



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ESQUISTOSSOMOSE E COINFECÇÕES
POR ENTEROPARASITAS UTILIZANDO GEOPROCESSAMENTO**

KARLA CAROLLINE VIEIRA ROLLEMBERG

Aracaju – SE

2014

KARLA CAROLLINE VIEIRA ROLLEMBERG

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ESQUISTOSSOMOSE E COINFECCÕES POR
ENTEROPARASITAS UTILIZANDO GEOPROCESSAMENTO**

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Amélia Maria Ribeiro de Jesus.

Aracaju – SE

2014

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ESQUISTOSSOMOSE E COINFEÇÕES POR
ENTEROPARASITAS UTILIZANDO GEOPROCESSAMENTO**

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovada em ____/____/____

Autor: _____

KARLA CAROLINE VIEIRA ROLLEMBERG

Orientadora: _____

PROF^a DR^a AMÉLIA MARIA RIBEIRO DE JESUS

BANCA EXAMINADORA

RESUMO

Análise geoespacial foi utilizada para estudar a epidemiologia do *Schistosoma mansoni*, parasitas intestinais e coinfeções em uma área endêmica (Ilha das Flores, Sergipe, Brasil). Foram coletados dados clínicos, sócio-econômicos, educacionais, epidemiológicos e parasitológicos georreferenciados de 500 indivíduos e analisados por meio de estatística convencional e mapas de risco produzidos por estimativa Kernel. As prevalências encontradas foram: *S. mansoni* (24,0%), *Trichuris trichiura* (54,8%), *Ascaris lumbricoides* (49,2%), ancilostomíase (17,6%) e *Entamoeba histolytica / dispar* (7,0%). Somente 59/500 (11,8%) não apresentaram qualquer uma destas infecções, enquanto que 279/500 (55,8%) foram infectados simultaneamente por três ou mais parasitas. Observou-se associação entre infecção pelo *S. mansoni* e diversas variáveis como ser do sexo masculino ($p = 0,003$), ser agricultor ($p < 0,001$), pescador ($p < 0,001$), baixo nível de escolaridade ($p < 0,001$), baixa renda ($p = 0,0005$), contato com a água ($p < 0,001$) e beber água não tratada ($p < 0,001$). Observamos, também, uma associação entre a infecção por *A. lumbricoides* e baixa renda ($p = 0,002$), entre a ancilostomíase e baixa renda ($p = 0,01$). Infecções por *A. lumbricoides* e por *T. trichiura* foram correlacionados com o consumo de água não tratada ($p = 0,02$), enquanto que a sua correlação com o esgoto a céu aberto residencial foi de $p = 0,001$ e $p = 0,0005$, respectivamente. Os mapas do estimador Kernel mostram que as áreas de alto risco coincidem com as regiões mais pobres e sem um sistema de esgoto adequado. Estes resultados exigem uma abordagem integrada para efetivamente controlar múltiplas infecções parasitárias.

Palavras-chave: Esquistossomose; *Schistosoma mansoni*; Geo-helminthos; Parasitas intestinais.

ABSTRACT

Geospatial analysis was used to study the epidemiology of *Schistosoma mansoni*, intestinal parasites and co-infections in an area (Ilha das Flores) in Sergipe, Brazil. We collected individually georeferenced clinical, socioeconomic, educational, epidemiological and parasitological data from 500 subjects and analyzed them by conventional statistics and produced risk maps by Kernel estimation. The prevalence rates found were: *S. mansoni* (24.0%), *Trichuris trichiura* (54.8%), *Ascaris lumbricoides* (49.2%), Hookworm (17.6%) and *Entamoeba histolytica/dispar* (7.0%). Only 59/500 (11.8%) individuals did not present any of these infections, whereas 279/500 (55.8%) were simultaneous infected by three or more parasites. We observed associations between *S. mansoni* infection and various variables such as male gender ($p = 0.003$), farmer ($p < 0.001$) fisherman ($p < 0.001$), low educational level ($p < 0.001$) low income ($p = 0.0005$), water contact ($p < 0.001$) and drinking untreated water ($p < 0.001$). We also noted an association between *A. lumbricoides* infection and low income ($p = 0.002$), between hookworm infection and low income ($p = 0.01$). *A. lumbricoides* infection and *T. trichiura* infection were both correlated with drinking untreated water at the level of $p = 0.02$, while their correlation with residential open-air sewage was at $p = 0.001$ and $p = 0.0005$, respectively. The Kernel estimator maps show that high-risk areas coincide with the poorest regions of the villages as well as with the part of the villages without an adequate sewage system. These findings call for an integrated approach to effectively control multiple parasitic infections.

Keywords: Schistosomiasis; *Schistosoma mansoni*; Soil-transmitted helminths; Intestinal parasites.

LISTA DE ABREVIATURAS

CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
CPRM	Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
IFN	Interferon
IL	Interleucina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCE	Programa de Controle da Esquistossomose
PECE	Programa Especial de Controle da Esquistossomose
RM	Ressonância Magnética
SIG	Sistemas de Informações Geográficas
TGF	Fator de transformação do crescimento
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TNF	Fator de necrose tumoral
US	Ultrassom

SUMÁRIO

1	REVISÃO DE LITERATURA.....	08
1.1	INTRODUÇÃO.....	08
1.2	SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA.....	11
1.3	TRANSMISSÃO DA DOENÇA.....	12
1.4	DIAGNÓSTICO.....	13
1.4.1	DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	13
1.4.2	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	14
1.4.3	DIAGNÓSTICO POR MÉTODOS DE IMAGEM.....	15
1.4.4	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	17
1.5	FORMAS CLÍNICAS.....	17
1.6	IMUNOPATOGÊNESE.....	20
1.7	TRATAMENTO.....	21
1.8	COINFECÇÃO COM ENTEROPARASIToses.....	22
1.9	GEOPROCESSAMENTO EM SAÚDE.....	23
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
2	ARTIGO ORIGINAL.....	30
	RESUMO.....	31
	INTRODUÇÃO.....	32
	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
	REFERÊNCIAS.....	37
	APÊNDICE I.....	40
	APÊNDICE II.....	43

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Introdução

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por parasita multicelular da classe *Trematoda*, espécie *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*), que afeta cerca de 235 milhões de indivíduos em 76 países da África, Ásia e Américas (WHO, 2009). Constitui-se ainda em risco para 732 milhões de pessoas residentes em áreas endêmicas (CHITSULO *et al.*, 2000). No Brasil, a doença parece ter sido introduzida no período colonial, com a vinda dos escravos africanos, e hoje se constitui ainda um dos mais importantes países de distribuição da doença no mundo (VERONESI, 2010).

Estima-se que mais de 1,3 bilhão de pessoas no mundo estão infectadas com *Ascaris lumbricoides*, 1,25 bilhão por *Trichuris trichiura* (WHO, 2010) e 740 milhões por ancilostomíase. Ancilostomíase humana é uma doença causada por helmintos transmitidos pelo solo (STH), causada pelos parasitas nematóides *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* (DA SILVA *et al.*, 2003). Infecções por protozoários também são problemas comuns em todo o mundo. *Giardia lamblia*, afeta cerca de 33% das pessoas nos países em desenvolvimento. Amoebíase (*Entamoeba histolytica*) ocorre em todos os países em desenvolvimento dos trópicos, chegando a 50% de prevalência na população em geral e é estimada em causar mais de 100.000 mortes por ano (WHO, 2010).

Poliparasitismo afeta uma proporção substancial da população e representa um importante problema de saúde (HOTEZ *et al.*, 2010). No Brasil, a esquistossomose é associada à coinfeções com nematóides intestinais, tais como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e giardíase (ROLLEMBERG *et al.*, 2011). No entanto, poucos estudos têm sido realizados abordando a prevalência, os tipos de interações que ocorrem entre as diferentes espécies de parasitas, a distribuição geográfica e os fatores sócio-econômicos e epidemiológicos associados a essas infecções e o impacto a longo prazo sobre a saúde humana. A capacidade de prever a distribuição das coinfeções em larga escala geográfica tem implicações importantes para a concepção de programas de controle de doenças tropicais negligenciadas (BROOKER *et al.*, 2002; BROOKER & CLEMENTS, 2009; HOTEZ *et al.*, 2010).

O ciclo de transmissão do *S. mansoni* é através da eliminação dos ovos do *S. mansoni* nas fezes do hospedeiro infectado (homem), passando por transformações, e em moluscos do

gênero *Biomphalaria*, que residem em águas de fluxo lento, como canais de irrigação, córregos, riachos e lagoas.

O dimensionamento da prevalência de parasitas intestinais no Brasil tem sido procurado desde os anos 40. No entanto, os maiores levantamentos parasitológicos foram realizados na década de 70, mas nos últimos anos, temos estudos apenas isolados, que não refletem a totalidade do Brasil, devido à diversidade geográfica e do estado de desenvolvimento social, econômico e cultural entre as regiões (CAMPOS *et al.*, 2002). Um estudo multicêntrico foi realizado em 10 estados do Brasil, em escolares de 7 a 14 anos, e encontraram uma positividade de 55,3% para qualquer tipo de parasita intestinal, sendo os mais frequentes: *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e *G. lamblia* (CAMPOS *et al.*, 2002).

A Esquistossomose mansoni apresenta-se como um amplo espectro clínico, havendo formas assintomáticas e diversos graus de doença, até formas graves irreversíveis, que podem culminar em morte. Assim, classifica-se a infecção por *S. mansoni* em quatro formas clínicas: a forma aguda e três formas crônicas, a seguir, intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica (NEVES, 2005). A forma aguda não é habitualmente encontrada em áreas endêmicas, sendo restrita a indivíduos que visitam áreas de risco. As formas crônicas são mais prevalentes e associadas à morbidade em áreas endêmicas.

A imunopatogênese da esquistossomose é complexa e diversos aspectos ainda são obscuros. Na forma aguda da doença, as manifestações clínicas estão associadas à presença de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e imunocomplexos circulantes no soro dos pacientes (DE JESUS *et al.*, 2002). A patogênese das formas crônicas graves da esquistossomose foi vastamente estudada e é consenso que esta resulta da resposta imune celular do hospedeiro aos ovos depositados pelo *S. mansoni*, principalmente no sistema venoso portal. Nas fases iniciais, a resposta granulomatosa do tipo Th2 demonstra ser a responsável pela fibrose periportal em camundongos (PEARCE, 1991; VELLA & PEARCE 1992; RIBEIRO DE JESUS, 2004) e no homem (JESUS, 2003). Na fibrose mais grave, ainda não está claro que tipo de resposta imune é indutora de lesão, mas, estudos em modelo de camundongo mostra o papel da resposta Th17 na patogênese das lesões (STADECKER, 2012, 2013).

O diagnóstico deve ser feito pela associação do quadro clínico-epidemiológico, com método laboratorial direto, sendo a pesquisa de ovos de *S. mansoni* nas fezes pela técnica quantitativa de Kato-Katz a mais utilizada (WHO, 2010).

A morbidade da doença, representada principalmente pelas formas mais graves, está associada, entre outros fatores, à intensidade e duração da infecção e à resposta imune do hospedeiro aos antígenos do parasito (SLEIGH *et al.*, 1985; COURA FILHO *et al.*, 1992;

CHEEVER, 1992; DE JESUS *et al.*, 1993; DE JESUS *et al.*, 2004). A carga parasitária, por sua vez, é influenciada pelo grau de contato com a água, reflexo das condições socioeconômicas e culturais da população (BUTTERWORTH *et al.*, 1988; RIHET *et al.*, 1991). Deve-se observar ainda que a morbidade da doença pode acarretar prejuízos tanto à cognição e desenvolvimento intelectual das crianças infectadas quanto à produtividade dos trabalhadores (COURA FILHO, 1997).

A importância do tratamento consiste em curar a doença, reduzir ou diminuir a carga parasitária do hospedeiro, impedir a evolução para as formas graves, e também minimizar a produção e a eliminação dos ovos do helminto como uma forma de prevenção primária da transmissão da doença, e pode ser feito através dos fármacos praziquantel e oxaminiquine (VITORINO, 2012).

No Brasil, a modelagem espacial da coinfeção tinha sido largamente ignorado, mas nos últimos 10 anos, alguns estudos têm investigado a distribuição espacial da coinfeção entre *S. mansoni* e ancilostomídeos (BETHONY *et al.*, 2001; GAZZINELLI *et al.*, 2001; RASO *et al.*, 2006; RASO *et al.*, 2007).

O Sistema de Informação Geográfica (SIG) fornece técnicas melhoradas para o armazenamento, consulta e análise espacial desenvolvido a partir de um conjunto de ferramentas para a manipulação de informações espaciais, destinado a identificar as variáveis que revelam os fatores sociais, econômicos e ambientais, onde os riscos de saúde estão presentes (HINO, 2006).

Esta monografia faz uma revisão sobre os aspectos epidemiológicos, clínicos, e imunopatogênicos da esquistossomose e apresenta um estudo submetido à publicação que busca demonstrar uma modelagem dos aspectos geográficos associados à ocorrência da esquistossomose e outras infecções por parasitas intestinais. Utilizamos como modelo o Município de Ilha das Flores, área endêmica situada na fronteira entre Sergipe e Alagoas, às margens do Rio São Francisco, região com um extenso projeto de irrigação construído pela CODEVASF e vasta área de rizicultura.

O objetivo foi determinar a prevalência e co-ocorrência de *S. mansoni* e outros parasitas intestinais e associar essas infecções com conhecidos fatores de risco socioeconômicos e ambientais na comunidade rural. Foi realizada análise estatística espacial, a distribuição binomial de infecção por *S. mansoni*, e o sistema de esgotos das casas, contribuindo assim para o planejamento de medidas integradas para controle da doença no município.

Este trabalho irá acrescentar novas perspectivas sobre a epidemiologia e ecologia das doenças parasitárias em escalas geográficas tentando unir esforços às abordagens tradicionais. O trabalho também permite analisar a distribuição das doenças parasitárias estudadas e pode fornecer ajuda para informar quais intervenções devem ser orientadas geograficamente para trazer benefícios potenciais para a população afetada.

1.2 Situação epidemiológica

Com prevalência mundial estimada de 235 milhões de indivíduos (WHO, 2009), a esquistossomose tem uma grande importância epidemiológica e socioeconômica por demandar custos com medidas de controle e comprometer indivíduos em idade produtiva. A doença afeta 76 países da África, Ásia e Américas e constitui-se em risco para 732 milhões de pessoas residentes em áreas endêmicas (CHITSULO *et al.*, 2000; WHO, 2009).

Em geral, a faixa etária com maiores taxas de infecção está compreendida entre 15 e 20 anos, período em que também há maior eliminação de ovos nas fezes (ROLLEMBERG, 2011). Os indivíduos vão acumulando contínuas infecções desde pequenos, em áreas endêmicas. A carga parasitária tende a baixar a partir dos 20 anos, devido ao envelhecimento e a morte natural dos helmintos. Este fato pode ser atribuído também ao aumento da resistência dos indivíduos no decorrer destas reinfecções.

No Brasil, em 1996 estimou-se em 7,1 milhões o número de portadores de esquistossomose (KATZ & PEIXOTO, 2000), a maioria destes localizados nos estados do Nordeste (CORRÊA, 1998). Os principais estados atingidos são Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Paraíba e Pernambuco. Os estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Espírito Santo, Paraná, Pará, Maranhão, Piauí, Paraíba, Ceará e Rio Grande do Norte também possuem grande prevalência, mas em menor escala (ANDRADE, 1998).

Em 1975 foi criado no Brasil o Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE), e mais de 12 milhões de tratamentos foram realizados em todo o país, principalmente na região Nordeste. Como resultado desse programa foi possível reduzir o número de portadores as formas graves da doença e a taxa de mortalidade (KATZ & ALMEIDA, 2003).

Segundo dados do Ministério da Saúde, o estado de Sergipe apresenta uma das maiores prevalências de esquistossomose do país, no período de 1980 a 1989 foi de 17,3%, segunda maior do Brasil, menor apenas que a do estado de Alagoas. Considerando-se o período de 1990 a 2002, a média no estado foi de 17,7%, bem acima da média nacional de

9,2% (COURA, 2004). Nos últimos inquéritos coproscópicos (2005 a 2008), realizados pelo Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) através da Diretoria de Vigilância à Saúde e Centro de Controle de Zoonoses no estado de Sergipe, o município de Ilha das Flores foi considerado área de alta endemicidade para a esquistossomose, o número de pacientes infectados em 2007 foi cerca de 46,5% (ROLLEMBERG, 2011).

1.3 Transmissão da doença

Existem seis espécies de *Schistosoma* que podem causar esquistossomose ao homem: *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. malayensis*, *S. mansoni* e *S. mekongi*. Mas, apenas *S. mansoni* é encontrada no continente americano (PASSOS *et al.*, 1998), concentrando-se nas Antilhas, Venezuela, Suriname e Brasil. Para esta espécie, não se reconhece uma raça não patogênica para o homem, apesar de existir diferenças entre elas, como: na quantidade de ovos eliminados nos locais de postura, na patogenicidade, na infecciosidade para o caramujo, na periodicidade de eliminação de cercárias, na resposta aos medicamentos, na taxa de crescimento, no período de pré-latência, e na imunogenicidade, além de pequenas alterações morfológicas.

A transmissão da esquistossomose se dá através da eliminação dos ovos do *S. mansoni* nas fezes do hospedeiro infectado (homem). Na água, eclodem, liberando uma larva ciliada denominada miracídio, formas infectantes para o hospedeiro intermediário, viáveis até 24 horas em meio aquoso e em temperatura adequada, tempo para que infecte caramujos do gênero *Biomphalaria sp.* O parasito multiplica-se no caramujo, passando para as fases de esporocisto primário e secundário, e em quatro a sete semanas dá origem a milhares de cercárias, que são liberadas e ficam livres nas águas superficiais, aptas para a penetração ativa na pele do homem, infectando-o, e transformando-se em esquistossômulos (PASSOS *et al.*, 1998). Estes ao chegarem num vaso, são levados passivamente até os pulmões, coração e todo o organismo, chegando finalmente ao sistema porta intra-hepático. Nesses vasos, os esquistossômulos se alimentam e se transformam em vermes adultos machos e fêmeas, que migram acasalados para a veia mesentérica inferior (NEVES, 1998), onde residem. Os vermes têm reprodução sexuada e acasalam no plexo mesentérico, liberando ovos que são excretados através dos vasos e paredes do intestino, sendo eliminados nas fezes.

A transmissão da esquistossomose ocorre onde há insuficiência de saneamento básico e escassez de abastecimento de água domiciliar ou outras fontes adequadas de água potável, em que a população depende do contato com as coleções hídricas superficiais (rios,

lagos, lagoas e represas) para suas atividades cotidianas. Nessas coleções, a transmissão é possibilitada pela presença dos hospedeiros intermediários da doença, os caramujos de água doce do gênero *Biomphalaria*, infectados por águas contaminadas com fezes humanas contendo ovos viáveis de *S. mansoni* (AMARAL & PORTO, 1994).

1.4 Diagnóstico

1.4.1 Diagnóstico clínico

Embasado na anamnese e exame físico, é de suma importância realizar anamnese minuciosa dando relevância a informações acerca da história geográfica, da exposição à água ou a alimentos potencialmente contaminados, banhos ou contato com águas superficiais de fluxo lento como córregos e lagoas com caramujos, viagens a áreas endêmicas e a ocorrência de sinais e sintomas das síndromes agudas da infecção (dermatite cercariana e febre de Katayama), associada aos achados do exame físico para o diagnóstico presuntivo da esquistossomose (MAHMOUD, 2008). A naturalidade do paciente também é relevante. Pessoas provenientes de áreas urbanas ou indenes, que nunca tiveram contato com o *S. mansoni* e que, portanto, são desprovidas de imunidade, frequentemente apresentam episódios agudos da condição mórbida com sintomas associados a um quadro alérgico. As formas agudas da esquistossomose estão muito relacionadas ao turismo ecológico e às precárias condições de saneamento. Em contrapartida, indivíduos que residem em áreas endêmicas habitualmente não exibem as manifestações da fase aguda, apresentando as formas crônicas da doença (PORDEUS, 2008).

O início da esquistossomose coincide com a penetração da cercária na pele, que pode ser assintomática ou com intensa manifestação pruriginosa – dermatite cercariana, caracterizada por micropápulas “avermelhadas” semelhantes a picadas de insetos, com duração, em geral, de 24 a 72 horas, podendo chegar até 15 dias, sendo este o primeiro sintoma a ser observado pelo médico (VERONESI, 2010).

A classificação das formas clínicas de esquistossomose por exame clínico baseia-se na palpação do fígado e do baço, assinalados como impalpável, palpável à inspiração simples, profunda, ao nível ou abaixo do rebordo costal. Neste último caso, medido em centímetros. As medidas do fígado são tomadas no rebordo costal, na linha médio clavicular, para o lobo direito, ao nível do apêndice xifóide para o lobo esquerdo do órgão. O baço é

medido a partir do rebordo costal esquerdo no sentido de seu maior volume (BINA & PRATA, 2003).

1.4.2 Diagnóstico laboratorial

Diante da suspeita, baseada nos dados clínicos e epidemiológicos, está indicada a realização da avaliação laboratorial para confirmação diagnóstica. Essa avaliação pode ser feita por método direto, com visualização dos ovos do *S. mansoni* nas fezes ou tecidos, ou por método indireto, baseado em mecanismos imunológicos, envolvendo reação antígeno-anticorpo, mais empregados em casos de difícil diagnóstico pelos métodos diretos tradicionais (BARBOSA, 1995).

A OMS recomenda utilizar o exame parasitológico de fezes pelo método Kato-Katz, por ser mais sensível, rápido e de fácil execução, além de ser o mais preciso qualitativa e quantitativamente, detectando a presença de ovos nas fezes, o que ocorre após o 45º dia de infecção. Há importantes variações na positividade do exame de fezes, na dependência de fatores, tais como, carga parasitária, experiência do laboratorista e tempo de infecção (quanto mais antiga a infecção, no geral, menor é a presença de ovos nas fezes), (FARIAS, 1968). O exame de fezes possui baixa sensibilidade, sobretudo em áreas nas quais predominam as infecções por *S. mansoni* com pequena carga parasitária, recomendando-se a realização de exames laboratoriais com um mínimo de três amostras sequenciais de fezes, coletadas em dias distintos, com intervalo máximo de 10 dias entre a primeira e a última coleta.

A eclosão de miracídeos, as reações sorológicas, a biópsia retal e a biópsia hepática são métodos auxiliares. No entanto, os dois últimos são cada vez menos usados, sendo reservados para diagnósticos em condições muito especiais. A biópsia retal caiu no desuso por causar traumas físicos e também psicológicos e a biópsia hepática é utilizada apenas quando é necessário conhecer o quadro histológico do fígado ou em casos de diagnóstico diferencial (TAVARES, 2007).

Os ensaios imunológicos são necessários em algumas situações, sendo mais empregadas na fase crônica da doença (são positivas a partir do 25º dia). As principais são intradermoreação (apropriada para inquéritos epidemiológicos e para o diagnóstico dos pacientes não oriundos de área endêmica, com quadro sugestivo de alterações relacionadas à fase pré-postural), reações de fixação do complemento, imunofluorescência indireta, técnica imunoenzimática por ELISA de captura (FARIAS, 1968). A positividade dos exames imunológicos não indica necessariamente infecção ativa por *S. mansoni*, pois os anticorpos

circulantes permanecem após a cura da doença, por isso, tais provas não são úteis para comprovação da eficácia do tratamento medicamentoso.

A suspeição da esquistossomose também pode ser feita por meio de exames inespecíficos, tais como, o hemograma, no qual a leucocitose é observada em 25% a 30% dos casos (MOTT, 1984), mas, segundo a OMS, é a eosinofilia acentuada (540 a 7380 cel/mm³) o achado laboratorial mais frequente na fase aguda. As enzimas hepáticas também se encontram alteradas, com predomínio da fosfatase alcalina, seguida da gama-glutamil transferase, do TGO e do TGP. Anemia normocítica ou microcítica e hipocrômica, leucopenia e trombocitopenia são vistos nas formas crônicas compensadas. Há hipoalbuminemia leve na forma compensada e intensa na descompensada, com acentuada elevação da gamaglobulinemia. As provas de função hepática, na fase compensada da forma hepatoesplênica, são normais, exceto a fosfatase alcalina que se encontra aumentada. Já na fase descompensada, verificam-se discretas elevações das aminotransferases (100 a 200 UI), bilirrubinas (2 a 5 mg%) e alargamento do tempo de atividade de protrombina (FARIAS, 1968). As provas de função renal encontram-se, em geral, dentro dos valores de referência, salvo nos casos de nefropatia esquistossomótica avançada (PRATA, 1987).

1.4.3 Diagnóstico por métodos de imagem

Os exames de imagem são utilizados para avaliação do comprometimento orgânico decorrente da infecção por *S. mansoni* em suas várias formas de evolução. Dentre eles, os mais importantes são, a radiografia de tórax e o ecocardiograma, que avaliam a forma vasculo-pulmonar, e a ultrassonografia abdominal e a endoscopia digestiva alta e baixa que avaliam a forma hepatoesplênica (ABDEL, 1992).

O ultrassom (US) abdominal é considerado método de eleição para a avaliação inicial do paciente esquistossomótico, em virtude de sua ampla disponibilidade, excelente relação custo-benefício e por ser um exame não invasivo. Além dessas vantagens, o US possui boa sensibilidade e reprodutibilidade para detecção de nódulos sideróticos esplênicos e na mensuração do volume do fluxo na veia porta em pacientes portadores de hipertensão portal, com o estudo utilizando a técnica *doppler*. Tem como desvantagem o fato de ser operador-dependente, sobretudo em relação à medida do diâmetro dos vasos portais, elemento imprescindível para classificação da fibrose periportal. O espessamento periportal detectado no US se correlaciona com a fibrose periportal encontrada nas biópsias em 100% dos casos (HOMEIDA *et al.*, em 1988). A fibrose periportal se correlaciona diretamente com as

condições clínicas e os riscos de complicação pela doença. A hematêmese, a escleroterapia, a transfusão sanguínea e o edema de membros inferiores ocorrem, com frequência mais elevada em pacientes com espessamento periportal maior. Outros parâmetros relacionados com a intensidade da fibrose periportal são a esplenomegalia, os calibres da veia porta e da veia esplênica, a presença de circulação colateral e o número e tamanho das varizes esofágicas vistas na endoscopia (ABDEL-WAHAB *et al.*, 1992). Nesse estudo, esses autores graduaram a intensidade ultrassonográfica da “fibrose” periportal de acordo com a medida média da espessura de três ramos portais periféricos (qualquer ramo após a primeira divisão dos ramos direito e esquerdo): Grau I: espessura média de 3 a 5 mm; Grau II: espessura média > 5 a 7 mm; Grau III: espessura média > 7 mm.

A primeira tentativa de padronização da execução do US e da análise de seus achados na avaliação da morbidade da esquistossomose mansônica foi publicada em 1992 (CAIRO WORKING GROUP, 1992). Em encontro internacional realizado em 1996 (“Second International Workshop on Ultrasound in Schistosomiasis”), em Niamey, na Nigéria, definiu-se uma nova padronização da avaliação ultrassonográfica da esquistossomose, baseada no protocolo de Cairo. Esta padronização foi revista por um grupo de especialistas no assunto no “Satellite Symposium on Ultrasound Methodology in *Schistosoma mansoni* Infection”, ocorrido em 1997, na cidade de Belo Horizonte. A OMS produziu uma publicação resumindo os principais aspectos da metodologia proposta para a avaliação ultrassonográfica da esquistossomose (NIAMEY WORKING GROUP, 2000). Definiram-se os cortes para avaliação ultrassonográfica do fígado, os padrões de imagem hepática ultrassonográfica, a metodologia para a medida do diâmetro dos ramos portais de segunda ordem e a organometria – lobos direito e esquerdo do fígado, baço, diâmetro interno da veia porta e espessura da parede dos ramos secundários da veia porta. Aspectos qualitativos da textura hepática (periportal) e variáveis quantitativas, como calibre de vasos e espessura de suas paredes (ramos subsegmentares da veia porta), foram utilizados para a classificação da morbidade ultrassonográfica da doença. Esta publicação estabeleceu um protocolo de exame ultrassonográfico padronizado, o que permite a execução de estudos de morbidade comparáveis e com ampla aceitação internacional (SILVA, 2007).

A ressonância magnética (RM) tem demonstrado utilidade para avaliação das alterações morfológicas hepáticas e esplênicas, com excelente acurácia e reprodutibilidade, embora ainda seja um método pouco acessível. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) possibilita a avaliação da colangiopatia esquistossomótica, substituindo a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Além disso, pode ser útil na

complementação do diagnóstico clínico presuntivo da mielorradiculopatia esquistossomótica, demonstrando alterações em virtualmente todos os casos em que foi utilizada como método de estudo da medula espinhal.

1.4.4 Diagnóstico diferencial

A esquistossomose se assemelha a diversas entidades nosológicas, em função das inúmeras manifestações clínicas que ocorrem durante sua evolução, por isso, torna-se imprescindível que se faça o diagnóstico diferencial para cada fase evolutiva da infecção.

A Dermatite cercariana pode ser confundida com doenças exantemáticas (sarampo, rubéola, escarlatina), com dermatite por larvas de helmintos, por produtos químicos lançados nas coleções hídricas ou, ainda, por cercárias de parasitas de aves (VITORINO, 2012).

A fase aguda pode mimetizar o quadro de outras condições infecciosas agudas, tais como febre tifóide, malária, hepatites virais anictéricas (A e B), estrombiloidíase, amebíase, mononucleose, tuberculose miliar, ancilostomíase aguda, brucelose e doença de Chagas aguda.

A forma crônica pode ser confundida com outras parasitoses intestinais como, amebíase, estrombiloidíase e giardíase, além de outras doenças do aparelho digestivo que cursam com hepatoesplenomegalia: calazar, leucemia, linfomas, hepatocarcinoma, salmonelose prolongada, forma hiper-reativa da malária (esplenomegalia tropical) e cirrose.

1.5. Formas clínicas

A evolução clínica da esquistossomose depende da resposta do hospedeiro à invasão, ao desenvolvimento e à oviposição do verme. Os vermes adultos machos e fêmeas do *S. mansoni*, migram para a veia mesentérica inferior (NEVES, 1998), onde residem acasalados. Os vermes têm reprodução sexuada e acasalam-se no plexo mesentérico, liberando ovos que são excretados através dos vasos e paredes do intestino, sendo eliminados nas fezes. Alguns deles são carreados pela circulação sanguínea para o sistema porta do fígado (SLEIGH *et al.*, 1985). Os ovos impactados na circulação hepática iniciam uma reação inflamatória, sendo a base para as alterações histopatológicas, que causam a hipertensão portal, característica da patogênese da forma crônica da esquistossomose (WARREN, 1975).

A apresentação clínica é consensualmente classificada em duas fases, aguda e crônica. A fase aguda pode ser assintomática, representando a maioria dos casos. Nesta forma pode apresentar sintomas subclínicos e frequentemente não é diagnosticada ou é confundida com outras doenças da infância quando, geralmente, ocorre a maior parte do primeiro contato. O diagnóstico, quando ocorre, é acidental ao encontrar os ovos nos exames de fezes de rotina. Por isto, a importância da realização de exames de fezes de rotina nas áreas endêmicas por meio das ações da atenção básica ou do programa de controle.

A fase aguda pode ser ainda sintomática, de difícil diagnóstico devido à inespecificidade dos sinais e sintomas, mas a história epidemiológica auxilia no diagnóstico. Nos casos em que o número de parasitos é grande e a sensibilidade exacerbada, pode ocorrer a síndrome toxêmica ou febre de Katayama, que ocorre cerca de 21 dias após o contato com águas contaminadas, podendo as manifestações clínicas persistirem até 120 dias após a infecção, coincidindo com a fase de positividade do exame parasitológico de fezes. Os sintomas característicos dessa fase são inespecíficos, como febre (90%), astenia (100%), calafrios (80,6%), edema (48,4%) mialgia (74,2%), dor abdominal difusa (93,5%), diarreia (80,6%), sintomas respiratórios como tosse (80,6%) e dispnéia (51,6%), eosinofilia acentuada (100%), insuficiência ventilatória restritiva (29%), elevação de enzimas hepáticas (38%) e pericardite (19%) (DE JESUS, 2004), e o fígado e o baço aumentam discretamente de volume. Essa sintomatologia, em geral, não é encontrada em indivíduos residentes em zonas endêmicas, pois, desde a infância, em contato com a forma larvária infectante, desenvolvem certa resistência, e neles, a fase aguda pode passar despercebida. Dependendo da maior ou menor susceptibilidade do indivíduo e da intensidade da infecção, após seis meses de infecção o paciente pode evoluir para a fase crônica da doença.

A fase crônica tem dois estágios principais: forma intestinal ou hepatointestinal e, a mais grave, forma hepatoesplênica, representada pelo crescimento e endurecimento do fígado e do baço. Todavia, ovos e vermes adultos do parasito podem ser encontrados em qualquer órgão ou tecido do corpo humano, representando as formas ectópicas, surgindo nos pulmões, cérebro, testículos, ovários, pele, retina, tireóide, coração, entre outros. Pode ocorrer em pacientes com altas ou baixas cargas parasitárias.

A forma intestinal é a mais comum, e está associada a pacientes com parasitológico de fezes positivo e baixas cargas parasitárias. Pode ser assintomática ou caracterizada por diarreias repetidas, mucossanguinolentas ou não. O fígado e baço não são palpáveis, existindo com frequência, queixa de dor ou desconforto abdominal, especialmente no hipocôndrio direito. O paciente com esta forma clínica pode permanecer estável, e

posteriormente evoluir com agravamento das lesões hepáticas desenvolvendo a forma hepatointestinal e hepatoesplênica, esta última com evolução relacionada a exposições repetidas à infecção e a características genéticas individuais.

As pessoas que vivem em áreas endêmicas geralmente apresentam a forma hepatointestinal e alguns evoluem para a forma hepatoesplênica. Muitas vezes não apresentam sintomas. Nos pacientes que apresentam queixas, os sintomas incluem desânimo, indisposição, tonturas e cefaléia. Os sintomas digestivos incluem sensação de plenitude, flatulência e dor epigástrica. Podem apresentar surtos diarréicos e disenteria, e quando há hepatomegalia, o fígado mostra-se de consistência aumentada, e baço palpável.

Por estar associada a altas cargas parasitárias a forma hepatoesplênica é a mais comum em pacientes submetidos a exposições repetidas, procedentes de áreas de alta prevalência. Espera-se que até 10% dos indivíduos apresentem essa forma em áreas de alta endemicidade onde não existem medidas de controle. É caracterizada por hepatoesplenomegalia, associada na maioria das vezes à hipertensão portal, a qual tem como complicação principal a formação de circulações colaterais a nível de esôfago e fundo gástrico. É responsável pela alta morbidade e mortalidade produzida pela doença, habitualmente devido a sangramento digestivo por ruptura das varizes de esôfago e estômago. Esta complicação também eleva os custos com assistência médica (BINA & PRATA, 2003). A fibrose de Symmers, forma grave ou avançada que se caracteriza morfológicamente pela fibrose hepática periportal também é característica dessa classe.

A forma hepatoesplênica pode ser subdividida em compensada e descompensada. A fase descompensada é mais rara atualmente e há alteração da função hepática, com aparecimento de icterícia e ascite. A descompensação está relacionada aos eventos de hemorragia digestiva, isquemia hepática e fatores associados como hepatites virais, alcoolismo entre outros. Podem surgir sinais e sintomas de encefalopatia hepática. O primeiro sinal de descompensação da doença pode ser a hemorragia digestiva evidenciada pela hematêmese ou melena. Na faixa etária dos 5 aos 14 anos, 50% dos pacientes não apresentam hipertensão portal. Nos adultos, a hipertensão portal é o sintoma predominante e 30% a 40% deles apresentam hemorragia digestiva proveniente da rotura de varizes esofagogástricas. O quadro pode evoluir para outras complicações como desnutrição acentuada e caquexia, podendo representar o quadro terminal do paciente (DA SILVA, 2005).

Outras complicações menos comuns, descritas na forma hepatoesplênica da esquistossomose, incluem hipertensão pulmonar, lesão renal, infantilismo e hiperesplenismo (VERONESI, 2010). As lesões vasculares pulmonares determinadas pelos ovos de *S.*

mansoni, por vezes suficientemente numerosas e disseminadas que podem causar obstrução do sistema arterial e conseqüente hipertensão da pequena circulação. Estas lesões não costumam prejudicar as trocas gasosas e, assim, não há insuficiência respiratória, mas a repercussão se faz sobre o coração direito com o aparecimento de hipertrofia ventricular direita e é este comprometimento cardíaco que acaba assumindo o aspecto fisiopatológico principal e causa da morte nesses pacientes (ANDRADE, 1998). Formas pseudotumorais de esquistossomose foram também descritas em diversas áreas do peritônio e no reto. O acometimento do rim ocorre em cerca de 15% dos pacientes, com glomerulopatia, sendo a síndrome nefrótica a forma mais comum. Os casos mais graves chegam à insuficiência renal crônica. Nas formas neurológicas as lesões do sistema nervoso central são decorrentes da presença de ovos e de granulomas esquistossomóticos no sistema nervoso, levando a lesão por efeito de massa, sendo a mielite transversa a lesão mais frequente. Esta lesão pode ocorrer em qualquer momento da evolução de um paciente com esquistossomose. Não se sabe ao certo qual sua incidência, mas tem sido descrita mais frequentemente em pacientes com esquistossomose intestinal e com baixas cargas parasitárias. O quadro clínico típico se caracteriza por dor lombar, com irradiação para membros inferiores, diminuição da força muscular e alterações sensitivas nestes membros, além de perda do controle dos esfíncteres. Esta forma de esquistossomose pode deixar sequelas graves, principalmente se houver atraso no diagnóstico e tratamento.

1.6. Imunopatogênese

A imunopatogênese da esquistossomose ainda se mostra como um enigma. Modelos experimentais, apesar de ajudarem na elucidação de alguns aspectos relativos à resposta granulomatosa em torno do ovo de *S. mansoni* nos tecidos que ocorre na fase crônica da doença, não representam muito bem a fibrose de Symmers que ocorre na forma hepatoesplênica grave. Da mesma forma, não existe um bom modelo para a fase aguda da doença.

Na forma aguda da doença, as manifestações clínicas estão associadas à presença de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e de imunocomplexos circulantes no soro dos pacientes (DE JESUS *et al.*, 2002). A patogênese das formas crônicas graves da esquistossomose foi vastamente estudada e é consenso que esta resulta da resposta imune do hospedeiro aos ovos depositados pelo *S. mansoni*, principalmente no sistema venoso portal.

Estudos observaram uma associação entre níveis baixos de Interferon Gama (IFN- γ) e fibrose periportal (CHITSULO *et al.*, 2000). A expressão de IL-5, IL-10, IL-13 e TGF- β estão associadas com grau III de fibrose hepática e os níveis de IL-5 e IL-13 estavam aumentados significativamente em pacientes que desenvolveram fibrose hepática mais grave (DE JESUS *et al.*, 2002). Mais recentemente, estudos em camundongos demonstraram a influência da citocina IL-17 (resposta Th17) na fibrose hepática da esquistossomose, sendo a produção de IL-23 e IL-1beta, importantes para a indução da produção desta citocina (SHAINHEIT *et al.*, 2011).

A reação granulomatosa de hipersensibilidade tardia, produzida em torno dos ovos que obstruem a microcirculação portal, constitui a base histopatológica das formas graves da esquistossomose (WARREN, 1975).

Os *Schistosomas* escapam das respostas imunes de defesa através de vários mecanismos, dentre eles a liberação de antígenos de sua superfície e adsorção de antígenos do hospedeiro em seu tegumento (NEVES, 2005).

1.7 Tratamento

O tratamento atualmente pode ser feito com oxaminiquine ou praziquantel, sendo este último mais utilizado por apresentar o menor custo, já que o medicamento vem sendo fabricado no Brasil. A apresentação é em comprimidos de 600 mg e é administrado na dose de 50mg/kg para adultos e 60 mg/kg de peso para crianças com um índice de cura parasitológica de 80% para adultos e 70% para crianças até 15 anos. Em pacientes com a forma aguda grave, o tratamento inicia-se com corticosteróides e depois pode ser iniciado o esquistossomicida. Nos casos de mielorradiculopatia esquistossomótica o medicamento específico é associado à esteróides. O tratamento das varizes de esôfago pode ser feito com a ligadura ou escleroterapia endoscópica. As primeiras condutas visam estabilizar o paciente para correção de distúrbios hidroeletrólíticos que caracterizam condições de risco de morte iminente. O Ministério da Saúde orienta que em caso de persistência do sangramento após o tratamento endoscópico e farmacológico, deve-se considerar o tratamento cirúrgico.

Ainda não existe vacina para a esquistossomose, o que poderia auxiliar como medida preventiva da doença, associada ao tratamento medicamentoso. Infelizmente, as tentativas de desenvolvê-la ainda não tiveram êxito.

1.8 Coinfecções entre enteroparasitas intestinais

Estima-se que mais de 1,3 bilhão de pessoas no mundo estão infectadas com *Ascaris lumbricoides*, e 1,25 bilhão por *Trichuris trichiura* (WHO, 2010) e 740 milhões por ancilostomíase. Ancilostomíase humana é uma doença causada por helmintos transmitidos pelo solo (STH), causada pelos parasitas nematóides *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* (DA SILVA *et al.*, 2003). Infecções por protozoários também são problemas comuns em todo o mundo. *Giardia lamblia*, afeta cerca de 33% das pessoas nos países em desenvolvimento. Amoebiasis (*Entamoeba histolytica*) ocorre em todos os países em desenvolvimento dos trópicos, chegando a 50% de prevalência na população em geral e é estimada em causar mais de 100.000 mortes por ano (OMS, 2010). Poliparasitismo afeta uma proporção substancial da população e representa um importante problema de saúde (HOTEZ *et al.*, 2010).

No Brasil, coinfecções entre *S. mansoni* e nematóides intestinais, tais como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e os ancilostomídeos, ainda são comuns, especialmente nas zonas rurais pobres. Fatores como a falta de abastecimento de água potável e tratada, baixos padrões higiênicos e baixas condições socio-econômicas predispõem o desenvolvimento da coinfecção e sobrevivência das fases parasitárias, (BETHONY *et al.*, 2006; KING, 2010).

O dimensionamento da prevalência das parasitoses intestinais no Brasil tem sido buscado desde a década de 40. Em 1988, a prevalência no Brasil era de 55,3% em crianças, sendo que a maior parte era poliparasitada (CAMPOS, 1988). Há três fatores principais intimamente relacionados com as infecções parasitárias: o parasito, o hospedeiro e o meio ambiente. Quanto ao parasito, fatores importantes para o processo de co-ocorrência de helmintos de diferentes espécies são as condições ambientais favoráveis e hospedeiros intermediários, viabilizando a sobrevivência da larva fora do hospedeiro humano, a pobreza generalizada e também os baixos níveis de higiene e de saneamento básico (GEIGER, 2008). Quanto ao hospedeiro, estudos mostram uma relação entre fatores genéticos e a susceptibilidade à doença, assim como relacionam-se ao desenvolvimento de formas clínicas diferentes (VIRMONDES RODRIGUES, 1999; KING *et al.*, 2004; QUINELL, 2008). Quanto ao ambiente, as infecções por parasitas intestinais representam um problema de saúde pública mundial, afetando principalmente a população pobre e crianças, devido às precárias condições de saneamento básico, habitação e educação.

Coinfecções com várias espécies de parasitas são comuns onde a prevalência de geohelmintos e *schistosoma* é elevada. As infecções por vermes têm efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento da criança tal como o desenvolvimento físico anormal o que resulta em crianças que não conseguem alcançar o seu potencial genético de crescimento e também com consequências clínicas da anemia por deficiência de ferro e outras deficiências nutricionais. Ancilostomídeos são uma importante causa de anemia; a infecção intensa por *Trichocephalus sp* em crianças pode resultar em síndrome disentérica por *Trichuris* e os sinais clássicos também incluem retardo do crescimento e anemia, e altas cargas de *Ascaris* e *Trichuris* são associados a má nutrição protéica (STEPHENSON *et al.*, 1993). Programas de controle de média e grande escala mostraram claramente que a morbidade dessas infecções pode ser significativamente reduzida com o tratamento repetido e regular com anti-helmínticos em dose única através de programas de saúde escolar ou de educação em saúde (BETHONY *et al.*, 2006).

1.9. Geoprocessamento em saúde

A ferramenta do geoprocessamento proporciona técnicas aprimoradas de coleta, tratamento, manipulação e apresentação de dados espaciais, destinados à identificação de variáveis que revelam a estrutura social, econômica e ambiental, onde riscos à saúde estão presentes. Configura-se, portanto, em um importante instrumento no planejamento de ações para a saúde (SANTOS, 2006). Conhecer as condições de vida e saúde dos diversos grupos populacionais é uma etapa indispensável do processo de planejamento da oferta de serviços e da avaliação do impacto das ações de saúde. Aplicado às questões de Saúde Coletiva, os *Sistemas de Informações Geográficas (SIG)* constituem-se em poderosos instrumentos no entendimento do processo saúde-doença. Permitem o mapeamento de doenças, avaliação de riscos e planejamento de ações de saúde, análise da dispersão geográfica de uma epidemia. No campo preditivo e preventivo, esta ferramenta do geoprocessamento permite ainda planejar medidas de intervenção (MEDRONHO & WERNECK, 2009).

O georreferenciamento dos eventos de saúde é importante na análise e avaliação de riscos à saúde coletiva, particularmente as relacionadas com o meio ambiente e com o perfil socioeconômico da população. O SIG é um conjunto de ferramentas utilizadas para a manipulação de informações espacialmente apresentadas, permitem o mapeamento das doenças e contribuem na estruturação e análise de riscos sócio-ambientais (SKABA, 2004).

O estimador de Kernel foi originalmente desenvolvido para obter a estimativa de densidade de probabilidade univariada ou multivariada de uma amostra observada. Estimar a intensidade de um padrão de pontos é como estimar uma densidade de probabilidade bivariada. Pode-se adaptar a estimativa bivariada de Kernel para se obter uma estimativa de intensidade do padrão de pontos (BAILEY & GATRELL, 1995).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-WAHAB, M.F.; ESMAT, G.; FARRAG, A.; EL-BORAEY, Y.A.; STRICKLAND, G.T. Grading of hepatic schistosomiasis by the use of ultrasonography. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, 46:403–408, 1992.

AMARAL, R.S.; PORTO, M.A.S. Evolução e situação atual da esquistossomose no Brasil. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 27 (Supl. III): 73-90, 1994.

ANDRADE, Z.A. The situation of hepatoesplenic schistosomiasis in Brazil today. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 93 (Supl 1):313-6, 1998.

BARBOSA, F.S. Determination and control of schistosomiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 90(2):155-9,1995.

BARBOSA, C.S.; DOMINGOS, A.L.; ABATH, F. *et al.* **Caderno de Saúde Pública**, 17(3): 725-8, 2001.

BAILEY, T.C.; GATRELL, A.C. Interactive spatial data analysis in medical geography. **Society of Medical Sciences**, 1996.

BETHONY, J.; BROOKER S.; ALBONICO M.; GEIGER, S.M.; LOUKAS, A; DIEMERT, D.; HOTEZ, P.J. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. **Lancet**, 367, 1–12, 2006.

BINA J.C.; PRATA, A. Esquistossomose na área hiperendêmica de Taquarendi. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Bahia, 36(2): 21-216, 2003.

BUTTERWORTH, A.E.; FULFORD, A.J., DUNNE, D.W., OUMA, J.H.; STURROCK, R.F. Longitudinal studies on human schistosomiasis. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**. Published by: The Royal Society, Series B, Biological Sciences, 321(1207):495-511, 1988.

CAMPOS, R.; BRIQUES, W.; BELDA NETO, M.; SOUZA, JM.; KATZ, N.; SALATA, E.; DACAL, A.R.G.; DOURADO, H.; CASTANHO, R.E.P.; GURVITZ, R.; ZINGANO, A.; PEREIRA, G.J.M.; FERRIOLI FILHO, F.; CAMILO-COURA L; FARIA, J.A.S.; CIMERMAN, B.; SIQUEIRA FILHO, J.B.; PRATA, A. Levantamento Multicêntrico de parasitoses intestinais no Brasil. **Rhodia - Grupo Rhône-Poulenc**, 1988.

Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) – Coordenadoria do Controle de Doenças. **Vigilância Epidemiológica e Controle da Esquistossomose: Normas e Instruções Controle da Esquistossomose do Estado de São Paulo/PCE-SP**, versão 2007.

CHEEVER, A.W. Patogenesis of schistosoma mansoni infection. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 87 Suppl IV:337-40, 1992.

CHITSULO, L.; ENGELS, D.; MONTRESOR, A.; SAVIOLI, L. The global status of schistosomiasis and its control. **Acta Trop**, 77: 41-51, 2000.

CORRÊA, A.D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; RAMOS JÚNIOR, N.A. et al. **Epidemiologia**. In: Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, et al. (editores). *Esquistossomose mansoni*. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; p. 10-6, 1998.

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

COURA, J.R.; CONCEICAO, J.; SANTOS, M.L.; MENDONCA, Z.G.; CUTRIM, R.N.. Cross-sectional and evolutive studies of schistosomiasis mansoni in untreated and mass treated endemic areas in the southeast and northeast of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 87 (suppl 4):175-182, 1992.

COURA-FILHO, P. Distribuição da esquistossomose no espaço urbano. Aproximação teórica sobre a acumulação, concentração, centralização do capital e a produção de doenças. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, Sept. 1997.

DA SILVA, L.C.; CHIEFFI, P.P.; CARRILHO, F.J. Schistosomiasis mansoni - clinical features. **Gastroenterol Hepatol**, 28(1):30-9, 2005.

DE JESUS, A.R.; ALMEIDA, R.P.; BACELLAR, O.; ARAUJO, M.I.; DEMEURE, C.; BINA, J.C. et al. Correlation between cell-mediated immunity and degree of infection in subjects living in an endemic area of schistosomiasis. **Europe Journal Immunology**, 23:152-58. 1993.

DE JESUS, A.R.; MAGALHÃES, A.; MIRANDA, D.G.; ARAUJO, M.I.; DE JESUS, A.A; et al. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. **Infection and Immunity**, 72(6):3391-7, 2004.

DE JESUS, A.R.; SILVA, A.; SANTANA, L.B.; MAGALHAES, A.; DE JESUS, A.A.; DE ALMEIDA, R.P.; REGO, M.A.; BURATTINI, M.N.; PEARCE, E.J.; CARVALHO, E.M. Clinical and immunological evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. **Journal Infectious Disease**, 185, 98–105, 2002.

FARIAS, G.S. Endemias rurais: métodos de trabalhos adotados pela DNERu. Departamento Nacional de Endemias Rurais. Gráfica Barbero S.A., Rio de Janeiro; 1968.
Fundação Nacional de Saúde. **Controle da esquistossomose: Manual de diretrizes técnicas**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

GEIGER, S.M. Immuno-epidemiology of *Schistosoma mansoni* infections in endemic populations co-infected with soil-transmitted helminths: present knowledge, challenges, and the need for further studies. **Acta Tropica**, 108(2-3):118-23, 2008.

HOMEIDA, M.; ABDEL-GADIR, A.F.; CHEEVER; A.W. et al. Diagnosis of pathologically confirmed Symmers' periportal fibrosis by ultrasonography: a prospective blinded study. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, 38: 86–91, 1988.

KATZ, N.; ALMEIDA, K. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. **Cienc. Cult.**, vol.55, no.1, São Paulo, 2003.

KATZ, N.; PEIXOTO, S.V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 33(3):303-8, 2000.

KING, C.H. Parasites and poverty: The case of schistosomiasis. **Acta Tropica**, 113, 95–104, 2010.

KING, C.H.; BLANTON, R.E.; MUCHIRI, E.M., OUMA, J.H.; KARIUKI, H.C.; MUNGAI, P.; MAGAK, P.; KADZO, H.; IRERI, E.; KOECH, D.K. Low heritable component of risk for infection intensity and infection-associated disease in urinary schistosomiasis among Wadigo village populations in Coast Province, Kenya. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, 70:57–62, 2004.

MAHMOUD, A.A.F. Esquistossomose e outras infecções por trematódeos. **Medicina Interna, Harrison**. In: Fauci AS, Braunwdd E, Kasper DL, et al. (editors), 17ª ed. Vol. 1. Rio de Janeiro: McGraw-Hill p. 1330-6; 2008.

MEDRONHO, R.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R.; WERNECK, G.L. (eds.). **Epidemiologia**. Atheneu, São Paulo, 2ª Edição, 2009.

MOTT, K.E. Esquistossomose: seu controle na atenção primária à saúde. **World Health Forum**, v.5 n°3, p. 221-225, 1984.

NEVES, R.H.; PEREIRA, M.J.S.; GOMES, D.C.; OLIVEIRA, R.M.F.; MACHADO-SILVA, J.R. Morphometric differences of adult worms from sympatric samples of *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 isolated from rodents and humans. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 93: 309-312, 1998.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 11ª edição. Editora Atheneu, 2005.

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

PEARCE, E.J.; CASPAR, P.; GRZYCH, J.M.; LEWIS, F.A.; SHER, A. Downregulation Of Th1 Cytokine Production Accompanies Induction Of Th2 Responses during Infection Of Th2 Response By Parasitic Helminth, *Schistosoma Mansoni* **J. Immunol.** 157, 3046. (1991).

PORDEUS, L.C.; AGUIAR, L.R.; QUININO, L.R.M. *et al.* A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. **Epidemiol Serv Saúde**, 17(3):163-75; 2008.

PRATA, A. Esquistossomose mansoni, Doenças infecciosas e parasitárias. **Tratado de Infectologia**. In: Veronesi, R. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1230p. p.838-855; 1987.

QUINNELL, R.J.; PRITCHARD, D.I.; RAIKO, A.; BROWN, A.P.; SHAW, M.A. Immune responses in human necatoriasis: association between interleukin-5 responses and resistance to reinfection. **J Infect Dis**, 190: 430-438, 2004.

RIHET, P.; DEMEURE, C.E.; BOURGOIS, A.; PRATA, A.; DESSEIN, A.J. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels. **Eur J Immunol.**, 21(11):2679-86, 1991.

ROLLEMBERG, C.V.V.; SANTOS, C.M.B.; SILVA, M.M.B.L.; SOUZA, A.M.B.; SILVA, A.M.; ALMEIDA, J.A.P.; ALMEIDA, R.P.; JESUS, A.M.R. Aspectos epidemiológicos e distribuição geográfica da esquistossomose e geo-helminthos, no Estado de Sergipe, de acordo com os dados do Programa de Controle da Esquistossomose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 44(1):91-96, 2011.

SANTOS, S.; BARCELLOS, C. Abordagens Espaciais na Saúde Pública. In: CRUZ, MdSFO, editor. **Série Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde/ Fundação Oswaldo Cruz, 2006.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; RAMOS JÚNIOR, A.N.; FARIA, E.C. *et al.* Esquistossomose mansoni em sua forma crônica. Aspectos clínicos. **Rev Bras Med**, 54:835-9, 1997.

TAVARES, W.; MARINHO, L.A.C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007.

SKABA, D.A, CARVALHO M.S, BARCELLOS C, MARTINS P.C, TERRON S.L. Geoprocessamento dos dados da saúde: o tratamento dos endereços. **Caderno Saúde Pública**, 2004.

SLEIGH, A.C.; MOTT, K.E.; HOFF, R.; BARRETO, B.L.; MOTA, E.A.; MAGUIRE, J.H. *et al.* Three-year prospective study of the evolution of Manson's schistosomiasis in north-east Brazil. **Lancet**, 2(8446):63-6, 1985.

STEPHENSON, L.U.S. The impact of schistosomiasis on human nutrition. **Parasitology** 107: 107-123, 1993.

VELLA, A.T. & PEARCE, E.J. The Cd4+ Th2 Response Induced By *S. Mansoni* Eggs Rapidly Develops Through An Early, Transient Th0-Like Stage. **J. Immunol.**, 148: 2283, (1992).

VERONESI-FOCACCIA. **Tratado de Infectologia**. 4º edição. Editora Atheneu, 2010.

VIRMONDES RODRIGUES, J.R.; PIPER, K.; COUISSINIER-PARIS, P.; BACELAR, O; DESSEIN, H.; DESSEIN, A.J. Genetic Control of Schistosome Infections by the SM1 Locus of the 5q31-q33 Region Is Linked to Differentiation of Type 2 Helper T Lymphocytes. **Infect Immun**, 67(9): 4689-4692, 1999.

VITORINO, R.R.; SOUZA, F.P.C.; COSTA, A.P.; FARIA JÚNIOR, F.C.; SANTANA, L.A.; GOMES, A.P. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, 10(1):39-45; 2012.

WARREN, K.S. Hepatosplenic Schistosomiasis mansoni: An Immunological Disease. **Bull N Y Acad Med.**, v.51, n.4, p.545-549, 1975.

WHO (World Health Organization) / Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) / World Bank. **State of the world's vaccines and immunization**. 3rd ed. Geneva.

WHO (World Health Organization), 2010. Initiative for Vaccine Research (IVR). Disponível em: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_parasitic/index.html.

2 ARTIGO ORIGINAL

Schistosoma mansoni and intestinal parasites co-infection: geomapping for predicting frequency distributions and influence of environmental risk factors

Carla V. V. Rollemberg¹, Marília M. B. L. Silva², Karla C. Rollemberg¹, Fábio R. Amorim¹, Nayanna M. N. Lessa¹, Marcos D. S. Santos¹, Acácia M. B. Souza², Enaldo V. Melo¹, Roque P. Almeida^{1,3}, Ângela M. Silva¹, Guilherme L. Werneck^{4,5}, Mario A. Santos¹, José A. P. Almeida³, Amélia R. Jesus^{1,4}

¹Universidade Federal de Sergipe, Laboratório de Biologia Molecular, Hospital Universitário. Rua Claudio Batista, s/n, Sanatório, Aracaju, Sergipe, Brasil. Fone: (5579)21051806.

²Universidade Federal de Sergipe, Núcleo de Pós-graduação em Geografia, Departamento de Geografia, Campus Professor Aloísio Campos, Av. Marechal Rondon, s/n, São Cristóvão, Sergipe, Brasil.

³Departamento de Geologia, Campus Professor Aloísio Campos, Av. Marechal Rondon, s/n, São Cristóvão, Sergipe, Brasil.

⁴Instituto de Investigação em Imunologia, Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT), CNPq, São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁵Departamento de Medicina Social Instituto de Medicina e Saúde, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondence:

Amélia Ribeiro de Jesus

Universidade Federal de Sergipe, Laboratório de Biologia Molecular

Hospital Universitário, Rua Claudio Batista, s/n, Sanatório

Aracaju, Sergipe, Brasil.

Phone: (55 79)2105-1806

E-mail: jesus-amelia@uol.com.br

ABSTRACT

Geospatial analysis was used to study the epidemiology of *Schistosoma mansoni*, intestinal parasites and co-infections in an area (Ilha das Flores) in Sergipe, Brazil. We collected individually georeferenced clinical, socioeconomic, educational, epidemiological and parasitological data from 500 subjects and analyzed them by conventional statistics and produced risk maps by Kernel estimation. The prevalence rates found were: *S. mansoni* (24.0%), *Trichuris trichiura* (54.8%), *Ascaris lumbricoides* (49.2%), Hookworm (17.6%) and *Entamoeba histolytica/dispar* (7.0%). Only 59/500 (11.8%) individuals did not present any of these infections, whereas 279/500 (55.8%) were simultaneous infected by three or more parasites. We observed associations between *S. mansoni* infection and various variables such as male gender ($p = 0.003$), farmer ($p < 0.001$) fisherman ($p < 0.001$), low educational level ($p < 0.001$) low income ($p = 0.0005$), water contact ($p < 0.001$) and drinking untreated water ($p < 0.001$). We also noted an association between *A. lumbricoides* infection and low income ($p = 0.002$), between hookworm infection and low income ($p = 0.01$). *A. lumbricoides* infection and *T. trichiura* infection were both correlated with drinking untreated water at the level of $p = 0.02$, while their correlation with residential open-air sewage was at $p = 0.001$ and $p = 0.0005$, respectively. The Kernel estimator maps show that high-risk areas coincide with the poorest regions of the villages as well as with the part of the villages without an adequate sewage system. These findings call for an integrated approach to effectively control multiple parasitic infections.

Keywords: Schistosomiasis; *Schistosoma mansoni*; Soil-transmitted helminths; Intestinal parasites; Geostatistic; Brazil.

INTRODUCTION

Schistosomiasis and intestinal parasites are common in Asia, Africa and Latin America (Chitsulo et al., 2000; Hotez et al., 2010). In 2007 the World Health Organization estimated there are 235 million cases of schistosomiasis in the world with 732 million people at risk of infection in areas with known transmission (WHO, 2009). More than 1.3 billion people worldwide are infected by *Ascaris lumbricoides*, 1.25 billion by *Trichuris trichiura* (WHO, 2010) and 740 million by hookworm caused by the nematodes *Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale* (de Silva et al., 2003). Protozoal infections are also common problems in the developing countries with *Giardia lamblia* affecting nearly 33% of general populations, while *Entamoeba histolytica* prevalence reaches 50% and is also estimated to cause more than 100,000 deaths per year (WHO, 2010).

Polyparasitism represents a major health problem and affects a substantial proportion of the populations in the tropics (Hotez et al., 2010). However, few studies have been conducted addressing prevalence rates, the types of interaction that occur between different species of parasites, their geographical distributions, the socioeconomic factors associated with these infections and the long-term impact of polyparasitism on human health. The ability to predict the distribution of co-infections at large geographical scales has important implications for the design of control programmes for neglected tropical diseases (NTDs) in general (Brooker et al., 2002; Brooker and Clements, 2009; Hotez et al., 2010).

Due to the diversity of social, economic and cultural development status between regions there is a need for large-scale parasitological surveys in Brazil. Such studies were conducted in the 1970s, while more recent studies have tended to be local and therefore not capable of reflecting the situation in the country as a whole. However, a multicenter study of students aged 7 to 14 years in 10 Brazilian states recorded 55.3% chances of finding intestinal parasites, *A. lumbricoides*, *T. trichiura* and *G. lamblia* in particular (Campos et al., 2002).

In Brazil, spatial modelling of co-infections have largely been ignored, but some studies have investigated the spatial distribution of co-infection between *Schistosoma mansoni* and hookworm (Bethony et al., 2001; Gazzinelli et al., 2001; Raso et al., 2006; Raso et al., 2007). These studies used geographic information systems (GIS) with improved techniques for storage, query and spatial analysis designed to identify variables that cannot only reveal diseases distribution, but also social, economic and environmental factors (Hino, 2006).

We investigated the heterogeneity and ecological correlates of *S. mansoni* alone as well as co-infection with intestinal parasites, such as soil transmitted helminths (STHs) and protozoa in the municipality of Ilha das Flores, Sergipe, Brazil known to have high rates of prevalence for these parasites (Rollemberg et al., 2011). Using this rural community as a model, our objective was to determine prevalence and co-occurrence of *S. mansoni* and intestinal parasites and to investigate the association of these infections with known socioeconomic and environmental risk factors. We also wished to facilitate the targeting of interventions that could benefit the affected population.

MATERIALS AND METHODS

GIS methodology was combined with parasitological, epidemiological surveys and malacological surveys to study the epidemiology of *S. mansoni*, STHs, *G. lamblia* and *Entamoeba histolytica* as well as poly-parasitism, taking into account the quality and impact of the sewage system of the local residential area.

Study area

The study took place in Ilha das Flores municipality located 135 km from Aracaju, the state capital in Sergipe, Brazil. This municipality is one of the major producers of rice in the Northeast and saddles the banks of the São Francisco River. It has an average altitude of 28 m above the mean sea level (MSL) and its geographic coordinates are 10°26'05"South and 36°32'21"West. In the Brazilian Geodetic System, which uses the Universal Transverse of Mercator (UTM) projection, the area is located in Meridian Zone 24 (Figure 1).

In 2007, Ilha das Flores had 8,568 inhabitants, 85.4% of whom with access to tap water (but only with intermittent access). According to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), only 3.3% of the urban population has sanitation coverage (IBGE, 2007). There is an extensive but primitive irrigation system, created for rice plantation and other purpose, taking its water from the local river through two pump stations, one located in the Ilha das Flores and the other in the village of Serrão. Water is returned through a stream leading back into the São Francisco River. Local people use the irrigation canals for many different household activities and the drains from these activities also receive waste from open sewers. In the rainy season, the irrigation system overflows flooding rice fields, streams, fish

ponds and also the streets, thereby spreading the *S. mansoni* intermediate snail host (*Biomphalaria*) around the whole municipality.

Study design

This was a cross-sectional, epidemiological study taking place in Ilha das Flores between September 2008 and May 2010. It was primarily aimed at evaluating the epidemiology of *S. mansoni*, STHs, protozoa, and poly-parasitism in this community but also using the situation at hand as a tentative model for other parts of the Northeast of Brazil.

Aerial photography from 2003 at the 1:25,000 scale were obtained from the State Planning Department (SEPLAN) and a 2.7-m resolution, panchromatic satellite image from the Sino-Brazilian satellite CBERS 2B was provided by the National Institute for Space Research (INPE) (<http://www.inpe.br>). Georeferencing, based on images and photos, was carried out through the acquisition of control points acquired with a Global Positioning System (GPS) instrument (Trimble) with a 2.5-m resolution after correction. A georeference database was created using Spring, v 5.2 (INPE) and ArcGIS, v 9.3 (ESRI, Redlands, CA, USA). This cartographic base contained maps of urban and rural areas, water sources and land use corresponding to the main thematic classes.

Data collection

Parasitological data from infection by *S. mansoni* and intestinal parasites were obtained from 100 families (with 5 persons per house on average) containing individuals living in the four main villages of Ilha das Flores municipality that included Ilha das Flores itself and three separate villages (Bongue, Bolivar and Serrão). The total number included 570 randomly selected (proportionally from the four places) individuals. The sample size was calculated based on a prevalence of 40% by binomial analysis using Stata 7.0 (Stata, College Station, TX, USA), with a 95% confidence interval (CI) of 26.0 to 34.2.

Stool samples were collected from each patient and the presence of infection decided after microscopic examination of two slides from a single stool sample prepared according to Kato-Katz et al. (1972) and also the TF test (Gomes et al., 2004) that is based on the mixing of fecal samples from an individual collected on three different days and preserved

in formalin. The result was considered positive if at least one egg or cyst was detected by any of the methods.

Individually georeferenced data were collected, by visiting residencies and applying questionnaires that included clinical and epidemiological data. The questionnaire included questions about risk factors, social, economical, educational data, clinical examination of liver and spleen and coproparasitological data (TF-test and Kato-Katz). A database was built in Spring, v 5.2. All members of the community testing positively were treated with 40 mg/kg body weight praziquantel for schistosomiasis, albendazole for STHs and metronidazole for intestinal protozoa.

Spatial Analysis

The occurrence of schistosomiasis in the municipality was studied by spatial, statistical modelling, which included mapping to evaluate any potential, geographic variation and to identify differences in risk and aetiology. A dual-kernel shapefile of the four residential areas was developed in Crime Stat III software (<http://www.icpsr.umich.edu/CrimeStat/>) based on the ratio of individuals positive for schistosomiasis per household. The risk was expressed as the probability of diagnosing the disease with values ranging from 0 to 1. The region of influence for each event taking into account the distances between the residential addresses (which contributed to the calculation of the frequency) was a circle with a 4-m radius centred on individuals found positive. Visualization and preparation of the thematic map of results from the kernel density estimator was performed in ArcView GIS, v 3.1 compatible with Crime Stat III. In this environment, the kernel layer was superimposed on the thematic map that located the urban households where questionnaires had been distributed and where stool samples had been collected and examined.

Statistical analyses

All variables collected (questionnaire outcomes and the results of the parasitological examinations) were fed into a database consisting of the 2007 release of Microsoft Excel. Descriptive data analysis was performed for calculation of the prevalence of all the parasitic infections under study, including co-infections. The demographic, social, economical, educational and environmental variables in absolute and percentage frequencies were organized in charts and graphs using Excel or Stata, v 10. We assessed the risk for

infection calculating the associations between by the different parasites under study with the above mentioned variables by calculating prevalence ratios (PR) including the 95% CI with SPSS, v 17.0 (<http://www.spss.com>) using logistic regression for *S. mansoni* and chi-square or the Fisher exact test for the other parasite species. The accepted level of statistical significance was $p < 0.05$ for all tests carried out. The bootstrap technique (BCa) (<http://mathworld.wolfram.com/BootstrapMethods.html>) was used to replicate samples at 10,000 times to evaluate if our model reflected the local prevalence of schistosomiasis.

Acknowledgements: Financial support: Edital MS/CNPq/FAPITEC/SE/SES N° 06/2007 – PPSUS, n° 19.203-00775/2007-3. CAPES Edital 032/2010. ARJ and RPA are Scientists from the Brazilian Research and Technology Council (CNPq).

Conflicts of interest: None declared.

Ethical approval: Approved by the Institutional review board (IRB) from the University Hospital of the Universidade Federal de Sergipe, and all individuals or the guardians of minors of 18 years sign a informed consent (CEP UFS, SISNEP CAAE-0022.0.107.000-08)
We thank the people of Ilha das Flores, Sergipe, Brazil who accepted to participate in this study. We also thank the Health care agents Jorge Feitosa and Edmilson Nicolaus dos Santos, and the medical students Cybele Santos, Debora Barreto, Cinthia Andrade and Karina Pessoa for participating together with the research team in the clinical, epidemiological and parasitological survey.

REFERENCES

- Araujo KC, Resendes AP, Souza-Santos R, Silveira Junior JC, Barbosa CS, 2007. Spatial analysis of *Biomphalaria glabrata* foci and human cases of mansoni schistosomiasis in Porto de Galinhas, Pernambuco State, Brazil, in the year 2000. *Cad Saude Publica* 23, 409-417.
- Barbosa CS, Araujo KC, Antunes L, Favre T, Pieri OS, 2004. Spatial distribution of schistosomiasis foci on Itamaraca Island, Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99, 79-83.
- Barbosa CS, Barbosa VS, Nascimento WC, Pieri OS, Machado Araújo KCG, 2014. Study of the snail intermediate hosts for *Schistosoma mansoni* on Itamaracá Island in northeast Brazil: spatial displacement of *Biomphalaria glabrata* by *Biomphalaria straminea*. *Geospat Health* 8.2,
- Bethony J, Williams JT, Kloos H, Blangero J, Alves-Fraga L, Buck G, Michalek A, Williams-Blangero S, Loverde PT, Correa-Oliveira R, Gazzinelli A, 2001. Exposure to *Schistosoma mansoni* infection in a rural area in Brazil. II: household risk factors. *Trop Med Int Health* 6, 136-145.
- Bhunias GS, Kesari S, Chatterjee N, Kumar VP, 2012. Localization of kala-azar in the endemic region of Bihar, India based on land use/land cover assessment at different scales. *Geospat Health* 6 (2), 77-93.
- Brooker S, Beasley M, Ndinarotan M, Madjiouroum EM, Baboguel M, Djenguinabe E, Hay SI, Bundy DAP, 2002. Use of remote sensing and a geographical information system in a national helminth control programme in Chad. *B World Health Organ* 80, 783-789.
- Brooker S, Clements ACA, 2009. Spatial heterogeneity of parasite co-infection: Determinants and geostatistical prediction at regional scales. *Int J Parasitol* 39, 591-597.
- Bundy DA, Chandiwana SK, Homeida MM, Yoon S, Mott KE, 1991. The epidemiological implications of a multiple-infection approach to the control of human helminth infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85, 274-276.
- Campos MR, Valencia LI, Fortes BP, Braga RC, Medronho RA, 2002. [Spatial distribution of *Ascaris lumbricoides* infection]. *Rev Saude Publica* 36, 69-74.
- Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L, 2000. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 77, 41-51.
- Clements AC, Deville MA, Ndayishimiye O, Brooker S, Fenwick A, 2010. Spatial co-distribution of neglected tropical diseases in the east African great lakes region: revisiting the justification for integrated control. *Trop Med Int Health* 15, 198-207.

- Ferreira MU, Ferreira CS, Monteiro CA, 2000. Tendência secular das parasitoses intestinais na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev. Saúde Pública* 34, 73-82.
- Gazzinelli A, Bethony J, Fraga LA, LoVerde PT, Correa-Oliveira R, Kloos H, 2001. Exposure to *Schistosoma mansoni* infection in a rural area of Brazil. I: water contact. *Trop Med Int Health* 6, 126-135.
- Gazzinelli A, Kloos H, 2007. The use of spatial tools in the study of *Schistosoma mansoni* and its intermediate host snails in Brazil: a brief review. *Geospatial Health* 2, 51-58.
- Gomes FJ, Hoshino-Shimizu S, Dias LCS, Araujo AJSA, Castilho VLP, Neves FAMA, 2004. Evaluation of a novel kit (tf-test) for the diagnosis of intestinal parasitic infections. *J Clin Lab Analysis* 18, 132–138
- Hino PV, Sasaki CM; Nogueira JÁ, Santos CB, 2006. Geoprocessing in health area. *Rev Latino-am Enfermagem* 14, 939 - 943.
- Hotez PJ, Bethony JM, Diemert DJ, Pearson M, Loukas A, 2010. Developing vaccines to combat hookworm infection and intestinal schistosomiasis. *Nat Rev Microbiol* 8, 814-826.
- Khormi HM, Kumar L, 2011. Examples of using spatial information technologies for mapping and modelling mosquito-borne diseases based on environmental, climatic, socio-economic factors and different spatial statistics, temporal risk indices and spatial analysis: a review. *J Food Agr Environ* 9, 41-49.
- Khormi HM, Kumar L, 2012. Assessing the risk for dengue fever based on socioeconomic and environmental variables in a geographical information system environment. *Geospat Health* 6, 171-176.
- Khormi HM, Kumar L, 2014. Climate change and the potential global distribution of *Aedes aegypti*: spatial modelling using GIS and CLIMEX. *Geospat Health* 8(2),
- Kloos H, Passos LK, Loverde P, Oliveira RC, Gazzinelli A, 2004. Distribution and *Schistosoma mansoni* infection of *Biomphalaria glabrata* in different habitats in a rural area in the Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil: environmental and epidemiological aspects. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99, 673-681.
- Li, SZ, Qian YJ, Yang K, Wang Q, Zhang HM, Liu J, Chen MH, Huang XB, Xu YL, Bergquist R, Zhou XN, 2012. Successful outcome of an integrated strategy for the reduction of schistosomiasis transmission in an endemically complex area. *Geospat Health* 6, 215-220.
- Raso G, Vounatsou P, McManus DP, Utzinger J, 2007. Bayesian risk maps for *Schistosoma mansoni* and hookworm mono-infections in a setting where both parasites co-exist. *Geospatial Health* 2, 85-96.

Raso G, Vounatsou P, Singer BH, N'Goran EK, Tanner M, Utzinger J, 2006. An integrated approach for risk profiling and spatial prediction of *Schistosoma mansoni*-hookworm coinfection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 6934-6939.

Rolleberg CV, Santos CM, Silva MM, Souza AM, Silva AM, Almeida JA, Almeida RP, Jesus AR, 2011. [Epidemiological characteristics and geographical distribution of schistosomiasis and geohelminths, in the State of Sergipe, according to data from the Schistosomiasis Control Program in Sergipe.]. *Rev Soc Bras Med Trop* 44, 91-96.

Silva JC, Lima FDT, Vidal CH, Azevedo HCR, 2007. Schistosomiasis mansoni presenting as a cerebellar tumor - Case report. *Arq Neuro-Psiquiat* 65, 845-847.

Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L, 2003. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol* 19, 547-551.

WHO, 2010. Initiative for Vaccine Research (IVR).

APÊNDICE I
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO PROJETO: INFLUÊNCIA DE ASPECTOS AMBIENTAIS, IMUNOPARASITOLÓGICOS E PATOGÊNICOS ENVOLVIDOS COM A ESQUISTOSSOMOSE NA REGIÃO ENDÊMICA DE ILHA DAS FLORES/SE

NOME DO PACIENTE: _____

Investigador Principal: Amélia Ribeiro de Jesus, médica, Hospital Universitário Rua Cláudio Batista S.N, Bairro Sanatório, Aracaju,-Brasil, Tel: (79)2105-1811.

Nº do Projeto: _____

Convite e Objetivo:

Você (ou seu filho(a)) é convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo ver o número de casos de esquistossomose no Estado de Sergipe, fazendo uma relação com a renda das pessoas, o grau de escolaridade e a gravidade da doença. Este estudo incluirá pessoas de uma determinada região com grande número de casos de esquistossomose. A sua região foi escolhida por ter muitos casos da doença. Além das informações deste documento você (ou seu filho(a)) pode perguntar tudo sobre o estudo ao seu médico. Caso decida participar do estudo você (ou seu filho(a)) será solicitado(a) a assinar este formulário de consentimento.

Participação voluntária: A sua (ou seu filho(a)) participação é voluntária. Você (ou seu filho(a)) pode decidir não participar do estudo em qualquer momento, sem perder os benefícios dos cuidados médicos prestados e de seu tratamento. Caso, após ter aceitado participar, resolva desistir de participar, isto será feito sem qualquer prejuízo para você (ou seu filho(a)).

Finalidade do estudo: Este estudo vai ver a gravidade da esquistossomose, relacionando com a proximidade dos rios e lagos, assim como analisar como a esquistossomose influencia o quadro clínico de outras doenças (alergias, doenças causadas por vírus e doenças autoimunes). Para isto você (ou seu filho(a)) precisará responder a alguns questionários, ser examinado pelo médico e fazer alguns exames complementares.

Procedimentos: Caso você (ou seu filho(a)) concorde em participar do estudo, além de responder a diversas perguntas, você (ou seu filho(a)) será examinado por um médico clínico e precisará fazer alguns exames, como exames de fezes, de sangue e ultrassonografia da barriga para que se possa ter uma idéia de como está o grau da sua doença (ou seu filho(a)),

caso esta seja diagnosticada. Seu soro e material genético (DNA) extraído do seu sangue (ou seu filho(a)) será estocado para estudar posteriormente se existe um fator transmitido na sua família que predisponha à doença ou aumente a gravidade desta. **Este material será estocado e utilizado apenas para fins de pesquisa e só será utilizado para pesquisas aprovadas pelo Comitê de Ética.**

Duração do estudo: Após a assinatura do termo de consentimento sua participação (ou seu filho(a)) no estudo é de 5 anos, a contar do primeiro dia de avaliação. Periodicamente, você (ou seu filho(a)) será examinado para determinar a progressão da doença. Caso você (ou seu filho(a)) desista de participar do estudo, todo o seu material (ou seu filho(a)) será descartado.

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante este estudo só será do conhecimento da equipe médica e do órgão que protege o indivíduo em pesquisas (Comitê de ética do Hospital Universitário). Você (ou seu filho(a)) e qualquer participante desse estudo não serão identificados por nome nas publicações dos resultados do estudo. Apenas os representantes do Comitê de Ética em Pesquisa poderão ver sua ficha clínica (ou seu filho(a)).

Análises de riscos e benefícios: Dor leve na retirada de sangue devido à punção com agulha pode ocorrer. Em casos raros a retirada de sangue provoca sangramento ou mancha roxa na pele. O tratamento que você (ou seu filho(a)) receberá é igual ao que todos os pacientes receberão participando ou não do estudo. A participação lhe trará (ou seu filho(a)) como benefício um acompanhamento clínico mais freqüente. Você (ou seu filho(a)) receberá o aviso para ir ao posto de saúde da sua cidade nos dias em que você (ou seu filho(a)) será examinado ou o visitaremos em sua casa, caso seja necessário. Alguns exames serão realizados aí mesmo, na sua cidade e alguns serão feitos no Hospital Universitário, em Aracaju, então um carro levará você (ou seu filho(a)) até o local de realização do exame (seu filho menor de 18 anos só irá após sua autorização e acompanhado por um responsável maior de 18 anos).

Retorno de benefícios para o sujeito e para a sociedade: Este projeto vai dar informações dos lugares onde é mais fácil contrair a Esquistossomose no Estado de Sergipe. Estes dados poderão, então, ser utilizados para elaborar maneiras de prevenir a doença em regiões com maior risco, mesmo que ainda não apresentem casos da doença, bem como realização de campanhas educativas nas escolas.

Custos: Você (ou seu filho(a)) não terá custos com o tratamento da esquistossomose. Você (ou seu filho(a)) não receberá pagamento por sua participação neste estudo.

Esclarecimentos: Caso você (ou seu filho(a)) precise de esclarecimento sobre o estudo, você pode contatar um dos seguintes Médicos pelo telefone (79)8823-7245 Dra. Amélia Ribeiro de Jesus ou Dr. Roque Almeida (79)8823-7244 ou (79)2105-1811. Caso você (ou seu filho(a))

seja acometido de outras doenças que precisem de tratamento, a equipe médica irá prescrevê-lo, porém não se responsabilizará com os custos do seu tratamento. Caso você queira saber alguma coisa sobre seus direitos e de seu filho, como paciente, você pode procurar o Comitê de Ética do Hospital Universitário, cujo endereço encontra-se no início deste consentimento ou pelo telefone (79) 3218-1805.

Consentimento: Se você (ou seu filho(a)) leu o consentimento informado ou este lhe foi explicado e você (ou seu filho(a)) concorda em participar do estudo, favor assinar o nome abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário para guardar.

Caso você (ou seu filho(a)) concorde que parte do material coletado de seu sangue (soro e DNA) (ou seu filho(a)) seja estocado para estudos posteriores aprovados por este Comitê de Ética, marque abaixo:

- () SIM. Concordo que meu soro e DNA (ou meu filho(a)) sejam estocados
 () NÃO concordo que meu soro e DNA (ou meu filho(a)) sejam estocados

_____	_____	_____
Assinatura ou impressão digital do participante	Data	Hora
_____	_____	_____
Assinatura ou impressão digital do responsável (Em caso de menores de 18 anos)	Data	Hora
_____	_____	_____
Assinatura do pesquisador	Data	Hora
_____	_____	_____
Assinatura da testemunha	Data	Hora

APÊNDICE II

QUESTIONÁRIO

Avaliação do Impacto da Esquistossomose no Estado de Sergipe utilizando Geoprocessamento, focalizando os Aspectos Geo-ambientais, Socioeconômicos, Culturais, e suas Influências na morbidade da doença.

1. N^o Estudo: ____ - ____ 2. N^o Casa (Estudo): ____ 3. N^o Casa (Cidade): ____

LOCALIZAÇÃO

Residência <i>Coordenadas UTM (GPS)</i>	Fonte Hídrica <i>Coordenadas UTM (GPS)</i>
X: _____ m Y: _____ m	X: _____ m Y: _____ m

IDENTIFICAÇÃO

4. Data de Nascimento ____/____/____ (dd/mm/aaaa)	5. Idade: _____ anos ou _____ meses	6. Sexo: <input type="checkbox"/> F (1) <input type="checkbox"/> M (2)
7. Raça: <input type="checkbox"/> branca(1) <input type="checkbox"/> negra(2) <input type="checkbox"/> parda(3) <input type="checkbox"/> indígena(4)	9. Estado Civil: <input type="checkbox"/> S(1) <input type="checkbox"/> C(2) <input type="checkbox"/> D(3) <input type="checkbox"/> V(4)	
8. Ocupação: <input type="checkbox"/> lavrador(1) <input type="checkbox"/> dona de casa(2) <input type="checkbox"/> estudante(3) <input type="checkbox"/> comerciante(4) <input type="checkbox"/> pescador <input type="checkbox"/> outra(9) Especificar _____	10. Posição na relação de parentesco: <input type="checkbox"/> Mãe(1) <input type="checkbox"/> Pai(2) <input type="checkbox"/> Filho(3) <input type="checkbox"/> Primo (4) <input type="checkbox"/> Tio(5) <input type="checkbox"/> Avô/Avó(6) <input type="checkbox"/> Esposa(7) <input type="checkbox"/> NR(8)	
11. Família de Relação (Parentes em outras casas) ____ Outras casas (especificar locais):		
12. Naturalidade: _____ UF: _____		

13. Tempo de Moradia em Ilha das Flores: _____ anos	
Dados sócio-econômico da residência – Preencher apenas do chefe da Família	
14. Endereço:	
15. Telefone:	
16. Água Encanada:	<input type="checkbox"/> Sim (1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> Sim, mas falta com frequência(3)
17. Luz Elétrica:	<input type="checkbox"/> Sim (1) <input type="checkbox"/> Não(2)
18. Renda Familiar:	<input type="checkbox"/> <1SM(1) <input type="checkbox"/> 1 a 3SM(2) <input type="checkbox"/> 4 a 7SM(3) <input type="checkbox"/> >7SM(4)
19. Esgotamento sanitário:	<input type="checkbox"/> Esgoto (1) <input type="checkbox"/> Fossa(2) <input type="checkbox"/> Esgoto a céu-aberto(3)
Dados sócio-culturais e contato com o rio	
20. Escolaridade:	<input type="checkbox"/> Analfabeto(1) <input type="checkbox"/> Fundamental-8 série(2) <input type="checkbox"/> < 8 série(3) <input type="checkbox"/> Médio completo (3 ano)(4) <input type="checkbox"/> Médio incompleto(5) <input type="checkbox"/> Superior completo(6) <input type="checkbox"/> Superior incompleto(7) <input type="checkbox"/> Outro(9): _____
21. Contato com a água/atividades: <input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)	
ATIVIDADES	LOCAL DE CONTATO
22. Lavoura	<input type="checkbox"/> São Francisco(1) <input type="checkbox"/> Canais(2) <input type="checkbox"/> Riacho(1) <input type="checkbox"/> Lagoa(2) <input type="checkbox"/> Arrozal(3) <input type="checkbox"/> Não(3) _____hrs____min
23. Lavar carro/animais	<input type="checkbox"/> São Francisco(1) <input type="checkbox"/> Canais(2) <input type="checkbox"/> Riacho(1) <input type="checkbox"/> Lagoa(2) <input type="checkbox"/> Arrozal(3) <input type="checkbox"/> Não(3) _____hrs____min
24. Lavar roupas	<input type="checkbox"/> São Francisco(1) <input type="checkbox"/> Canais(2) <input type="checkbox"/> Riacho(1) <input type="checkbox"/> Lagoa(2) <input type="checkbox"/> Arrozal(3) <input type="checkbox"/> Não(3) _____hrs____min
25. Lavar pratos/panelas	<input type="checkbox"/> São Francisco(1) <input type="checkbox"/> Canais(2) <input type="checkbox"/> Riacho(1) <input type="checkbox"/> Lagoa(2) <input type="checkbox"/> Arrozal(3) <input type="checkbox"/> Não(3) _____hrs____min
26. Lazer	<input type="checkbox"/> São Francisco(1) <input type="checkbox"/> Canais(2) <input type="checkbox"/> Riacho(1) <input type="checkbox"/> Lagoa(2) <input type="checkbox"/> Arrozal(3) <input type="checkbox"/> Não(3) _____hrs____min
27. Higiene Pessoal	<input type="checkbox"/> São Francisco(1) <input type="checkbox"/> Canais(2) <input type="checkbox"/> Riacho(1) <input type="checkbox"/> Lagoa(2) <input type="checkbox"/> Arrozal(3) <input type="checkbox"/> Não(3) _____hrs____min
28. Pescar	<input type="checkbox"/> São Francisco(1) <input type="checkbox"/> Canais(2) <input type="checkbox"/> Riacho(1) <input type="checkbox"/> Lagoa(2) <input type="checkbox"/> Arrozal(3) <input type="checkbox"/> Não(3) _____hrs____min
29. Grau de Contato com a água (basear-se na pergunta 21 - somar os tempos de 22 a 28) <input type="checkbox"/> Grau 0 (Nenhum)(1) <input type="checkbox"/> Grau I (Baixo Grau: < 1 h/ semana)(2) <input type="checkbox"/> Grau II (Intermediário: 1-6h/ semana)(3) <input type="checkbox"/> Grau III (Alto Grau: > 6 horas/ semana)(4)	

Deteccão de Doenças Associadas	
30. Artrite:	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9)
31. Rigidez matinal:	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9)
32. Doença na tireóide:	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9)
33. Diabetes:	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9)
Hábitos de vida	
34. Etilismo:	<input type="checkbox"/> Sim (1) <input type="checkbox"/> Não (2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9) Quantidade ____/dia. Tempo ____anos
35. Tabagismo:	<input type="checkbox"/> Sim (1) <input type="checkbox"/> Não (2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9) Nº cigarros/dia ____Tempo ____anos
36. Uso de medicamentos cronicamente	<input type="checkbox"/> Sim (1) <input type="checkbox"/> Não (2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9) Caso sim, quais?_____
37. Hábito de comer vegetais ou frutas sem lavar com vinagre ou hipoclorito	<input type="checkbox"/> Sim (1) <input type="checkbox"/> Não (2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9)
38. Hábito de andar descalço	<input type="checkbox"/> Sim (1) <input type="checkbox"/> Não (2) <input type="checkbox"/> Não Informado(9)
39. Tipo de água que bebe	<input type="checkbox"/> Tratada (1) <input type="checkbox"/> Não tratada(2)

ISAAC - Deteccão de Doenças Alérgicas	
ASMA	
40. Alguma vez na vida, você teve sibilos (chiado no peito)?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) Se a resposta for não, passe para a questão.
41. Nos últimos 12 meses , você teve sibilos	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)

(chiado no peito) ?	Se a resposta for não, passe para a questão 45.
42. Nos últimos 12 meses , quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?	<input type="checkbox"/> Nenhuma crise(1) <input type="checkbox"/> 1 a 3 crises(2) <input type="checkbox"/> 4 a 12 crises(3) <input type="checkbox"/> mais de 12 crises(4) <input type="checkbox"/> NA(9)
43. Nos últimos 12 meses , com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?	<input type="checkbox"/> Nunca acordou com chiado(1) <input type="checkbox"/> Menos de 1 noite por semana(2) <input type="checkbox"/> Uma ou mais noites por semana(3) <input type="checkbox"/> NA(9)
44. Nos últimos 12 meses seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de duas palavras entre cada respiração?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> NA(9)
45. Alguma vez na vida você teve asma?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)
46. Nos últimos 12 meses você teve chiado no peito após exercícios físicos?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)
47. Nos últimos 12 meses você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)
RINITE	
(13 A 14 anos) OBS: Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você NÃO estava gripado ou resfriado.	
48. Alguma vez na vida você teve problema com espirros ou coriza (corrimento nasal), quando não estava resfriado ou gripado?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2).
49. Nos últimos 12 meses você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) Se a resposta for não, passe para a questão 53.
50. Nos últimos 12 meses esse problema nasal foi acompanhado de	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> NA(9)

lacrimejamento ou coceira nos olhos?	
51. Em qual dos últimos 12 meses esse problema nasal ocorreu? (por favor, marque em qual ou quais meses isso ocorreu).	<input type="checkbox"/> Janeiro(1) <input type="checkbox"/> Maio(5) <input type="checkbox"/> Setembro(9) <input type="checkbox"/> Todos(13) <input type="checkbox"/> Fevereiro(2) <input type="checkbox"/> Junho(6) <input type="checkbox"/> Outubro(10) <input type="checkbox"/> NA(14) <input type="checkbox"/> Março(3) <input type="checkbox"/> Julho(7) <input type="checkbox"/> Novembro(11) <input type="checkbox"/> Abril(4) <input type="checkbox"/> Agosto(8) <input type="checkbox"/> Dezembro(12)
52. Nos últimos 12 meses , quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?	<input type="checkbox"/> Nada(1) <input type="checkbox"/> Um pouco(2) <input type="checkbox"/> Moderado(3) <input type="checkbox"/> Muito(4) <input type="checkbox"/> NA(9)
53. Alguma vez na vida você teve rinite alérgica?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)
DERMATITE ATÓPICA	
54. Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos seis meses?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)
55. Nos últimos 12 meses você teve essas manchas na pele (eczema)?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) Se a resposta for não, passe para a questão 59.
56. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> NA(9)
57. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2) <input type="checkbox"/> NA(9)
58. Nos últimos 12 meses , quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa de coceira na pele?	<input type="checkbox"/> Nunca nos últimos 12 meses(1) <input type="checkbox"/> Menos de 1 noite por semana(2) <input type="checkbox"/> Uma ou mais noites por semana(3) <input type="checkbox"/> NA(9)
59. Alguma vez você teve eczema?	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)

Sintomas e sinais de parasitoses	
60. Diarréia	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)
61. Muco nas fezes	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)
62. Sangue nas fezes	<input type="checkbox"/> Sim(1) <input type="checkbox"/> Não(2)

Exame Físico - Avaliação da Forma Clínica da Doença	
63. Fígado:	<input type="checkbox"/> Impalpável (1) <input type="checkbox"/> Palpável no RCD (2) <input type="checkbox"/> Abaixo do gradil costal (3)
64. Tamanho do Fígado (cm abaixo do RCD):	_____
65. Tamanho do fígado (cm abaixo do AX)	_____
66. Baço:	<input type="checkbox"/> Impalpável (1) <input type="checkbox"/> Palpável no RCE (2) <input type="checkbox"/> Abaixo do RCE (3)
67. Tamanho do baço (cm do RCE):	_____

Exames Complementares	
68. Hemograma:	
69. Parasitológico de fezes (<i>S. mansoni</i>):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
70. Carga parasitária (<i>S. mansoni</i>):	No. Ovos/g de fezes (resultado contagem no Kato-Katz X 23): _____
71. Parasitológico de fezes (<i>Ascaris</i>):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
72. Parasitológico de fezes (<i>T. trichiuris</i>):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
73. Parasitológico de fezes (<i>Ancilostomo</i>):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
74. Parasitológico de fezes (<i>Enterobius</i>):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
75. Parasitológico de fezes	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)

(Strongiloides):	
76. Parasitológico de fezes (<i>Endolimax nana</i>):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
77. Parasitológico de fezes (Tênia):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
78. Parasitológico de fezes (<i>E. histolytica</i>):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
79. Parasitológico de fezes (<i>E. coli</i>):	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
80. Glicemia de jejum:	_____
81. Fator Reumatóide:	_____
82. Fator Antinuclear:	_____
83. Proteína C Reativa:	_____
84. AgHBs	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
85. Anti-HCV	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
86. HIV-1	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)
87. HTLV-1	<input type="checkbox"/> Positivo(1) <input type="checkbox"/> Negativo(2)

DADOS DA ENTREVISTA	
DATA:	_____ / _____ / _____ (dd/mm/aaa)
ENTREVISTADOR	