para deteção de vermes adultos por ultrassonografia
- ✓ Teste para deteção de ADN filarial por PCR
- ✓ Teste para deteção de antigénios filarios circulantes (CFA) por imunocromatografia
- ✓ Teste para deteção de anticorpos antifilarios
- Teste para deteção de microfilária no sangue

A observação microscópica de esfregaços sanguíneos espessos (20-60 µl) obtidos por picada no dedo é o método usado para detetar a presença de microfilárias circulantes (sangue periférico) (WHO, 2018) O tamanho e a morfologia das microfilárias pode ser usado para diferenciar as espécies de filárias (*W. bancrofti* e *Brugia spp*, ou outras). (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

As amostras de sangue para detecção de microfilárias devem ser colhidas quando a carga de microfilárias no sangue periférico é alta (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014), ou seja, o sangue deve ser colhido num horário específico (durante a noite ou o dia) em função a periodicidade das microfilárias. (WHO, 2018; WHO, 2011) A filtração por membranas e o método de concentração de Knott utilizando. Porém, estes métodos são muito trabalhosos (Knott) ou caros (membranas) para uso em rotina na maioria das áreas endêmicas e requerem sangue venoso. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Teste para detecção de vermes adultos por ultrassonografia

Nos últimos anos, a ultrassonografia tem sido frequentemente usada para visualizar e localizar vermes adultos (*W. bancrofti*) nos vasos linfáticos da bolsa escrotal em indivíduos assintomáticos com microfílaemia, (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) aparecem como "vermes dançantes" pois estão continuamente em movimento e geralmente encontram-se agrupados em "ninhos de vermes" nos vasos linfáticos dilatados. Esta técnica é também útil para a avaliação e detecção de "hidroceles subclínicos" que não são identificados por palpação. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Teste para detecção de ADN filarial por PCR

O ADN de microfilária pode ser detetado no sangue humano e em mosquitos através de métodos laboratoriais usando PCR. (WHO, 2018) Esta técnica permite amplificar sequências de ADN filarial que é então detetado por PCR em tempo real ou eletroforese em gel de agarose. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Os testes de PCR são de alta especificidade e sensibilidade, e detetam ADN de parasitas em humanos, bem como nos vetores. (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) As amostras de sangue para detecção de ADN filarial devem ser colhidas ao mesmo tempo que se colhe sangue para detecção por microscopia. A sensibilidade desta técnica é comparável com os melhores métodos de microscopia para detecção de microfilárias em amostras de sangue. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Por requererem infraestrutura laboratorial complexa e de alto custo, a PCR ainda não é utilizada como teste de rotina. (WHO, 2011)

➤ Detecção de antigénios filariais circulantes por imunocromatografia

Testes de detecção de antigénios filariais circulantes (AFC) por imunocromatografia (TIC) detetam a presença de antigénios no sangue. São testes sensíveis e específicos para o diagnóstico da infeção por *W. bancrofti* em amostras de sangue, soro ou plasma humano (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; WHO, 2011; Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) Com este teste, os antigénios do parasita podem ser detetados independentemente da periodicidade das microfilárias. (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) Os níveis de AFC no sangue estão relacionados com o número de microfilárias e vermes adultos no hospedeiro.

(Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Os indivíduos tratados com medicamentos antifilariose apresentam antígenos circulantes no sangue por vários meses ou anos à medida que as formas adultas e microfíliárias vão morrendo e se desintegram, mantendo-se o testes de AFC positivo. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; WHO, 2011)

➤ Detecção de anticorpos antifilariosais

Testes de detecção de anticorpos antifilariosais da subclasse IgG4 para antígenos recombinantes filariosais são mais específicos para filariose do que testes anteriores que detetavam anticorpos IgG contra antígenos parasitários nativos extraídos de vermes. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Atualmente encontra-se disponível um teste designado como *Brugia Rapid point-of-care (BRT)* fabricado pela Reszon Diagnostics e é recomendado para uso durante a TAS (Inquéritos de Avaliação de Transmissão) para detetar anticorpos IgG4 contra *Brugia spp.* em amostras de sangue humano. (WHO, 2018)

5.1.8. Terapêutica

O tratamento da filariose linfática nas comunidades afetadas tem como objetivo principal eliminar microfíliárias do sangue de indivíduos infetados, levando assim à interrupção da transmissão da infecção por mosquitos. (WHO, 2018) Esquemas de tratamento combinado de dose única substituíram o modelo tradicional de monoterapia com DEC durante 12 dias. Atualmente recomenda-se como terapia antifilarial a dose única de albendazol (400 mg) mais DEC (6 mg/kg) ou ivermectina (200 µg/kg) pois reduzem a carga parasitária a níveis muito baixos por pelo menos 1 ano na ausência de reinfeção. Estudos demonstram que a combinação de albendazol + DEC tem melhor atividade microfilaricida do que o albendazol + ivermectina. A DEC por ser contraindicada em doentes com Oncocercose, sendo o esquema albendazol/ivermectina o recomendado para o tratamento da doença em regiões co-endêmicas com Oncocercose. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Tratamento cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos que visam curar ou melhorar o linfedema do doente podem ser classificados em dois tipos principais: procedimentos de drenagem e procedimentos excisionais. Os procedimentos de drenagem são essencialmente concebidos para melhorar os fluxos linfáticos. Enquanto que, os procedimentos de excisão geralmente são de desmembramento em que o grande volume do membro é retirado. (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) Estes procedimentos cirúrgicos frequentemente causam mais danos do que benefícios. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Os pequenos hidroceles podem regredir após tratamento anti-helmíntico, enquanto que, hidroceles maiores requerem cirurgia, e são tratados por procedimentos tradicionais como excisão/eversão. Por vezes, a cirurgia também é necessária para casos de quilúria que não respondem às medidas

conservadoras, incluindo terapia anti-helmíntica e dieta hipogordurosa. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011)

➤ Tratamento termal

Um método novo, para o tratamento do linfedema, criado por chineses considerado ser muito eficaz, embora complicado consiste no uso de um forno de micro-ondas onde se vai alternando o aquecimento e o resfriamento da perna. (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011)

➤ Tratamentos de ervas

Durante séculos, várias ervas foram prescritas pela Ayurveda para o tratamento da elefantíase. Algumas das ervas foram relatadas como tendo atividades antifilárias: *Vitex negundo* L. (raízes), *Butea monosperma* L. (raízes e folhas), *Ricinus communis* L. (folhas), *Aegle marmelos* Corr. (folhas), *Boerhaavia diffusa* L. (planta inteira) (Chandy, Thakur, Singh, & Manigauha, 2011) Medidas higiénicas simples, como a lavagem diária com sabão e água com secagem cuidadosa e tratamento tópico de infeções fúngicas e úlceras, são também consideradas importantes para o tratamento do linfedema, pelo fato de muitos ataques de DLAA serem causados por infeções bacterianas em membros com drenagem linfática comprometida. Assim como outras medidas coadjuvantes como: massagem, exercício, vendagem compressivas e elevação do membro afetado (especialmente à noite). (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

Não é recomendado o tratamento da doença durante os episódios agudos de febre, pois a morte de vermes adultos pode desencadear ataques de LFA, bem como matar vermes adicionais e exacerbar as reações inflamatórias. Entretanto, é aconselhável repetir o tratamento em intervalos de 6 meses para tratar possíveis reinfeções que podem exacerbar os danos linfáticos existentes nos doentes que vivem em zonas com transmissão contínua (endémicas). (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.2. Oncocercose

A Oncocercose também designada por cegueira dos rios é uma doença parasitária resultante da infeção por *O. volvulus* transmitida através de picadas repetidas de moscas negras infetadas do género *Simulium spp* (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) (Delmont, *et al.*, 2016) (WHO, 2018) Os seres humanos são considerados como os únicos hospedeiros naturais. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Esta doença pertence ao grupo de doenças tropicais negligenciadas (DTN), e é designada como cegueira dos rios porque o vetor da infeção (CDC, 2015) reside e reproduz-se ao longo de rios e riachos de fluxo rápido. (WHO, 2018; CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.2.1. Epidemiologia

Segundo dados da OMS no ano de 1995, em todo o mundo, haviam cerca de 17,7 milhões de indivíduos infectados com a doença, com 270.000 casos de cegueira e 500.000 com alguma deficiência visual grave. Os mapeamentos concluídos em 2005 revelaram que em África, 37 milhões de pessoas estão infectadas e 90 milhões estão em risco de serem infectadas. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Atualmente estima-se que 198 milhões de pessoas vivam em áreas onde há potencial para transmissão do parasita, no entanto, esse número pode aumentar à medida que o mapeamento de áreas de baixa transmissão é finalizado (Organization, 2017) e pelo menos 25 milhões de pessoas estejam infectadas em que cerca de 300.000 pessoas são cegas por causa do parasita e outras 800.000 têm algum tipo de deficiência visual. Este dado demonstra um aumento considerável da doença nos últimos anos. (CDC, 2013) A transmissão do parasita ocorre em zonas com clima tropical (a região Africana, a região da América do sul e a região do Mediterrâneo Oriental [Figura 30]) (Organization, 2017) em que quase 99% das pessoas infectadas vivem em 31 países da África Subsaariana. (WHO, 2018; CDC, 2013)

Distribuição oncocercose e estado da quimioterapia preventiva (QP) em países endêmicos, 2016

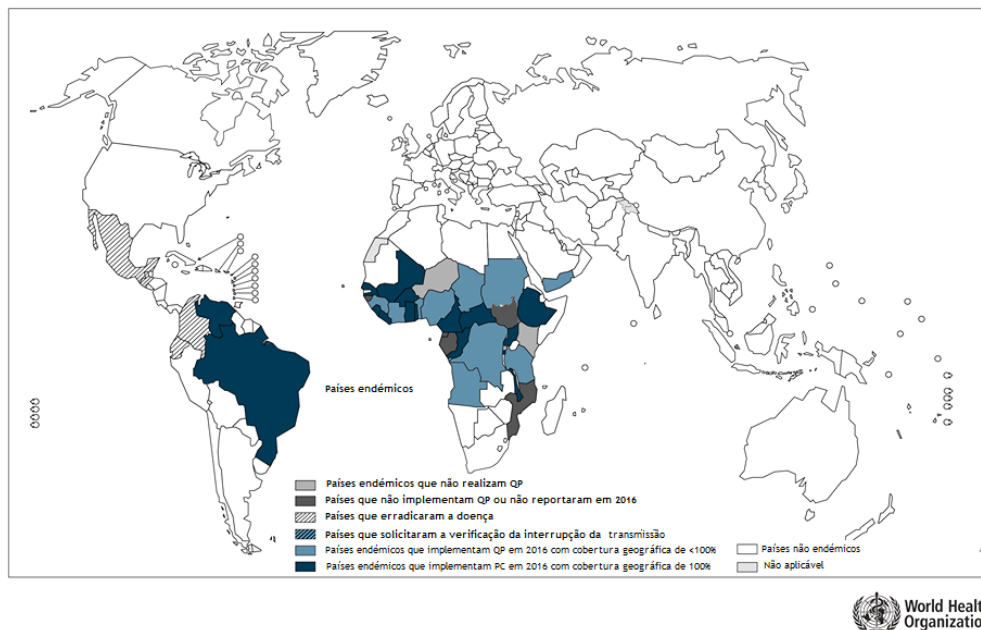


Figura 30 - Distribuição da Oncocercose e Quimioterapia Profilática nos países endêmicos 2016. Adaptado de (WHO, 2017).

Na região Americana, foi interrompida a transmissão da doença em 11 dos 13 focos. (WHO, 2018; CDC, 2013) Atualmente continuam intervenções para limitar a transmissão em algumas áreas específicas na Venezuela e no Brasil. (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; CDC, 2013) Após o sucesso da implementação de atividades de eliminação por décadas,

a Guatemala em 2016 tornou-se o quarto país do mundo depois de em 2013 a Colômbia, 2014 o Equador, e 2015 o México serem declarados livres da patologia. (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; CDC, 2013)

5.2.2. Transmissão

Não existem reservatórios animais significativos para a doença. Para além da transmissão habitual por picada da mosca (Figura 31), foi relatada a transmissão vertical de microfilárias de *O. volvulus*. Porém, essas microfilárias não se transformam ou se desenvolvem noutras formas. (Organization, 2017)



Figura 31- Vetor da Oncocercose. Reproduzido de (CDC, 2015).

5.2.3. Ciclo de Vida

As microfilárias presentes na pele, depois de ingeridas pela mosca negra do género *Simulium*, migram do intestino médio do vetor e pelos hemocelos, passando aos músculos torácicos e aí durante um período de 6 a 12 dias transformam-se em larvas de primeiro estadio (L1) e, posteriormente, em larvas infetantes de terceiro estadio L3 (forma infetante) migrando para a probóscide da mosca negra. Uma próxima refeição do vetor permite a transmissão de larvas infetantes ao homem introduzindo na pele através da ferida da picada, larvas filariais na sua forma infetante.

As larvas migram para os tecidos subcutâneos, sofrem duas mudas e depois desenvolvem-se durante vários meses para se tornarem vermes adultos sexualmente maduros. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; CDC, 2013) Os vermes adultos podem viver nos nódulos subcutâneos até aproximadamente 10-15 anos (Delmont, *et al.*, 2016; CDC, 2013), produzindo larvas embrionárias (microfilárias) que migram para a pele, olhos e outros órgãos. (WHO, 2018) Por dia, a fêmea liberta cerca de 500 a 1500 microfilárias em dois ou três períodos reprodutivos por ano. Estima-se que a vida reprodutiva dos vermes femininos seja de 9 a 11 anos e que as microfilárias tenham uma vida útil de 1 a 2 anos. (Organization, 2017; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.2.4. Patogénese

Os nódulos subcutâneos também denominados de “oncocercomas”, constituem o local onde a maioria dos vermes adultos se encontram alojados, e resultam de uma reação granulomatosa contra os mesmos. As paredes dos nódulos são fibrosas e espessas, com um certo grau de infiltração celular, com predomínio de macrófagos. A contribuição dos vermes adultos nos oncocercomas para a patogénese da doença é considerada pouca ou quase nula. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) A doença clinicamente evidente resulta de respostas inflamatórias (resposta imune do tipo celular) às microfilárias e contra bactérias simbióticas (*Wolbachia*) presentes no parasita na pele e nos olhos. (Delmont, *et al.*, 2016; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) As microfilárias presentes na córnea e os tecidos intra-oculares resultam da migração a partir da pele depois de libertados pelos vermes adultos. Em alguns indivíduos, as microfilárias são atacadas por eosinófilos, neutrófilos e macrófagos que funcionam em conjunto com anticorpos específicos e complemento. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Para a sua proteção, o parasita regula negativamente as respostas imunes danosas e específicas, limitando assim a lesão tecidual nos indivíduos infetados. Nestes, a tendência é de terem contagem alta de microfilárias na pele, com pouca reação tecidual e com pouco ou nenhum sinal ou sintoma da doença. Esta condição é designada de “Oncocercose generalizada”. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) A patologia na pele é causada principalmente por reações a microfilárias mortas (morte espontânea ou após o tratamento com fármacos microfilaricidas) ou que morrem. O exame histopatológico de respostas inflamatórias em torno de microfilárias degenerativas revela infiltração por eosinófilos, neutrófilos e macrófagos. Algumas das lesões observadas na pele destes doentes podem ser causados pelos efeitos mecânicos (ato de coçar) ou por infeções secundárias. É possível observar uma resposta imunológica exagerada ao parasita podendo ser localizada ou generalizada. Quando é localizada e unilateral, é designada por sowda. A sowda é caracterizada por respostas Th2 persistentes com altos níveis de IgE e eosinofilia, em contrapartida com pouco TGF- β no sangue periférico ou nos nódulos. Doentes com sowda não têm as suas respostas imunes reguladas negativamente como os da Oncocercose generalizada. A característica histopatológica mais marcante nas biópsias de doentes com sowda é a presença de um extenso infiltrado de células inflamatórias na derme superior com folículos linfoides ectópicos um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) que afeta a produção de IL-13. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Por vezes é possível visualizar as microfilárias na córnea do doente através da lâmpada de fenda. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) (Delmont, *et al.*, 2016) Tal como acontece na pele as microfilárias mortas causam lesões inflamatórias na câmara anterior do olho levando à queratite ponteada centrada (flocos de neve), bem como ao aparecimento da principal lesão desta região ocular designada queratite esclerosante. A opacificação completa da câmara anterior (córnea) é desencadeada ou produzida pela progressão da inflamação crónica e vascularização crónica. A patogénese das lesões do segmento posterior é menos clara. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.2.5. Manifestações clínicas

Em geral, as manifestações clínicas desenvolvem-se após um longo período de exposição à infecção, podendo ir desde um período de doença assintomática a um quadro de doença clinicamente evidente.

➤ Lesões Cutâneas

A dermatite ocorre quando as microfilárias morrem na pele. As lesões variam de algumas pápulas pruriginosas à atrofia com liquenificação e perda de pigmento. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) De acordo com a lesão cutânea as manifestações podem ser agrupadas em:

- ✓ Oncodermatite papular aguda
- ✓ Oncodermatite papular crónica,
- ✓ Oncodermatite liquenificada,
- ✓ Atrofia da pele
- ✓ Despigmentação da pele.

Prurido e erupção cutânea são os sintomas precoces mais importantes da dermatite oncocercosa. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) (Delmont, *et al.*, 2016) A erupção consiste em pápulas, que por vezes, desaparecem em poucos dias, em alguns casos podendo persistir por anos e estar confinada a uma área da pele. Já o prurido geralmente é muito intenso e muitas vezes após coçar, a pele torna-se secundariamente infetada. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

"Pele de leopardo" é nome que se dá ao fenómeno de despigmentação com preservação da pigmentação ao redor dos folículos pilosos (Figura 32). Geralmente afeta as regiões pré-tibiais e em algumas áreas endémicas pode ser usada como marcador epidemiológico. Em outros doentes pode-se observar atrofia da pele com perda de elasticidade o que leva a uma aparência envelhecida prematuramente (presbiadermia). Quando esta perda ocorre na pele da virilha pode levar ao quadro clínico de "virilha pendente" com glândulas inguinais e/ou femorais contidas em dobras pendulares. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

Sowda (derivado da palavra "negro" em árabe) é uma forma localizada de oncodermatite associada à hiperpigmentação. É caracterizada por prurido intenso, geralmente localizada num membro, mas as pernas e/ou braços e o tronco podem estar envolvidos. A pele envolvida torna-se edemaciada, hiperpigmentada e coberta de pápulas descamativas. Se as lesões são distribuídas simetricamente, a condição é chamada de Oncocercose hiperreactiva. (WHO, 2011)



Figura 32- Manifestações cutâneas de Onchocercose A: Sowda. B: Despigmentação e Pele de leopardo. C: Nódulos oncocercais. Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).

➤ Oncocercoma

Os oncocercomas são grandes granulomas que resultam de reações teciduais em torno de vermes adultos. Eles são mais frequentemente localizados em tecidos subcutâneos, são indolores, redondos a ovais, firmes e lisos, variando de diâmetro (milímetros a centímetros). Os nódulos podem ser móveis ou fixos a estruturas subjacentes e muitas vezes estão agrupados. Acredita-se que a localização dos nódulos varia em cada região geográfica (em África, 80% dos nódulos palpáveis ocorrem na área pélvica enquanto na América Latina, os nódulos palpáveis são comumente encontrados na cabeça), refletindo o hábito de picada do vetor. Os nódulos só têm implicação clínica quando pressionam estruturas vitais, como nervos ou articulações. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Lesões Oculares

De acordo com a localização das lesões oculares, podemos dividi-las em dois grupos: as do segmento anterior e as do segmento posterior do olho.

- Lesões do Segmento Anterior

Um conjunto de lesões da câmara anterior estão geralmente presentes na Onchocercose, afetando as estruturas de condução. São lesões reversíveis, por vezes visíveis a olho nu, mas que se visualizam melhor pelo exame com lâmpada de fenda e é mais comum em grupos etários mais jovens, dentre elas citamos a queratite ponteadada (opacidades do floco de neve) e a queratite esclerosante (Figura 33), (os infiltrados vasculares começam na parte inferior do olho denominada “limbo”, e estendem-se para dentro). A iridociclite e a formação de sinéquias, surgem pela morte das microfilárias no corpo ciliar e o desenvolvimento da cegueira é causada muitas vezes por cicatrização excessiva da córnea. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

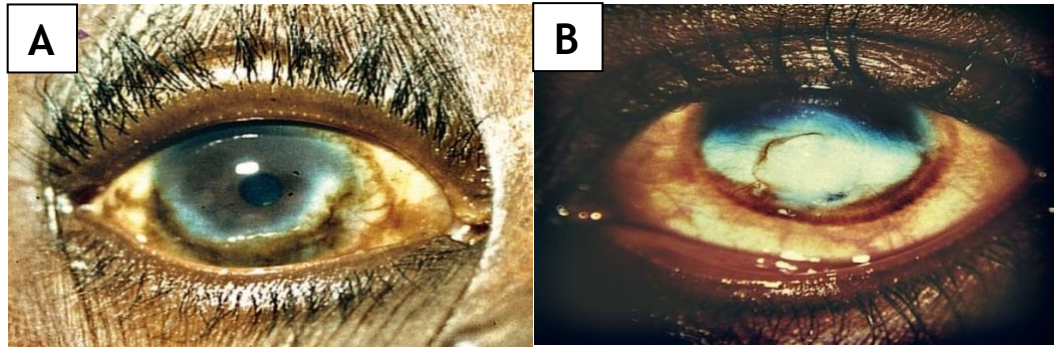


Figura 33- Manifestações oculares A: queratite esclerosante inicial. B: queratite esclerosante avançado. Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014).

- Lesões do Segmento Posterior

As lesões que afetam este segmento ou câmara incluem o grupo de patologias que afetam a parte nervosa do olho. Tanto a atrofia do nervo óptico como a coriorretinite do segmento posterior podem resultar em cegueira. A coriorretinite inclui tanto lesões inflamatórias agudas como lesões atróficas do epitélio pigmentar da retina e coriocapilar e hiperpigmentação da camada epitelial do pigmento. A atrofia do nervo óptico geralmente está associada à diminuição da acuidade visual e à constrição do campo visual. Ao contrário das lesões do segmento anterior, as lesões neste segmento são praticamente irreversíveis. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.2.6. Diagnóstico

O Diagnóstico da Oncocercose é baseado em evidências clínicas e laboratoriais.

Testes para o diagnóstico da Oncocercose:

- ✓ Diagnóstico clínico;
 - ✓ Diagnóstico parasitológico;
 - ✓ Ultrassonografia;
 - ✓ Teste de Mazzotti;
 - ✓ Diagnóstico imunológico;
 - ✓ Teste detecção de ADN por PCR.
- Diagnóstico clínico

A presença de lesões cutâneas, lesões oculares e/ou nódulos subcutâneos em indivíduos que vivem ou visitaram áreas endêmicas sugere fortemente a suspeita da doença. Nestes indivíduos é importante diferenciar as lesões cutâneas, oculares e nódulos subcutâneos com patologias similares que podem confundir o quadro e o diagnóstico. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Diagnóstico parasitológico.

O diagnóstico definitivo de Oncocercose é feito pelo teste parasitológico na qual se baseia na demonstração de microfilárias em preparações de pele recortada (biópsia cutânea) da região infraescapular ou glútea. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) (Delmont, *et al.*, 2016) (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016) O local ideal para a biópsia depende da região geográfica; por exemplo na maior parte da região Africana a crista ilíaca é o local preferido (Figura 34). Após limpeza da pele com álcool são feitos dois a quatro recortes de pele, podendo usar-se uma lâmina de barbear para raspar a camada epidérmica depois de levantada a pele com uma agulha. Os perfuradores devem ser cuidadosamente limpos e autoclavados ou desinfetados com produtos químicos, como glutaraldeído a 1% seguido por etanol a 70% e enxaguados em água estéril ou soro fisiológico isotônico antes de serem usados num doente diferente. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

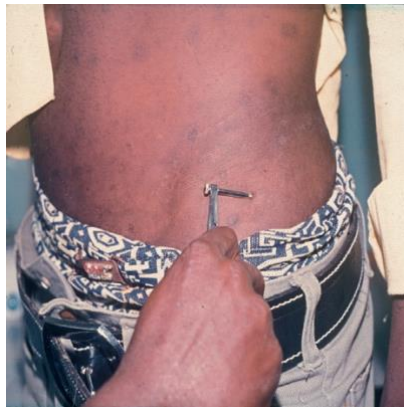


Figura 34- Recorte na pele para o diagnóstico. Reproduzido de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

As amostras são imersas em algumas gotas de solução salina isotónica (soro fisiológico) (Delmont, *et al.*, 2016) (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016) (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) e após um período de incubação (24 horas) as microfilárias que emergiram são contadas ao microscópio. (Delmont, *et al.*, 2016; Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016); Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) O técnico tem de saber diferenciar a microfilária *O. volvulus* da microfilária *Mansonella streptocerca* (*M. streptocerca*) em algumas áreas da África e de *Mansonella ozzardi* (*M. ozzardi*) na América do Sul. As microfilárias do sangue, como *W. bancrofti*, *Loa loa* e *Mansonella perstans* (*M. perstans*), podem ser observados em recortes de pele contaminados por sangue. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Ultrassonografia.

A ultrassonografia é considerada útil para a visualização dos vermes adultos nos nódulos oncocercais. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Teste de Mazzotti.

Este teste deteta microfilárias na pele. Contudo, nos últimos anos deixou de ser recomendado como um procedimento de diagnóstico de rotina, (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) pois causava complicações sérias e que por vezes colocando em risco a vida do próprio doente. (Delmont, *et al.*, 2016; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Atualmente existe uma nova versão “O teste de adesivo DEC” que consiste em colocar uma gaze com 10% de loção DEC na pele e cobrir com uma ligadura. Se a erupção papular ocorrer em 48 horas, o teste é dado como positivo e isso representa uma reação Mazzotti localizada. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Diagnóstico imunológico

Vários testes de diagnósticos imunológicos têm vindo a ser desenvolvidos para a Oncocercose. No entanto, nenhum teste está comercialmente disponível neste momento. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

➤ Teste deteção de ADN por PCR

Os testes baseados na deteção de ADN por PCR, têm elevada sensibilidade e especificidade. Além de detetar ADN microfilarial em recortes de pele indivíduos infetados, esta técnica também pode ser usada para distinguir entre diferentes estirpes do parasita e para detetar larvas nas moscas negras. Apesar de não estarem comercialmente disponíveis, estes testes são realizados por vários laboratórios de referência e de investigação. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.2.7. Terapêutica

Os tratamentos baseados na administração de suramina e a DEC, na atualidade são desaconselhados principalmente pelo fato de a DEC induzir a reações adversas graves, exacerbar as lesões oculares e acelerar desenvolvimento da cegueira. Já a Suramina, pelo fato de apresentar múltiplas reações tóxicas sistémica, incluindo a morte. (CDC, 2014; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Atualmente o tratamento recomendado ou de primeira linha para a Oncocercose é baseado na administração de ivermectina por ter atividade microfilaricida, associado a doxiciclina que tem atividade macrofilaricida (Tabela 14). Um outro procedimento terapêutico, mas considerado por alguns autores pouco eficaz é a nodulectomia.

Tabela 15-Tratamento da Oncocercose. Adaptado de (CDC, 2014).

Fármaco usado	Dose Adulta	Dose Pediátrica
Para eliminar microfilárias: Ivermectina	150 mcg/kg por via oral em uma dose a cada 6 meses	150 mcg / kg por via oral em uma dose a cada 6 meses
Para eliminar macrofilárias: Doxicilina*	200 mg/ dia oral por 6 semanas	200 mg/ dia oral por 6 semanas
* A doxiciclina não é uma terapia padrão, mas vários estudos apoiam o seu uso com segurança.		

- Nodulectomia

A retirada do nódulo encapsulado por cirurgia é comumente realizada para eliminar os vermes adultos e interromper ou bloquear a produção de microfilárias. (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016) Alguns autores defendem que, a nodulectomia tem valor limitado na gestão terapêutica da doença, porque nem sempre os nódulos são palpáveis, e por outra alguns vermes podem encontrar-se fora dos nódulos. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.2.8.Prevenção

Não existem vacinas ou medicamentos específicos disponíveis para evitar a infecção por *O. volvulus*. As medidas que visam a proteção individual contra a picada do vetor são consideradas a melhor medida de prevenção. E nelas incluímos as seguintes medidas (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014):

- ✓ Uso de repelente de insetos na pele exposta,
- ✓ Uso de vestuário de mangas e calças compridas,
- ✓ Uso de vestuário tratado com permetrina.

Outras medidas de prevenção associadas as medidas de proteção individual incluem: (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014):

- Controlo de vetores

Baseado no uso de insecticida. foi estabelecido em 1974 para controlar os vetores da Oncocercose em sete países da África Ocidental. A posteriori o programa expandiu as suas operações adicionando quatro novos países. Foi um programa bem-sucedido. Em 2002, a prevalência da doença tinha reduzido para quase zero.

- Quimioterapia

O tratamento anual, em massa, com a ivermectina substituiu o controlo de vetores como a principal estratégia para o controlo da Oncocercose.

5.3. Loíase

A loíase, também conhecida como “verme do olho africano”, é causada por um parasita denominado *Loa Loa*. (CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) A transmissão da doença para o ser humano ocorre através de picadas repetidas de moscas do género *Chrysops*. (CDC, 2015)

5.3.1. Epidemiologia

A Infeção por *Loa Loa* está presente apenas em África, e a transmissão é limitada às zonas florestais e pantanosas da África Ocidental e Central, do oeste de Uganda ao leste do Benim (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016; CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014). Cerca de dez países são considerados de alta endemicidade, uma vez que aproximadamente 40% da população já sofreu da patologia, no passado (CDC, 2015). Estudos recentes referem que, cerca de 90 milhões de pessoas vivem em áreas endémicas da doença (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014), e mais de 29 milhões de pessoas destas regiões correm o risco de contrair a doença. (CDC, 2015) As pessoas mais vulneráveis, são as que vivem nas proximidades ou nas periferias das florestas tropicais da África Ocidental e Central, (CDC, 2015).

5.3.2. Transmissão

A transmissão do parasita ocorre pela picada de duas espécies da mosca do género *Chrysops* (*C. silacea* e *C. dimidiata*). Os vetores têm periodicidade diurna e a transmissão da doença tende a ser mais elevada na estação das chuvas. Adicionalmente, o vetor é atraído por cores escuras, fumo de queimada de lenha e o movimento de pessoas. (CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) O vetor deposita os seus ovos em pântanos e nas margens dos rios enquanto que as larvas eclodem na lama. As larvas das moscas amadurecem lentamente, podendo levar um ano ou mais até atingirem o seu estadio adulto. (CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.3.3. Ciclo de Vida

Quando a mosca do género *Chrysops* infetada faz uma refeição de sangue, introduz larvas filariais de terceiro estadio (L3) na pele do hospedeiro humano, as quais penetram através da ferida provocada pela picada. (CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Assim, as larvas filariais conseguem migrar para os tecidos subcutâneos e conjuntivos, onde maturam e se transformam em adultas. Este processo ocorre apenas no interior do corpo humano. As larvas fêmeas medem cerca de 40-70 mm em comprimento e 0,5 mm de diâmetro, enquanto que os machos podem possuir 30-34 mm em comprimento e 0,35-0,43 mm de diâmetro. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

Uma larva adulta pode produzir microfíliarias com 250-300 µm de comprimento e 6-8 µm de diâmetro, as quais circulam no sangue periférico. O intervalo entre a infecção e a aparição das microfíliarias no sangue é de 5 a 6 meses, podendo ser ainda maior. (CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

Por sua vez, as moscas do género *Chrysops* são infetadas por microfíliarias durante a refeição de sangue humano infetado. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Após a ingestão, as microfíliarias perdem as suas bainhas e migram do intestino médio da mosca através do hemocelo até os músculos torácicos. Aí, as microfíliarias desenvolvem-se em larvas de primeiro estadio e, posteriormente, em larvas infetantes de terceiro estadio (CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014), que migram para a probóscide da mosca e podem infetar outro ser humano durante a próxima refeição de sangue. Os vermes adultos vivem entre camadas de tecido conjuntivo (ligamentos, tendões) sob a pele e entre as finas camadas de tecido que cobre os músculos (fáscia). As fêmeas fertilizadas podem produzir milhares de microfíliarias por dia. As microfíliarias movem-se para dentro dos vasos linfáticos e, eventualmente para os pulmões, onde passam a maior parte do tempo. Algumas vezes, a migração dos parasitas para o sangue periférico ocorre por volta do meio-dia, o que explica serem consideradas de periodicidade diurna. (CDC, 2015)

5.3.4. Patogénese

Atualmente, a patogénese da doença ainda é pouco conhecida (Delmont, *et al.*, 2016; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014). Os investigadores têm atribuído a rutura do verme adulto como a base da patogenia. (Delmont, *et al.*, 2016) Muitos dos doentes apresentam hipereosinofilia, infeções amicrofilarémicas, e níveis altos de anticorpos contra antígenos filariais. Geralmente doentes microfilaremicos têm a resposta celular a antígenos filariais reduzida comparativamente aos doentes amicrofilaremicos. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.3.5. Manifestações clínicas

Habitualmente as manifestações clínicas surgem um ano depois da picada da mosca, uma vez que os vermes demoram a atingir a sua idade adulta (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016). O quadro clínico aparenta ser o resultado de respostas imunes do hospedeiro a vermes adultos. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Na maioria dos casos a loíase é assintomática e as manifestações clínicas mais comuns, quando existem, são o aumento de volume chamados edema de calabar e a presença de vermes oculares (na conjuntiva). (CDC, 2015)

Os edemas de calabar são caracterizados pelo aumento de volume, são transitórios e não dolorosos, e geralmente aparecem nas extremidades (nos braços e pernas e próximo das articulações). (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016; Delmont, *et al.*, 2016; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014). Contudo, os edemas podem também aparecer em qualquer parte do

corpo. O prurido pode ser sentido em torno da área de inchaço ou em todo o corpo, caso o verme migre para os tecidos subcutâneos. (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016; CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

A presença do verme adulto no olho produz movimentos visíveis através da superfície do olho, e geralmente tende a causar irritação, congestão, prurido, edema das pálpebras, dor e sensibilidade à luz (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016; CDC, 2015). Às vezes, consegue-se ver vermes adultos a mover-se sob a pele (CDC, 2015). Em alguns casos (raros ou excepcionais), a infecção crónica pode provocar lesões em diversos órgãos como olhos (hemorragias retinianas), rins (glomerulonefrite membranosa), coração (endomiocardiofibrose), sistema nervoso (encefalopatia e coma) (Delmont, *et al.*, 2016; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014), bem como linfadenite, orquite, pneumonia e pleurite. (CDC, 2015)

5.3.6. Diagnóstico

O diagnóstico da doença é baseado em:

- ✓ Forte suspeita clínica (edema de calabar, presença do verme ocular ou eosinofilia periférica inexplicada) associado ao histórico de proveniência de alguma região endémica da patologia. (CDC, 2017; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014);
- ✓ Exame microscópico (identificação de microfilárias em esfregaço de sangue fino ou espesso, corado com Giemsa, extraído do doente durante o dia entre as 10 e as 14 horas quando a concentração de microfilárias no sangue periférico é elevada) bem como identificação do verme adulto após remoção sob a pele ou o olho. (CDC, 2017; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014);
- ✓ Exame macroscópico (Identificação do verme adulto no olho e tecido subcutâneo) (CDC, 2017; CDC, 2015)
- ✓ Testes sorológicos (identificação de anticorpos contra *Loa loa*). Estes testes não estão amplamente disponíveis e os resultados não permitem determinar se o doente tem uma infecção ativa, apenas indicam a exposição do doente à doença. (CDC, 2017; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)
- ✓ Deteção de ADN do parasita em amostras de sangue por PCR.

No geral, o exame microscópico é considerado como o teste de diagnóstico padrão para esta doença, pertindo a visualização direta da presença de microfilárias. Caso o resultado dê negativo e exista uma elevada suspeita clínica para a presença da doença, o teste sorológico pode ser utilizado como meio de exclusão da infecção. Por outro lado, testes específicos de anticorpos e/ou PCR podem ser usados como métodos de diagnóstico suplementares. (CDC, 2017)

5.3.7. Tratamento

O tratamento da doença é difícil, requerendo muitas vezes acompanhamento ou seguimento de especialista. A cura da infecção e a melhoria dos sintomas é possível com a administração de fármacos específicos. (CDC, 2015) O fármaco de eleição para o tratamento da doença é a DEC, porque há evidências que elimina tanto as microfilárias bem como os vermes adultos. (CDC, 2015) (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) (CDC, 2017) O albendazol um fármaco com acção macrofilaricida (elimina vermes adultos), é considerado como de segunda linha, usado em doentes que não curam com múltiplos tratamentos de DEC. (CDC, 2015)

O risco de eventos neurológicos adversos graves (encefalopatia fatal, coma) está diretamente relacionado à carga parasitária (microfilárias). Entretanto, antes de iniciar o tratamento é necessário realizar esfregaços de sangue para quantificação dos parasitas. Dados disponíveis apontam que doentes com carga <8.000 microfilárias/ml tratados com DEC, não apresentam risco de desenvolver eventos neurológicos adversos. Enquanto que, doentes que apresentam carga ≥ 8.000 microfilárias/ml, a aférese (realizada exclusivamente em centros especializados) é considerada como uma técnica altamente eficaz na redução da carga limiar de 8.000 antes de começar a terapêutica (Tabela 15). (CDC, 2017; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Por outro lado, alguns estudos demonstram que a terapia com albendazol, 200mg administrado em duas doses diárias por 21 dias, é eficaz na redução de cargas microfilárias para níveis considerados aceitáveis. Para muitos autores 2.500 microfilárias/ml é considerado como o limiar aceitável/conservador para o início do tratamento da patologia. (CDC, 2017; Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016)

Tabela 16-Tratamento da Loíase. Adaptado de (CDC, 2017).

Tratamento	Indicação	Dose de Adulto
DEC	Loíase sintomático com mf ⁴ /ml <8,000	8-10 mg/kg/ dia por via oral em 3 doses diárias divididas por 21 dias
Albendazol	Loíase sintomática, com mf/ml <8.000 e falha em 2 rodadas de DEC ou Loíase sintomático, com mf/ml ≥ 8.000 para reduzir o nível a <8.000 antes do tratamento com DEC	200 mg por via oral duas vezes ao dia por 21 dias
Aférese ⁵ seguida de DEC	Loíase sintomático, com mf/ml $\geq 8,000$	N/A

É de extrema importância saber que o uso da DEC no tratamento da Oncocercose é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de cegueira e exacerbação do quadro clínico. Desta forma, é imperativo a realização do rastreio da infecção antes de iniciar o tratamento, em qualquer doente proveniente de alguma zona de África co-endémica para loíase. (CDC, 2017)

5.3.8.Prevenção e Controle

⁴ mf = microfilárias

⁵ Aférese (remoção das microfilárias circulantes)

Não existem vacinas disponíveis para proteger as pessoas da infecção por *Loa Loa*. (CDC, 2015) Uma experiência em expatriados que trabalhavam em zonas endêmicas demonstrou que a DEC tem um efeito profilático na doença. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Assim, a administração de uma dose de 300 mg de DEC uma vez por semana ou doses de 200 mg duas vezes ao dia (400mg diário), por três dias consecutivos, repetidas a cada mês demonstrou ter efeito preventivo (CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

As medidas de prevenção da Loíase consistem em (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016; CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014):

- ✓ Educação sobre a infecção e seu vetor;
- ✓ Prevenção de picadas do vetor com o uso de roupas de cores claras e a aplicação frequente de repelente de insetos;
- ✓ Tratamento de casos;
- ✓ Tratar as roupas com permetrina.

Tabela 17- Características gerais das principais filarioses. Adaptado de (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) e (Delmont, et al., 2016).

	Filariose Linfática	Oncocercose	Loíase
Distribuição geográfica	Trópicos e subtropicais	África, Iémen, América Central e do Sul	África Central e Ocidental
Localização microfilárias	Sistema linfático	Nódulos subcutâneo	Periodicidade. Diurna
Localização de filárias adultas	Sangue	Pele e tecido ocular	Tecido conectivo
Vetor	Mosquito spp	<i>Simulium spp</i>	<i>Chrysops spp</i>
Principais sintomas	Linfagite, Elenfatiase e Hidrocele	Erupção cutânea, papulas, nódulos, prurido e cegueira.	Angioedema, “verme do olho”

5.4. Dracunculíase

A dracunculíase, comumente designada como doença do verme da Guiné, é uma infecção causada pelo parasita *Dracunculus medinensis* (*D. medinensis*) um verme nemátodo (de 60 a 100 cm de comprimento). (WHO, 2018; Biswas, Sankara, Agua-Agum, & Maiga, 2013) A doença afeta, em grande escala, pessoas de comunidades pobres sem acesso a fontes de água potável. (WHO, 2018; CDC, 2017; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.4.1. Epidemiologia

No ano de 1986, em todo mundo, estimava-se que havia cerca de 3,5 milhões de casos da doença em 20 países, dos quais 17 países eram Africanos. Em 2007, passados duas décadas o número de casos notificados reduziu consideravelmente para menos de 10 mil casos, em 2012 para 542 casos, em 2014 para 126. Segundo dados da OMS no ano de 2017 registaram-se apenas 30 casos em todo o mundo em 2 países: Chade (15 casos) e Etiópia (15 casos). (WHO, 2018) Ainda no ano de 2017, a OMS reportou que 197 países foram confirmados e considerados como livres de transmissão da doença. (WHO, 2018)

5.4.2. Transmissão e ciclo de vida

A doença é transmitida ao ser humano apenas por consumo de água não filtrada contendo copépodes (crustáceos), contaminados com larvas infetantes (L3) do parasita. (WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; Biswas, Sankara, Agua-Agum, & Maiga, 2013) Os vetores são os copépodes, minúsculos crustáceos que se encontram geralmente em zonas abundantes de água doce. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Após a ingestão da água, os crustáceos libertam larvas de *D. medinensis*, que penetram o estômago e a parede intestinal do hospedeiro, até chegarem ao espaço retroperitoneal. (CDC, 2015; Biswas, Sankara, Agua-Agum, & Maiga, 2013) O verme feminino adulto é fertilizado (60 a 100 cm de comprimento) migra aos tecidos subcutâneos em direção à superfície da pele até alcançar a sua saída. Geralmente forma-se uma bolha ou inchaço nos membros inferiores, com inchaço, vermelhidão e dor ardente na área ao redor dela. Em contacto com a água, as larvas do estadio 1 (L1) são libertadas. Este processo dura cerca de 10 a 14 meses. (WHO, 2018) A transmissão é frequentemente sazonal e está intimamente relacionada à precipitação. Não há evidências de que cães e outros animais sejam um reservatório de infecção para humanos. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) O ciclo de vida do parasita é completado após a ingestão de larvas pelo crustáceo, e após duas semanas, transformam-se ou diferenciam-se em larvas infetantes. (CDC, 2015; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014; Biswas, Sankara, Agua-Agum, & Maiga, 2013)

5.4.3. Manifestações Clínicas

Geralmente a infecção é assintomática. Em geral, os sintomas locais desenvolvem-se dias antes da ruptura da pele e formação da bolha, e incluem prurido, dor e ardor intenso, os quais são frequentemente aliviados pela submersão em água. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Em 80% a 90% dos casos, a formação de bolhas ocorre nos membros inferiores, mas também pode ser observado em qualquer outro lugar do corpo (braços, seios, cabeça, costas, escroto) que acabam por transformar-se em dolorosas feridas ulcerosas. (CDC, 2017; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) Os doentes também podem apresentar sintomas como: febre ligeira, náusea, vômito, diarreia e tontura. (CDC, 2017)

Quando os vermes estão nas proximidades articulares, há um risco elevado de causar artrite, bem como celulite bacteriana por infecção secundária de úlceras. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.4.4. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção por *D. medinensis* pode ser feito em 2 parâmetros (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014):

- ✓ Diagnóstico clínico (exame da úlcera, observação da forma e aparência da bolha, e sintomas acompanhantes como prurido local e dor ardente).
- ✓ Diagnóstico microscópico (observação direta das larvas de primeiro estadio (L1), com suas caudas pontiagudas características)

5.4.5. Tratamento

Não existe nenhum tratamento específico para a doença. O tratamento baseia-se no alívio dos sintomas como a dor e o inchaço pela ação de anti-inflamatórios e analgésicos, bem como a prevenção de infecções bacterianas secundárias com o uso de pomada antibiótica. (CDC, 2018) No geral, a técnica tradicional de extração do verme é eficaz, desde que não provoque rotura do verme, impedindo assim a formação de abscesso. Para estes casos a vacinação antitetânica é recomendada. Por outro lado, após a remoção cirúrgica ou pelo método tradicional de remoção do verme, as úlceras tendem a cicatrizar-se espontaneamente desde que se evite a presença de infecção secundária. A administração de antibióticos, a limpeza e o curativo das úlceras desempenham um papel importante na prevenção de infecções secundárias. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014)

5.4.6. Prevenção

Até ao momento não há disponível nenhuma vacina para prevenção ou medicamento para o tratamento da doença, a erradicação tem sido obtida através da implementação e cumprimento de medidas preventivas. Estas medidas preventivas incluem (CDC, 2018; WHO, 2018; Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014):

- ✓ Aumento da vigilância ativa e passiva;
- ✓ Prevenir a contaminação da água potável, aconselhando o doente a evitar contato com água;
- ✓ Garantir acesso universal à água potável a fim de impedir a transmissão;
- ✓ Filtrar a água de copos de água expostos ao meio ambiente;
- ✓ Implementar controlo de vetores usando o larvicida temephos;

- ✓ Promoção de educação em saúde e mudança de comportamento (auto-relato de casos suspeitos para profissionais de saúde ou voluntários).

5.5. Mansonelose

Do grupo de doenças que afetam o ser humano causada por microfilárias, a infeção causada por *Mansonella spp.* é a que tem menor peso em relação às abordadas anteriormente, no que diz respeito ao gasto de recursos financeiros, material, humano bem como políticas de prevenção e controlo. (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016) Três espécies de *Mansonella spp* infetam o homem (*M. perstans*, *M. streptocerca* e *M. ozzardi*), causando geralmente infeções assintomáticas, mas também, em certos casos podem causar dermatite, linfadenite, hidrocele, elefantíase (raro). As três espécies do parasita são transmitidas por mosquitos mordedores (*Culicoides spp.*) ou por moscas pretas (*Simulium spp.*). A identificação de espécies, pode ser realizada com esfregaços de sangue, ou através de testes sorológicos. (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016) Todas elas são desembainhadas e sem periodicidade específica. (Simonsen, Fischer, Hoerauf, & Weil, 2014) A prevenção e o controlo exigem medidas que evitem a picada do vetor (uso de repelentes de insetos, triagem e outras precauções). (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016)

5.6. Contexto Angolano da Filariose

A DNSP de Angola através do Programa das Doenças Tropicais Negligenciadas, desenvolve ações com vista a eliminação da Oncocercose Drancunculíase, Loíase e Filaríose Linfática, e outras patologias deste grupo. As atividades do Programa estão voltadas principalmente para a implementação de ações de promoção da saúde, com a participação ativa das comunidades, prevenção e tratamento. Segundo o relatório anual de atividades de 2016 da DNSP, a cobertura da prevenção e tratamento da Oncocercose nas comunidades em 2015 foi de 65%, através de tratamento com a Ivermectina sobre diretiva comunitária em oito províncias (Lunda-Norte, Lunda-Sul, Moxico, Cuando-Cubango, Huíla, Kwanza-Norte, Uíge e Bengo). As ações de controlo da Loíase e Filariose Linfática estavam sob dependência do mapeamento destas doenças. Em 2015, foi realizado o mapeamento em oitenta e oito localidades para a Loíase e sessenta para a Filaríase Linfática com a técnica de gota espessa calibrada e o uso de testes rápidos. Os dados preliminares do relatório sobre a Filaríase Linfática, mostram que a densidade parasitária no País varia entre 2% a 30% de parasitémia entre a população (3.000) estudada, enquanto que, dados para Loíase ainda não se encontravam disponíveis até aquele momento. Relativamente à Drancunculíase, incluída no estudo, nas sete localidades inquiridas não foram identificados casos positivos da doença. Ainda segundo o mesmo relatório, foram realizados os mapeamentos da Filaríase Linfática, Loíase e Drancunculíase nas províncias do Uíge, Zaire, Luanda e Cuando Cubango. Foram mapeados 38 municípios e 76 aldeias selecionadas aleatoriamente. Foi utilizado para a pesquisa os testes imunocromatográficos para deteção qualitativa do antigénio de *W. bancrofti*, gota espessa calibrada para pesquisa

de Loíase e inquéritos aos utentes para a Filariose linfática, Loíase e Dracunculose. Foram avaliados um total de 1.901 indivíduos verificando-se 23 casos positivos de Filariose Linfática pelo teste “FTS”, 5 casos positivos de *M. perstans* (todos na província de Luanda), um caso positivo de Loíase, com nenhum caso positivo de Dracunculíase. (Pública, Relatório Anual de Actividades, 2017)

5.6.1. Situação epidemiológica da Filariose Linfática em Angola

Segundo o plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021 da Secção Nacional de Controlo das Doenças Tropicais Negligenciadas da DNSP de Angola a filariose linfática é considerada como endémica no país. Em 2015 iniciou-se o mapeamento nacional da ocorrência da doença com o término em 2017 (Figura 35). O mapeamento tinha como objetivo detetar ocorrência de transmissão da infeção por *W. bancrofti* em cada município do país, usando como instrumento de diagnóstico o teste de FTS Filariasis (Alere™ Filariasis Test Strip). Segundo dados existentes, até ao mês de Maio do ano de 2017, dos vinte e dois municípios identificados endémicos pelo teste de FTS, somente dois municípios (Província do Uíge (Uíge e Songo) foram confirmados endémicos após o teste Wb123. Por outro lado, aguardava-se ainda pelo resultado dos testes realizados nas outras 11 províncias, as quais foram mapeadas na altura. Devido à potencial co-endemicidade com *Loa loa*, em todos os casos positivos pelo teste de FTS, foi recolhida uma amostra de sangue seco em papel de filtro a fim de realizar um teste de confirmação (teste de ELISA Wb123) e, assim descartar uma possível reação cruzada. (Pública, 2016)

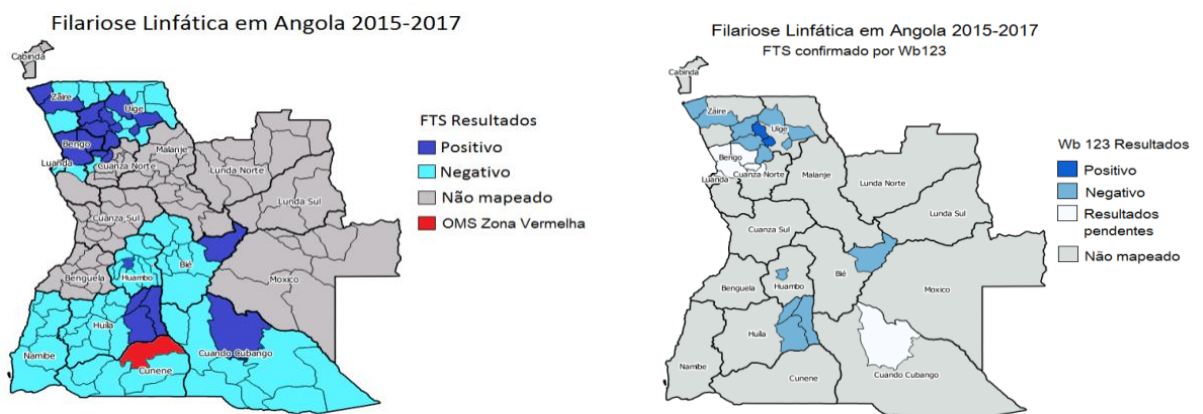


Figura 35 - Filariose Linfática em Angola 2015-2017. Reproduzido de Plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021.

Ainda no plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021 da Secção Nacional de Controlo das Doenças Tropicais Negligenciadas da DNSP de Angola foi iniciado o mapeamento da doença numa primeira fase em 2002 no país, usando a metodologia de

Mapeamento Epidemiológico Rápido de Oncocercose (REMO) com apoio do Programa Africano de Luta Contra a Oncocercose (APOC). Foram seleccionadas 535 aldeias, mas apenas 114 aldeias foram avaliadas. A terceira fase do REMO, realizada em meados de 2011, cobriu as restantes 421 aldeias. A análise posterior dos dados do exercício REMO permitiu concluir que das 8655 aldeias de Angola, 367 Aldeias estão situadas em zona onde se requer o TIDC (tratamento com Ivermectina sob Directiva da comunidade) (Figura 36). (Pública, 2016)

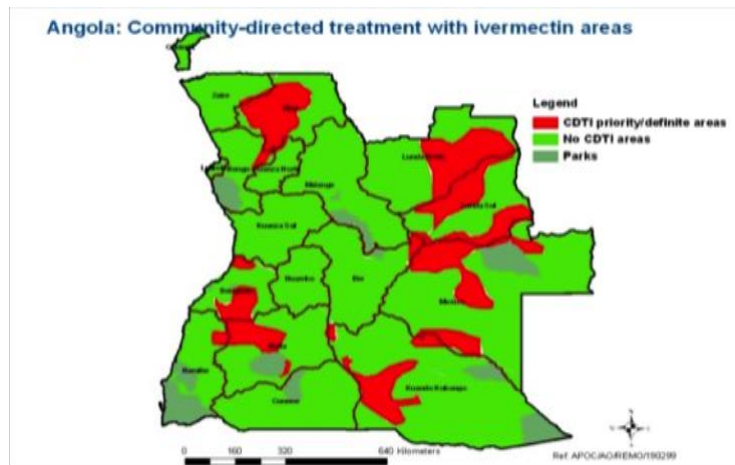


Figura 36- Áreas prioritárias de TIDC para controlo da Oncocercose 2004-2017 baseado no REMO. Reproduzido de Plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021.

Entre os meses de Julho a Dezembro de 2015, 76 aldeias das 177 seleccionadas foram mapeadas, pela técnica de biopsia cutânea para pesquisa de microfilárias de *O. volvulus*. A integração dos resultados dos dois exercícios de mapeamento (REMO e biopsia cutânea) está representado na Figura 37, indicando que a Oncocercose é endémica em 12 províncias do país. (Pública, 2016)

Mapeamento de Oncocercose em Angola 2002 - 2016

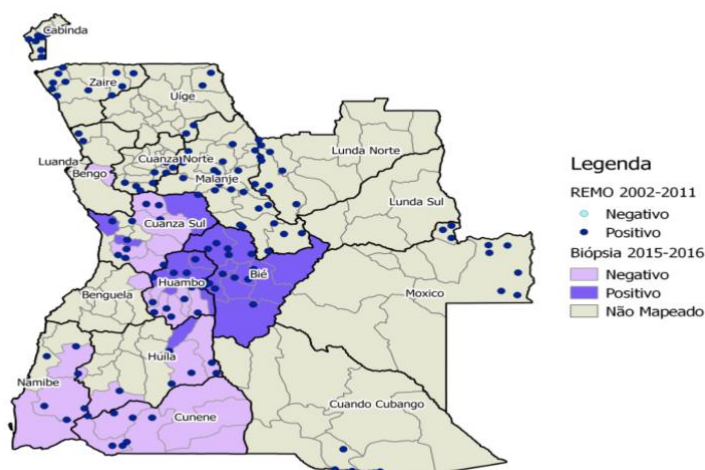


Figura 37- Mapeamento de Oncocercose em Angola 2002-2016. Reproduzido de Plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021.

5.6.3. Situação epidemiológica da Loíase em Angola

O plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021 revela que na sequência do mapeamento de Oncocercose, entre 2008 e 2011, foram realizados inquéritos de Avaliação Rápida de *Loa-Loa* (RAPLOA) nas zonas indicadas para distribuição massiva de ivermectina.

A RAPLOA avalia o risco de loíase, recorrendo à história de presença de verme o qual é visível e se desloca na parte inferior do olho, numa amostra de indivíduos no lugar de inquérito para prever se a loíase está ou não presente em níveis elevados na comunidade. (Pública, 2016) RAPLOA permitiu conhecer as áreas de prevalência de *Loa-Loa*. A mesma indica que as áreas de maior endemicidade estão localizadas nas províncias de Bengo, Bié e Cuando Cubango. Mais recentemente, em 2015, durante o inquérito de mapeamento de Oncocercose em 76 aldeias usando a técnica de biópsia cutânea, foi efetuada em simultâneo, a pesquisa e determinação da densidade de microfilárias de *Loa loa* nos indivíduos incluídos no inquérito. Com este estudo foi possível verificar que o município de Quitexe apresentou a taxa mais alta de densidade de microfilárias por microlitro (6,820 *Mf/ul*). (Pública, 2016) O conhecimento da distribuição e nível de endemicidade e densidade das microfilárias da Loíase permitiu definir a estratégia de distribuição massiva de ivermectina em áreas co-endémicas com Oncocercose ou filariase linfática como se pode ver na tabela 18. (Pública, 2016)

Tabela 18- Estratégia de Distribuição Massiva de ivermectina onde há coendemicidade de Loa Loa. Reproduzido de Plano estratégico nacional de doenças tropicais negligenciadas 2017-2021.

Província	Estratégia de Distribuição Massiva
Bengo	Resultados Pendentes
Benguela	Não mapeado
Bie	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina
Cabinda	Não mapeado
Quando Cubango	Resultados Pendentes
Cuanza Norte	Não mapeado
Cuanza Sul	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina
Cunene	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina
Huambo	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina
Huíla	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina
Luanda	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina
Lunda Norte	Não mapeado
Lunda Sul	Não mapeado
Malanje	Não mapeado
Moxico	Não mapeado
Namibe	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina
Uíge	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina
Zaire	Nível de parasitémia permite tratamento com ivermetina

Capítulo 6

6. Conclusão e perspectivas futuras

Após uma exaustiva revisão bibliográfica em artigos, principais livros de microbiologia e relatórios foi possível elaborar este material de apoio que servirá como um instrumento complementar da U.C de Parasitologia Médica, para os estudantes do curso de Medicina, bem como também para as demais áreas da Ciências de Saúde. Esperamos que este material ajude contribuir para uma melhor compreensão das principais parasitoses sanguíneas e tecidulares com maior expressão em Angola.

Importa realçar que entre as parasitoses sanguíneas e tecidulares abordadas neste trabalho destacamos os seguintes pontos:

- Ainda existe uma deficiência de dados relacionada as patologias abordadas;
- A malária continua a ser a principal causa de morte materna e infantil em Angola;
- Nos últimos 10 anos a incidência da Tripanossomíase africana reduziu consideravelmente;
- Não se reporta casos de Leishmaniose há mais de 20 anos
- O perfil epidemiológico da Filariose em todo país ainda não é exatamente conhecido

Com a escassez de estudos e pesquisas relacionadas as parasitoses sanguíneas e tecidulares em Angola, consideramos este trabalho como ponto de partida para o surgimento de novas pesquisas para corrigir as evidências encontradas no país.

Capítulo 7

7. Referências

Antinori, S., Galimberti, L., & Corbellino, M. (10 de Março de 2012). Biology of Human Malaria Plasmodia Including Plasmodium Knowlesi. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4.

Ashley, E. A., Phyo, A. P., & Woodrow, C. J. (6 de Abril de 2018). Malaria. *Seminars in Hematology*, 39(1), 1608-1621.

B.McFeeDO, R., MPH, FACPM, & FAACT. (2013). Malaria (Plasmodium). *Disease-a-Month*, 59, pp. 441-442.

Babu, S., & Nutman, T. B. (Agosto de 2014). Immunology of lymphatic filariasis. *Parasite Immunology*, 36 (8)(lymphatic filariasis), 338-346.

Biswas, G., Sankara, D. P., Agua-Agum, u., & Maiga, A. (2013). Dracunculiasis (guinea worm disease): eradication without a drug or a vaccine. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 368, 1-13.

Burri, C., Chappuis, F., & Brun, R. (2014). Human African Trypanosomiasis. Em J. Farrar, P. J. Hotez, T. Junghanss, G. Kang, D. Lalloo, & N. J. White, *Manson's Tropical Diseases* (Vol. 45). Elsevier.

CDC. (29 de Agosto de 2012). Parasites - African Trypanosomiasis: East African Trypanosomiasis FAQs/ Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Março de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/gen_info/faqs-east.html

CDC. (29 de Agosto de 2012). Parasites - African Trypanosomiasis-Diagnosis/ Centers For Disease Control and Prevention. Obtido em Abril de 2018, de Centers For Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/diagnosis.html>

CDC. (29 de Agosto de 2012). Parasites - African Trypanosomiasis-Prevention & Control/ Centers for Disease Control and prevention. Obtido em Abril de 2018, de Centers for Disease Control and prevention: <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/prevent.html>

CDC. (29 de Agosto de 2012). Parasites - African Trypanosomiasis: Epidemiology & Risk Factors/ Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Março de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/epi.html>

CDC. (10 de Janeiro de 2013). Center for Disease Control and Prevention: Parasites - Leishmaniasis. Obtido em Maio de 2018, de Parasites - Leishmaniasis: Treatment: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/treatment.html>

CDC. (10 de Janeiro de 2013). Centers for Control Disease and Prevention. Obtido em Abril de 2018, de Parasites - Leishmaniasis/Epidemiology & Risk Factors: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/epi.html>

CDC. (10 de Janeiro de 2013). Centers for Control Disease and Prevention: Parasites - Leishmaniasis/Biology. Obtido em 2018 de Abril, de Parasites - Leishmaniasis/Biology: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>

CDC. (14 de Junho de 2013). Centers for Disease Control and Prevention- Parasites. Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Lymphatic Filariasis: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/>

CDC. (10 de Janeiro de 2013). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Leishmaniasis. Obtido em 2018 de Abril, de Parasites - Leishmaniasis: Disease: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/disease.html>

CDC. (10 de Janeiro de 2013). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Leishmaniasis. Obtido em Abril de 2018, de Parasites - Leishmaniasis: Diagnosis: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/diagnosis.html>

CDC. (10 de Janeiro de 2013). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Leishmaniasis. Obtido em Maio de 2018, de Parasites - Leishmaniasis:Prevention & Control: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/prevent.html>

CDC. (10 de Janeiro de 2013). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Leishmaniasis. Obtido em 2018 de Maio, de Parasites - Leishmaniasis: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/index.html>

CDC. (14 de Junho de 2013). Centers for Disease Control and prevention-Parasites - Lymphatic Filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Lymphatic Filariasis/ Disease: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/disease.html>

CDC. (14 de Junho de 2013). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Lymphatic Filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Lymphatic Filariasis/ Frequently Asked Questions (FAQs): https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/gen_info/faqs.html

CDC. (14 de Junho de 2013). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Lymphatic Filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Lymphatic Filariasis/Epidemiology & Risk Factors: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/epi.html>

CDC. (14 de Junho de 2013). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Lymphatic Filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Lymphatic Filariasis/ Epidemiology & Risk Factors: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/epi.html>

CDC. (21 de Maio de 2013). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness). Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness): Epidemiology & Risk Factors: <https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/epi.html>

CDC. (21 de Maio de 2013). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness). Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness): Onchocerciasis FAQs: https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/gen_info/faqs.html

CDC. (21 de Maio de 2013). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness). Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness): Biology: <https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/biology.html>

CDC. (19 de Fevereiro de 2014). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness). Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness): Resources for Health Professionals: https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/health_professionals/index.html#tx

CDC. (10 de Junho de 2015). Centers for Disease Control and Prevention/Malaria. Obtido em Março de 2018, de Malaria-Ecology of Malaria: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/ecology.html>

CDC. (21 de Outubro de 2015). Centers for Disease Control and Prevention/Malaria. Obtido em Março de 2018, de Malaria-Anopheles Mosquitoes: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/index.html>

CDC. (2015 de Março de 2015). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Guinea Worm. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Guinea Worm: Biology: <https://www.cdc.gov/parasites/guineaworm/biology.html>

CDC. (20 de Janeiro de 2015). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Loiasis. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Loiasis: Diagnosis: <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/diagnosis.html>

CDC. (20 de Janeiro de 2015). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Loiasis. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Loiasis: Treatment: <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/treatment.html>

CDC. (20 de Janeiro de 2015). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Loiasis. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Loiasis: Prevention & Control: <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/prevent.html>

CDC. (20 de janeiro de 2015). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Loiasis. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Loiasis: <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/>

CDC. (20 de Janeiro de 2015). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Loiasis. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Loiasis: Epidemiology & Risk Factors: <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/epi.html>

CDC. (20 de Janeiro de 2015). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Loiasis. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Loiasis: Biology: <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/biology.html>

CDC. (20 de Janeiro de 2015). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Loiasis. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Loiasis: Disease: <https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/disease.html>

CDC. (10 de Agosto de 2015). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness). Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness): <https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/index.html>

CDC. (7 de Outubro de 2015). Malaria-Disease/ Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Março de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>

CDC. (16 de Março de 2015). Parasites - African Trypanosomiasis-Biology/ Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em 2018 de Abril, de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/biology.html>

CDC. (22 de Abril de 2016). About Parasites/Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Março de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/parasites/about.html>

CDC. (1 de Março de 2016). Centers for Disease Control and Prevention-Malaria. Obtido em Março de 2018, de Malaria-Biology: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>

CDC. (1 de Novembro de 2016). Malaria Parasites/Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Março de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/parasites.html>

CDC. (10 de Agosto de 2016). Parasites - African Trypanosomiasis-Resources for Health Professionals/ Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Abril de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/health_professionals/index.html

CDC. (01 de Fevereiro de 2017). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Guinea Worm. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Guinea Worm: Latest on Guinea Worm Eradication:: <https://www.cdc.gov/parasites/guineaworm/>

CDC. (02 de Fevereiro de 2017). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Guinea Worm. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Guinea Worm: Disease: <https://www.cdc.gov/parasites/guineaworm/disease.html>

CDC. (16 de Fevereiro de 2017). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Loiasis. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Loiasis: Resources for Health Professionals: https://www.cdc.gov/parasites/loiasis/health_professionals/index.html#tx

CDC. (17 de Março de 2017). Centers for Disease Control and Prevention-Malaria. Obtido em 2018 de Maio, de Where Malaria Occurs: <https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html>

CDC. (21 de Agosto de 2017). Centers for Disease Control and Prevention-Parasites - Leishmaniasis. Obtido em Julho de 2018, de Parasites - Leishmaniasis / Resources for Health Professionals: <https://www.cdc.gov/Other/disclaimer.html>

CDC. (20 de Dezembro de 2017). Malaria-Malaria Facts/ Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Março de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/malaria/about/facts.html>

CDC. (27 de Setembro de 2017). Parasites/ Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Março de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/parasites/>

CDC. (21 de Fevereiro de 2018). Centers for Disease Control and Prevention: Parasites - Guinea Worm. Obtido em Agosto de 2018, de Parasites - Guinea Worm: Guinea Worm Disease Frequently Asked Questions (FAQs): https://www.cdc.gov/parasites/guineaworm/gen_info/faqs.html

CDC. (26 de Janeiro de 2018). Malaria/ Centers for Disease Control and Prevention. Obtido em Março de 2018, de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/malaria/>

Chandy, A., Thakur, A. S., Singh, M. P., & Manigauha, A. (20 de Julho de 2011). A review of neglected tropical diseases: filariasis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*(filariasis), 581-586.

Cotter, C., Sturrock, H. J., Hsiang, M. S., Liu, J., Phillips, A. A., Hwang, J., . . . Feachem, R. G. (7 de Setembro de 2013). The changing epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges. *Lancet*, 382, 900-911.

Delmont, J., Pichard, E., Jauréguiberry, S., Marchou, B., Parola, P., & Simon, F. (2016). Filarioses. Em J. Delmont, E. Pichard, S. Jauréguiberry, B. Marchou, P. Parola, & F. Simon, *ePILLY trop Maladies infectieuses tropicales* (Vol. 25ª, pp. 783-797). França: Editions Alinéa Plus.

Farrar, J., Hotez, P. J., Junghanss, T., Kang, G., Lalloo, D., & White, N. J. (2014). Section 9 Protozoan Infections: Leishmaniasis. Em M. Boelaert, & S. Sundar, *Manson's Tropical Diseases Twenty-Third Edition* (Vol. 23, pp. 631-651). Elsevier.

Fernandes, S., Beorlegui, M., Brito, M. J., & Rocha, G. (2012). Protocolo de parasitoses intestinais. *Sociedade Portuguesa de Pediatria Consensos e Recomendações*, 43(1), pp. 35-41.

Ferreira, W. F., & Sousa, J. C. (2002). *Microbiologia* (Vol. 3). Lisboa: Lidel.

Franco, J. R., Simarro, P. P., Diarra, A., & Jannin, J. G. (06 de Agosto de 2014). Epidemiology of human African trypanosomiasis. *Clinical Epidemiology*, 257-275.

Gomes, A. P., Vitorino, R. R., Costa, A. d., Mendonça, E. G., Oliveira, M. G., & Siqueira-Batista, R. (11 de Agosto de 2011). Malária grave por *Plasmodium falciparum*. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(3), 358-369.

Gradoni, L., López-Vélez, R., & Mokni, M. (2017). *MANUAL ON CASE MANAGEMENT AND SURVEILLANCE OF THE LEISHMANIASES IN THE WHO EUROPEAN REGION*. Copenhagen, Denmark.

Interministerial, C. (Dezembro de 2017). *Plano de resposta ao surto da malária em Angola*. Luanda, Luanda, Angola.

Jimenez, M., Puente, S., Gutierrez-Solar, B., Martinez, P., & Alvar, J. (1994). VISCERAL LEISHMANIASIS IN ANGOLA DUE TO *LEISHMANIA (LEISHMANIA) INFANTUM*. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 50(6), 687-692.

jornal, O. n. (19 de Setembro de 2016). Angola na linha da frente do combate à doença do sono... mas a crise está atrapalhar. Obtido em Outubro de 2018, de O novo jornal: <http://novojournal.co.ao/sociedade/interior/angola-na-linha-da-frente-do-combate-a-doenca-do-sono-masa-crise-esta-aatrapalhar-34417.html>

Kennedy, P. G. (Fevereiro de 2013). Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *The Lancet Neurology*, 12, 186-194.

Kirstein, O. D., Skrip, L., Abassi, I., lungman, T., Horwitz, B. Z., Gebresilassie, A., . . . Warburg, A. (2018). A fine scale eco-epidemiological study on endemic visceral leishmaniasis in north ethiopian villages. *Acta Tropica*, 183, 64-77.

M, O., PG, C., WC, L., JJ, M., EM, F., SC, W., & ME, W. (Setembro de 2005). Quantifying the level of under-detection of *Trypanosoma bruceirhodesiense* sleeping sickness cases. *Tropical Medicine and International Health*, 10(9), 840-849.

Maeno, Y. (12 de Outubro de 2017). Molecular epidemiology of mosquitoes for the transmission of forest malaria in south- central Vietnam. *Tropical Medicine and Health*, 45, 27-32.

Malvy, D., & Chappuis, F. (04 de Abril de 2011). Sleeping sickness. *Clinical Microbiology and Infection*, 17, 986-995.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2009). *Medical Microbiology (Vol. 6)*. Mosby Elsevier.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2016). Nematodes. Em P. R. Murray, K. S. Rosenthal, & M. A. Pfaller, *MEDICAL MICROBIOLOGY* (Vol. 8, pp. 748-765). Canada: Elsevier.

Oliveira, C. I., Nascimento, I. P., Barral, A., Soto, M., & Barral-Netto, M. (Dezembro de 2009). Challenges and perspectives in vaccination against leishmaniasis. *Parasitology International*, 58, 319-324.

Olliaro, P. L., Barnwell, J. W., Barry, A., Mendis, K., Mueller, I., Reeder, J. C., . . . Wongsrichanalai, C. (31 de Outubro de 2016). Implications of *Plasmodium vivax* Biology for Control, Elimination, and Research. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 95, 4-14.

Pace, D. (17 de Setembro de 2014). Leishmaniasis. *Journal of Infection*, 69, 10-18.

PAHO/WHO, P. A. (2017). PLAN OF ACTION TO STRENGTHEN THE SURVEILLANCE AND CONTROL OF LEISHMANIASIS IN THE AMERICAS 2017-2022. Americas.

Pública, D. N. (2016). Plano Estratégico Para o Controlo Integrado de Vectores No Combate à Malária e Arboviroses 2017-2020. Luanda, Luanda, Angola.

Pública, D. N. (2016). Relatório Síntese de Actividades 2009-2015. Ministério da Saúde, Luanda.

Pública, D. N. (2017). Relatório Anual de Actividades. Ministério da Saúde, Luanda.

Pública, D. N. (2018). Boletim epidemiológico de Angola 2013-2017. Luanda, Luanda, Angola.

Saúde-Angola, M. d. (Agosto de 2012). Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário 2012-2025. Luanda, Luanda, Angola.

Shiadeh, M. N., Niyyati, M., Fallahi, S., & Rostami, A. (Fevereiro de 2016). Human parasitic protozoan infection to infertility: a systematic review. *Parasitology Research*, Volume 115, 469-477.

Simonsen, P. E., Fischer, P. U., Hoerauf, A., & Weil, G. J. (2014). The Filariases. Em J. Farrar, P. J. Hotez, T. Junghanss, G. Kang, D. Laloo, & N. J. White, *Manson's Tropical Diseases- Twenty-Third Edition* (Vol. 23ª, pp. 737-765). Elsevier Saunders.

Singh, S., Sharma, U., & Mishra, J. (2011). Post-kala-azar dermal leishmaniasis: recent developments. *International Journal of Dermatology*, 50(Tropical medicine rounds), 1099-1108.

Takken, W., & Knols, B. G. (Janeiro de 1999). Odor-Mediated Behavior Of Afrotropical Malaria Mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, 44, 131-157.

Wernsdorfer, W. H. (2012). Global challenges of changing epidemiological patterns of malaria. *Acta Tropica*, 121, 158-165.

White, N. J. (2014). Protozoan Infections: Malaria. Em J. Farrar, P. J. Hotez, T. Junghanss, G. Kang, D. Lalloo, & N. J. White, *Manson's Tropical Diseases* (pp. 532-600). Elsevier Saunders.

WHO. (2010). Control of the leishmaniasis. WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases. Geneva: WHO Library Cataloguing.

WHO. (2011). World Health Organization: Malaria. Obtido em Março de 2018, de Malaria-World Malaria Report 2011: http://www.WHO.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/

WHO. (Agosto de 2011). World Health Organization-Lymphatic filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Lymphatic filariasis: monitoring and epidemiological assessment of mass drug administration A manual for national elimination programmes: http://www.WHO.int/lymphatic_filariasis/resources/9789241501484/en/

WHO. (2015). Guidelines for the treatment of malaria - 3rd edition. Itália.

WHO. (13 de Dezembro de 2016). World Health Organization: Malaria. Obtido em Março de 2018, de Malaria- Fact Sheet: World Malaria Report 2016: <http://www.WHO.int/malaria/media/world-malaria-report-2016/en/>

WHO. (Junho de 2017). Human African trypanosomiasis-Eliminating sleeping sickness as a public health problem is on track/ World Health Organization. Obtido em Março de 2018, de World Health Organization: http://www.WHO.int/trypanosomiasis_african/news/HAT_elimination_on_track/en/

WHO. (Janeiro de 2017). Media centre-Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness) / World Health Organization. Obtido em Março de 2018, de World Health Organization: <http://www.WHO.int/mediacentre/factsheets/fs259/en/>

WHO. (05 de Julho de 2017). World Health Organization: Global Health Observatory Data Repository (African Region). Obtido em Setembro de 2018, de Global Health Observatory Data Repository (African Region): Status of endemicity of visceral leishmaniasis Data by country: http://apps.WHO.int/gho/data/node.main-afro.NTDLEISHVEND?lang=en&TSPD_101_R0=90cd8dac0c6e66f982fb5088c74feeddzgQ000000000000002f2fabd25ffff000000000000000000000000000005bb29cf500594cd18d

WHO. (Novembro de 2017). World Health Organization: Malaria. Obtido em Março de 2018, de Malaria: Key facts: <http://www.WHO.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>

WHO. (2018). First malaria vaccine in Africa: A potential new tool for child health and improved malaria control.

WHO. (2018). Human African trypanosomiasis/World Health Organization. Obtido em Março de 2018, de World Health Organization: http://www.WHO.int/trypanosomiasis_african/disease/en/

WHO. (2018). Human African trypanosomiasis-Symptoms, diagnosis and treatment/ World Health Organization. Obtido em Abril de 2018, de World Health Organization: http://www.WHO.int/trypanosomiasis_african/disease/diagnosis/en/

WHO. (2018). Human African trypanosomiasis-The parasite/ World Health Organization. Obtido em Abril de 2018, de World Health Organization: http://www.WHO.int/trypanosomiasis_african/disease/parasite/en/

WHO. (25 de Abril de 2018). World Health Organization: Dracunculiasis (guinea-worm disease). Obtido em Agosto de 2018, de Dracunculiasis (guinea-worm disease): Key facts: [http://www.WHO.int/news-room/fact-sheets/detail/dracunculiasis-\(guinea-worm-disease\)](http://www.WHO.int/news-room/fact-sheets/detail/dracunculiasis-(guinea-worm-disease))

WHO. (2018). World Health Organization: Dracunculiasis eradication. Obtido em Agosto de 2018, de Dracunculiasis eradication: Epidemiology: <http://www.WHO.int/dracunculiasis/epidemiology/en/>

WHO. (2018). World Health Organization: Global Health Observatory (GHO) data-Leishmaniasis. Obtido em Maio de 2018, de Global Health Observatory (GHO) data-Leishmaniasis: http://www.WHO.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/

WHO. (2018). World Health Organization: Leishmaniasis. Obtido em 2018 de Maio, de Leishmaniasis/The vector: <http://www.WHO.int/leishmaniasis/vector/en/>

WHO. (2018). World Health Organization: Leishmaniasis. Obtido em 2018 de Maio, de Leishmaniasis-Clinical forms of the leishmaniasis: http://www.WHO.int/leishmaniasis/clinical_forms_leishmaniasis/en/index1.html

WHO. (14 de Março de 2018). World Health Organization: Leishmaniasis/Key facts. Obtido em Maio de 2018, de Leishmaniasis/Key facts: <http://www.WHO.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

WHO. (25 de Abril de 2018). World Health Organization: Malaria. Obtido em Setembro de 2018, de Malaria: World Malaria Day 2018: Ready to beat malaria: <http://www.WHO.int/malaria/media/world-malaria-day-2018/en/>

WHO. (2018). World Health Organization:Leishmaniasis. Obtido em Maio de 2018, de Leishmaniasis-Diagnosis, detection and surveillance: <http://www.WHO.int/leishmaniasis/surveillance/en/>

WHO. (2018). World Health Organization:Leishmaniasis-Epidemiological situation. Obtido em Abril de 2018, de Leishmaniasis-Epidemiological situation: <http://www.WHO.int/leishmaniasis/burden/en/>

WHO. (2018). World Health Organization-Lymphatic filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Lymphatic filariasis-Epidemiology: http://www.WHO.int/lymphatic_filariasis/epidemiology/en/

WHO. (2018). World Health Organization-Lymphatic filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Lymphatic filariasis-Clinical forms: http://www.WHO.int/lymphatic_filariasis/epidemiology/epidemiology_clinical_forms/en/

WHO. (2018). World Health Organization-Lymphatic filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Lymphatic filariasis-Diagnosis: http://www.WHO.int/lymphatic_filariasis/epidemiology/epidemiology_diagnosis/en/

WHO. (2018). World Health Organization-Lymphatic filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Lymphatic filariasis-Treatment and prevention: http://www.WHO.int/lymphatic_filariasis/epidemiology/treatment/en/

WHO. (4 de Abril de 2018). World Health Organization-Onchocerciasis. Obtido em Julho de 2018, de Onchocerciasis-Key facts: <http://www.WHO.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>

WHO. (11 de Maio de 2018). World Helath Organization-Lymphatic filariasis. Obtido em Julho de 2018, de Lymphatic filariasis-Key facts: <http://www.WHO.int/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>