

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**Administração em massa de anti-helmínticos para o controle de doenças tropicais  
negligenciadas: vantagens e desvantagens**

**Mariana De Conto Fin**

**Porto Alegre, Junho de 2016.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**Administração em massa de anti-helmínticos para o controle de doenças tropicais**  
**negligenciadas: vantagens e desvantagens**

**Mariana De Conto Fin**

**Orientadora: Profa. Dr. Tiana Tasca**

**Porto Alegre, Junho de 2016.**

## **Agradecimentos**

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela ética institucional e pela excelente qualidade de ensino.

À professora Dra. Tiana Tasca, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções, incentivo, paciência e amizade.

A todos os professores desta faculdade, que foram tão importantes na minha vida acadêmica, obrigada por terem me proporcionado o melhor ensino que eu poderia ter, obrigada por terem contribuído para minha formação pessoal. Nunca os esquecerei.

Aos meus pais, que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida. Obrigada pela educação, amor, carinho e apoio incondicionais.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação, muito obrigada.

O presente trabalho de conclusão de curso foi elaborado na forma de artigo científico (revisão) segunda as normas do periódico *Cadernos de Saúde Pública* (em anexo).

## **Resumo**

As helmintíases são infecções que acometem, principalmente, as populações mais pobres dos países em desenvolvimento e são consideradas doenças tropicais negligenciadas. O investimento das pesquisas globais é pouco direcionado para o estudo dessas doenças. A Organização Mundial da Saúde estabeleceu, desde 2006, programas públicos de saúde em larga-escala para o controle e eliminação das doenças negligenciadas, por meio de administração em massa de anti-helmínticos. Os programas apresentaram resultados satisfatórios até agora, entretanto, a possibilidade da emergência de resistência aos medicamentos é um elemento preocupante. Foi realizada uma revisão na literatura a respeito das vantagens e desvantagens da administração em massa de anti-helmínticos e perspectivas para o futuro. A MDA já promoveu melhorias significativas para a saúde global, no entanto, são muitos os desafios a serem superados. A monitorização e avaliação da eficácia dos medicamentos e das taxas de reinfecção, bem como o desenvolvimento de novos fármacos e vacinas, são fatores fundamentais para o sucesso dos programas de MDA.

Palavras-chave: Doenças tropicais negligenciadas, administração em massa de medicamentos, anti-helmínticos, infecções helmínticas, resistência aos anti-helmínticos.

# **Administração em massa de anti-helmínticos para o controle de doenças tropicais negligenciadas: vantagens e desvantagens**

## **Administração em massa de anti-helmínticos**

Mariana De Conto Fin, Tiana Tasca\*

Laboratório de Pesquisa em Parasitologia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

\*E-mail: [tiana.tasca@ufrgs.br](mailto:tiana.tasca@ufrgs.br)

### **Abstract**

Helminthiasis are infections that affect mainly the poorest populations in developing countries and they are considered neglected tropical diseases. The investment of global research is just targeted to the study of these diseases. The World Health Organization has established since 2006, public health programs in large-scale for the control and elimination of neglected diseases through mass administration of anthelmintic. The programs showed satisfactory results so far, however, the possibility of the emergence of drug resistance is a worrisome element. A survey was conducted regarding the advantages and disadvantages of management mass of anthelmintic and prospects for the future. The MDA has promoted significant improvements to overall health; however, there are many challenges to be overcome. Monitoring and evaluation of the effectiveness of drugs and reinfection rates, as well as the development of new drugs and vaccines, are key factors for the success of MDA programs.

Key-words: Neglected tropical diseases, mass drug administration, anthelmintics, helminth infections, resistance anthelmintics.

## **1. Introdução**

Os helmintos são vermes parasitas comuns do ser humano, responsáveis por causar doenças crônicas em áreas de pobreza dos países em desenvolvimento<sup>1</sup>. Essas infecções são também conhecidas como doenças tropicais negligenciadas (DTNs) que incluem doenças transmissíveis, parasitárias ou bacterianas, predominantes em condições tropicais e subtropicais. As populações mais atingidas vivem em regiões sem saneamento básico e em contato direto com vetores de infecção, animais domésticos e gado<sup>2</sup>. As DTNs conduzem à incapacidade e à morbidade a longo-prazo, dificuldades no desenvolvimento infantil, eventos adversos na gravidez e perda da produtividade econômica<sup>3</sup>. Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde, em parceria com laboratórios farmacêuticos e ministérios da saúde, definiu uma estratégia de tratamento e controle para sete das DTNs baseada na administração em massa de medicamentos (MDA, do inglês *mass drug administration*) sem um diagnóstico individual<sup>4</sup>. O controle das DTNs por meio da MDA tem obtido sucesso em diversos países, no entanto, a possibilidade do surgimento de resistência aos medicamentos é uma preocupação e requer monitorização e avaliação pós-tratamento<sup>5</sup>. O objetivo desse estudo foi reunir informações e avaliar vantagens e desvantagens a respeito dos programas de administração em massa de medicamentos. Para isso, foi conduzida uma revisão utilizando-se as seguintes palavras-chave: “mass drug administration”, “neglected tropical diseases”, “anthelmintic”, “helminth infections” e “anthelmintic resistance”. A pesquisa bibliográfica foi realizada na US National Library of Medicine (PubMed), ScienceDirect® e na Scientific Eletronic Biblioteca online (SciELO), no período de 1990 a Março de 2016, em Inglês, Espanhol e Português.

## **2. Impacto das helmintíases na saúde pública**

Os helmintos são divididos em três filós: nematóides, cestóides e trematódeos. Os nematóides são vermes que apresentam o corpo cilíndrico e dimorfismo sexual, e incluem os vermes intestinais (geo-helmintos) e as filárias, responsáveis por causar a filariose linfática e a oncocercose. Os cestóides possuem o corpo alongado, achatado e segmentado e incluem as tênias, e os trematódeos, tais como os esquistossomos<sup>6</sup> (Tabela 1). Em regiões subdesenvolvidas da África, Ásia e América Latina, estima-se que aproximadamente 2,7 bilhões de pessoas cuja renda não ultrapassa US\$2,00 por dia

estão infectadas por um ou mais helmintos<sup>1</sup>. As infecções ascaridíase, tricuriíase e ancilostomíase são as de maior ocorrência<sup>7</sup>. No Brasil e em alguns países da África, a esquistossomose é a segunda infecção mais comum<sup>8</sup>. Quando não tratadas, as infecções helmínticas resultam, a longo-prazo, em distúrbios crônicos inflamatórios no hospedeiro humano<sup>9</sup>. Crianças e adolescentes são os grupos mais acometidos pelas infecções intestinais em relação a outras faixas etárias, resultando em déficits cognitivos, retardo do crescimento, anemia e desnutrição, consequências as quais prejudicam o desempenho escolar e contribuem para a incapacidade econômica futura<sup>10</sup>. Em mulheres grávidas a ancilostomíase e a esquistossomose causam prematuridade neonatal e aumento da morbidade e mortalidade materna, bem como anemia severa no caso da ancilostomíase. A oncocercose é a principal causadora de cegueira e doença de pele, já a filariose linfática ocasiona deformidades nos membros e genitálias<sup>6</sup>, além de linfedema e hidrocele<sup>11</sup>. As infecções helmínticas geram efeitos crônicos incapacitantes que prejudicam o crescimento econômico e contribuem para a promoção da pobreza<sup>12</sup>. Outro fato importante é que as infecções helmínticas em humanos provocam efeitos diretos e indiretos sobre a malária e HIV/AIDS e ambas são frequentemente coendêmicas nos países em desenvolvimento. É muito comum um indivíduo infectado com malária ou HIV também estar infectado com um ou mais parasitos. A infecção simultânea pode agravar a progressão dessas duas doenças letais, bem como promover efeitos aditivos, gerando quadros de anemia severa e aumentando a suscetibilidade à infecção com agentes patogênicos<sup>5</sup>.

As infecções causadas por helmintos são, de fato, consideradas DTNs. Menos de 1 % da verba das pesquisas globais em saúde são direcionadas para essas doenças e para a produção e desenvolvimento de novos fármacos<sup>6</sup>. Apenas quatro fármacos foram desenvolvidos entre 1975 e 2004 – albendazol, oxamniquina, praziquantel e ivermectina – para o tratamento das helmintíases. Esses fármacos, juntamente com dietilcarbamazina e mebendazol, são os únicos disponíveis para combater os helmintos parasitas em todo o mundo, ou seja, as opções são muito limitadas<sup>13</sup>. O déficit de anti-helmínticos no mercado reflete como ainda se sabe pouco a respeito do metabolismo bioquímico dos parasitos, assim como o mecanismo pelo qual se instalam no hospedeiro humano e evadem a resposta imunológica<sup>14</sup>.



### **3. As Doenças Tropicais Negligenciadas e a Quimioterapia Preventiva**

As DTNs compreendem um grupo de infecções parasitárias e bacterianas profundamente debilitantes, que são as geo-helminthíases (ascaridíase, ancilostomíase e tricuriase), filariose linfática, oncocercose, dracunculose, esquistossomose, doença de Chagas, tripassonomíase humana africana, leishmaniose, úlcera de Buruli, lepra e tracoma. Outras infecções também podem ser incluídas, tais como febre da dengue, leptospirose, estrogiloidíase, neurocisticercose, sarna, treponematoses e trematodíases de origem alimentar, bem como outras infecções tropicais. As DTNs conduzem a infecções crônicas muito comuns em áreas de pobreza da África subsaariana, América Latina e Ásia<sup>1</sup>. Essas doenças ocorrem principalmente em áreas rurais e em regiões com climas tropical ou subtropical. Aproximadamente 149 países e mais de um bilhão de pessoas são acometidas pelas DTNs<sup>2</sup>. A identificação das DTNs foi proposta pela Organização Mundial da Saúde com base no impacto que tais doenças causam no mundo subdesenvolvido: efeitos prejudiciais na produtividade e economia, desenvolvimento infantil, consequências graves na saúde de mulheres e meninas e estigma social. Eventualmente, as DTNs podem avançar para um estado irreversível e incurável, ocasionando invalidez ou óbito, falta de expectativa social, econômica e educacional<sup>4</sup>. Informações recentes confirmam que as DTNs são os distúrbios mais prevalentes entre as pessoas que vivem em condições de extrema pobreza, cada indivíduo está infectado com pelo menos uma DTN, praticamente. Há um maior domínio de ascaridíase, tricuriase e ancilostomíase, seguido por esquistossomose<sup>15</sup>. Como muitas das DTNs ocorrem na mesma região geográfica, os afetados sofrem um poliparasitismo, causando um grande impacto na saúde e no futuro dessas pessoas<sup>5</sup>. Anualmente, as DTNs resultam em 543 mil mortes, constituindo o maior problema de saúde em países de baixa renda. Para fins de comparação, o número de mortes causado pelas DTNs é muito menor em relação ao número de mortes decorrente de HIV/AIDS, malária, doenças dos tratos respiratório e intestinal. Entretanto, associadas à deficiência e pobreza, as DTNs representam um fardo na saúde e economia globais e, em termos de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs, do inglês *disability-adjusted life year*), aproxima-se de doença isquêmica cardíaca, doenças cardiovasculares, malária, doenças intestinais e tuberculose<sup>16</sup>.

Devido ao fato de que as DTNs afetam, em sua grande maioria, as populações mais pobres do mundo, o desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas não se

torna atrativo para a indústria farmacêutica. Desde meados do século XX, a farmacopeia disponível para o tratamento das DTNs permanece inalterada<sup>5</sup>. No entanto, um grupo das sete DTNs mais prevalentes é passível de ser controlado ou eliminado por meio de administração em massa de medicamentos (MDA), grande parte por via oral. São seis infecções helmínticas: oncocercose, causada por *Onchocerca volvulus*; filariose linfática ou elefantíase, causada por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e/ou *Brugia timori*; esquistossomose, causada por quatro espécies de *Schistosoma*, a forma urogenital decorrente de infecção por *Schistosoma haematobium* e a esquistossomose intestinal resultante da infecção por *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* ou *Schistosoma mekongi*; as geo-helminthíases, causadas por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e a ancilostomíase, principalmente por *Necator americanus*, como também por *Ancylostoma duodenale*; e tracoma, infecção bacteriana causada por *Chlamydia trachomatis*<sup>4</sup>.

A MDA (do inglês *mass drug administration*) é baseada no princípio da quimioterapia preventiva, termo proposto pela OMS para definir a estratégia de tratamento para as populações infectadas com DTNs ou que estão em risco de infecção, sem um diagnóstico individual<sup>17</sup>. Atualmente, a MDA é a recomendação da OMS no controle e eliminação das DTNs em áreas endêmicas. A MDA tem como objetivo a prevenção das doenças, alívio dos sintomas e redução da morbidade e da transmissão, contribuindo para uma melhoria na saúde global. Aproximadamente 700 milhões de pessoas receberam tratamento anual proveniente dos programas de MDA entre os anos de 2011 e 2013, e o custo calculado é de US\$0,50 por pessoa por ano<sup>4</sup>. O tratamento com MDA visa reduzir ou prevenir morbidades no caso das geo-helminthíases e esquistossomose e/ou interromper a transmissão no caso da filariose linfática e oncocercose. A China foi pioneira no uso de MDA no controle das DTNs. Por meio do uso prolongado de um sal contendo o fármaco dietilcarbamazina, foi possível eliminar a filariose linfática como um problema de saúde público<sup>18</sup>. O uso difundido do fármaco praziquantel, além de outras medidas tais como o controle de caracóis e educação em saúde, está promovendo o controle da esquistossomose<sup>19</sup>. O Egito também obteve êxito no controle da filariose linfática e esquistossomose, diminuindo a prevalência dessas doenças bem como a morbidade associada a elas<sup>20</sup>. Em seis países do sul e leste da África houve uma significativa redução da prevalência de esquistossomose urinária e intestinal em crianças com idade escolar, assim como das geo-helminthíases (principalmente ascaridíase e tricuriase), por meio do uso de albendazol e mebendazol<sup>1</sup>.

#### 4. Anti-helmínticos utilizados no tratamento das DTNs

Os fármacos anti-helmínticos utilizados no tratamento das DTNs de alta prevalência podem ser administrados em uma única dose, ao contrário de fármacos usados no combate ao vírus da imunodeficiência adquirida, tuberculose e malária<sup>11</sup> (Tabela 2). Esses fármacos podem agir de diversas maneiras, tais como paralisando o verme ou danificando-o para que o sistema imunológico consiga eliminá-lo, ou promovendo alterações em seu metabolismo. Como os helmintos possuem necessidades metabólicas que variam muito entre as espécies, um fármaco altamente ativo para um verme pode não ser para outro. A via de administração e a dose são fatores importantes, de modo que o fármaco deve ser capaz de penetrar na cutícula externa rígida do verme ou de acessar o seu trato alimentar. Para as infecções helmínticas intestinais, os benzimidazóis são o principal grupo de anti-helmínticos usados na clínica médica, apresentam amplo espectro e incluem albendazol, mebendazol e tiabendazol. Quanto ao mecanismo de ação, estudos indicam que eles atuam por meio da inibição da polimerização da  $\beta$ -tubulina helmíntica, interferindo nas funções dependentes dos microtúbulos<sup>21</sup>. Nos programas de MDA, albendazol ou mebendazol podem ser administrados uma ou duas vezes ao ano, obtendo taxas de cura acima de 95% para a ascaridíase<sup>22</sup>. Ambos os fármacos são seguros em crianças acima de um ano de idade e em mulheres grávidas nos segundo e terceiro trimestres de gestação<sup>17</sup>. Entretanto, observou-se que o mebendazol apresentou altas taxas de falha no tratamento da ancilostomíase<sup>22</sup> e, além disso, um estudo demonstrou que os benzimidazóis podem ser menos efetivos no tratamento da tricuriíase, devendo haver uma combinação com ivermectina para de fato ocorrer a cura<sup>23</sup>. A emergência de resistência aos fármacos anti-helmínticos é uma circunstância preocupante para a saúde pública.

A ivermectina foi introduzida na década de 80, primeiramente para uso veterinário. É muito segura e efetiva em seres humanos e seu uso tem sido muito frequente nas campanhas globais de saúde pública como tratamento de escolha para a oncocercose, reduzindo a incidência de cegueira em até 80%. A dose única de ivermectina é eficaz contra as microfilárias de *O. volvulus* mas não para os vermes adultos. Ela também demonstrou ser ativa contra as microfilárias em pacientes com filariose linfática e contra vermes nematoides. O mecanismo de ação envolve a inibição de canais de cloro controlados pelo glutamato (exclusivo de invertebrados), levando a um aumento da condutância ao Cl<sup>-</sup>. Um segundo mecanismo da ivermectina é a ligação

em um novo sítio alostérico no receptor nicotínico da acetilcolina, cuja função é causar aumento na transmissão e levar à paralisia motora do helminto<sup>21</sup>.

A dietilcarbamazina, derivado da piperazina, é o fármaco de escolha para o tratamento da filariose linfática e para as infecções provocadas pelas filárias de *Brugia malayi* e *Loa loa*. A dietilcarbamazina promove a remoção das microfilárias da circulação sanguínea, no entanto, sua ação é limitada nos vermes adultos presentes nos vasos linfáticos. O mecanismo de ação consiste em causar alterações no parasito, aumentando sua suscetibilidade à resposta imunológica do hospedeiro. O fármaco também pode interferir com o metabolismo araquidônico do helminto<sup>21</sup>. A dietilcarbamazina não deve ser utilizada no tratamento da filariose linfática em indivíduos coinfectados com oncocercose, em virtude do risco associado aos efeitos colaterais. Ivermectina em associação com albendazol é a estratégia terapêutica nesses casos. Nas áreas em que a oncocercose não é endêmica, a dietilcarbamazina é o tratamento de escolha nos programas de MDA, frequentemente coadministrada com albendazol a fim de prevenir o surgimento de resistência<sup>24</sup>.

O praziquantel é um anti-helmíntico de amplo espectro e muito ativo para todas as formas de esquistossomose e para a cisticercose. Geralmente, é o fármaco utilizado nos programas de eliminação do esquistossomo. Ele é efetivo contra os esquistossomos adultos, as formas imaturas e as cercárias, as quais infectam o ser humano através da penetração pela pele. O mecanismo de ação parece ser o comprometimento da homeostase do  $Ca^{2+}$  e do tegumento do parasito, tornando-o mais suscetível à resposta imunológica do hospedeiro<sup>21</sup>. O praziquantel é um fármaco muito seguro, podendo ser administrado durante a gestação, propriedade importante visto que é utilizado nas campanhas nacionais de desvermifugação<sup>11</sup>.

A reinfeção é um fator importante no tratamento, principalmente com relação aos geo-helmintos. Um estudo demonstrou que após o tratamento de uma comunidade, as taxas de reinfeção por ancilostomíase chegaram a 80% da taxa de pré-tratamento, dentro de 30 a 36 meses<sup>25</sup>. Para ascaridíase, essa taxa chegou a 55% dentro de 11 meses<sup>26</sup>, e para infecção por *T. trichiura*, 44% dentro de 17 meses<sup>27</sup>. Apesar de a terapia medicamentosa ser fundamental para o controle dessas infecções, medidas complementares devem ser implantadas, tais como controle de vetores, melhoria da higiene, saneamento ambiental, educação em saúde e informação, especialmente nas áreas de alta prevalência das DTNs. Essa implementação pode ser mais problemática e exigir mais custos do que a administração de medicamentos, e os resultados são difíceis

de serem avaliados<sup>28</sup>. A educação em saúde e o saneamento são fatores essenciais para se prevenir uma reinfecção após o tratamento medicamentoso<sup>29</sup>. Ademais, os benefícios da suplementação de micronutrientes têm sido estudados, sobretudo para os casos de anemias associadas à ancilostomíase e à esquistossomíase<sup>30</sup>.

## 5. Resistência aos anti-helmínticos

As mudanças nas políticas públicas de saúde global, como a implementação de MDA no controle das DTNs, são passíveis de gerar uma intensa pressão seletiva sobre os agentes infecciosos, condição que talvez interfira no efeito a longo-prazo dessas campanhas. Em 1960, a tentativa de erradicação da malária culminou com o aparecimento de resistência ao único medicamento disponível. Nesse contexto, existe um alto risco do desenvolvimento de resistência aos anti-helmínticos porque grande parte das DTNs está sendo tratada com apenas um único medicamento para centenas de milhões de pessoas em todo o mundo. Há poucos programas que realizam uma monitorização específica nas mudanças que possam ocorrer quanto à eficácia ou resistência potencial dos medicamentos e ainda, os critérios biológicos estão favoráveis à emergência de resistência<sup>4</sup>.

A resistência ao albendazol é facilmente induzida na veterinária, devido ao fato de que esse fármaco é muito utilizado no gado. Isso se tornou um problema na medicina veterinária. Os parasitos desenvolveram uma mutação no códon 200 do gene da  $\beta$ -tubulina, a qual ocasiona uma mudança do aminoácido fenilalanina para tirosina. Logo, o albendazol fica impedido de se ligar à  $\beta$ -tubulina helmíntica para interferir nos processos celulares que envolvem microtúbulos<sup>31</sup>. Alguns casos recentes relatam sobre a falha terapêutica do albendazol e do mebendazol para o tratamento de infecções por *N. americanus* e *T. trichiura* quando utilizados em dose única<sup>32</sup>, e uma meta-análise realizada sugere que ambos benzimidazóis podem resultar em baixas taxas de cura<sup>22</sup>. Um estudo recente foi realizado em parceria com a OMS para verificar a eficácia dos benzimidazóis. Os resultados, baseados na contagem de ovos nas fezes, demonstraram que uma redução acima de 95% para *A. lumbricoides* e acima de 90% para ancilostomídeos deve ser o mínimo esperado em pesquisas futuras, e que a eficácia terapêutica abaixo dessas taxas, em dose única, deve ser considerada como uma potencial resistência aos medicamentos<sup>33</sup>.

Na filariose linfática, o risco de desenvolver resistência é considerado baixo em razão do uso de dois medicamentos associados e do ciclo de transmissão ser relativamente longo. Resistência à ivermectina foi identificada em helmintos de importância veterinária, mas não em relação à filariose linfática. No entanto, existe a possibilidade de resistência ao albendazol. O genótipo da resistência que confere a mudança de aminoácido na  $\beta$ -tubulina foi observado em vermes isolados em Gana e Burquina Faso, e a porcentagem de vermes que apresentaram essa mutação aumentou significativamente após dois ciclos de MDA<sup>34</sup>. O controle de vetores pode ser fundamental para ajudar a reduzir o tempo necessário para a interrupção da transmissão da filariose linfática<sup>35</sup>. No que diz respeito à oncocercose, estudos em Gana averiguaram que vermes adultos fêmeas de *O. volvulus* apresentaram uma resposta menos eficiente ou resistente aos efeitos da ivermectina, com um rápido repovoamento das microfilárias da pele<sup>36</sup>. A análise genética dos vermes adultos demonstrou que o tratamento com ivermectina ocasiona uma seleção genética, a qual promove uma redução na diversidade genética dessa espécie, favorecendo o crescimento dos parasitos tolerantes à ivermectina<sup>37</sup>. As mudanças na estrutura genética observadas parecem ocorrer no gene da  $\beta$ -tubulina, o qual também está associado com a resistência à ivermectina no nematóide *Haemonchus contortus*, parasito intestinal em ovelhas<sup>38</sup>. Esses dados representam a importância do monitoramento da eficácia dos medicamentos nos programas de controle em larga-escala<sup>39</sup>. Contudo, uma bactéria endossimbionte do gênero *Wolbachia* pode ser a chave de uma nova alternativa terapêutica porque ambos os helmintos filariais, *O. volvulus* e *W. bancrofti*, são dependentes dessa simbiose. Ensaio clínico em humanos mostraram que o antibiótico doxiciclina possui efeito esterilizante permanente ou letal nos vermes adultos fêmeas por meio da eliminação da *Wolbachia*. O tratamento com o antibiótico tem duração de 4 a 6 semanas, o que impede de ser utilizado nos programas de MDA, entretanto, pode ser utilizado em áreas restritas sob supervisão médica, caso o tratamento padrão não tenha sido eficaz<sup>24</sup>. Hotez et al. (2016) citou o desenvolvimento de medicamentos contra a bactéria endossimbionte *Wolbachia* e os projetos de desenvolvimento específicos para fármacos macrofilaricidas, tais como o emodepside e o flubendazol, como áreas promissoras de pesquisa.

A preocupação do surgimento de resistência, a necessidade de compreender melhor uma série de aspectos clínicos e epidemiológicos a respeito das infecções helmínticas em humanos e o impacto de coinfeções (como por exemplo, com malária

ou HIV/AIDS) estão conduzindo às atividades de pesquisa sobre o controle em larga-escala dos helmintos<sup>40</sup>. O monitoramento e avaliação dos resultados desses programas devem ser realizados a fim de melhorar o acesso das populações aos anti-helmínticos, bem como monitorar a eficácia dos medicamentos<sup>41</sup>. Segundo o estudo de Keenan et al. (2013), as metas de eliminação para as infecções helmínticas não será atingida somente com quimioterapia preventiva<sup>42</sup>. É indispensável o desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e diagnósticos<sup>12</sup>. O fármaco nitazoxanida, composto nitroimidazólico utilizado para giardíase, vem sendo explorado por suas propriedades anti-helmínticas<sup>43</sup>. Tribendimidina tem baixa toxicidade e apresenta atividade de amplo espectro contra as geohelmintíases. Um estudo realizado na China demonstrou que a tribendimidina foi equivalente a mebendazol e albendazol para o tratamento de ascaridíase, tricuriase e ancilostomíase<sup>44</sup>. Estudos em humanos também sugerem que o fármaco tribendimidina apresenta atividade contra os vermes de origem alimentar<sup>45</sup>, e outros estudos ainda indicam a eficácia do fármaco triclabendazol contra o verme *Fasciola hepática*, o qual compromete o fígado e há dificuldades no seu tratamento<sup>46</sup>. Vacinas anti-helmínticas para ancilostomíase, esquistossomose e oncocercose estão em diferentes níveis de desenvolvimento. Em áreas endêmicas do Brasil, uma vacina bivalente recombinante para ancilostomíase está na Fase I dos ensaios clínicos<sup>47-48</sup>, e os antígenos de vacina para ascaridíase e tricuriase estão em fase pré-clínica<sup>49</sup>. Vacinas para ambas as formas de esquistossomose<sup>50</sup>, urogenital e intestinal, e para a oncocercose também estão em diferentes estágios de desenvolvimento<sup>51</sup>. As vacinas podem ser utilizadas juntamente com os fármacos anti-helmínticos, em um programa de associação entre vacinação e quimioterapia<sup>52</sup>.

## **6. Programas e políticas públicas de saúde**

A estratégia de tratamento em massa tem sido muito importante no controle das DTNs nos países em desenvolvimento. Desde a década de 80, a MDA de fármacos anti-helmínticos, por meio de parcerias público-privadas, é a principal medida adotada pela OMS no controle mundial das helmintíases, utilizando medicamentos doados por corporações multinacionais ou genéricos de baixo custo. A Assembleia Mundial de Saúde – corpo da OMS que se reúne anualmente para tomada de decisões – aprovou diversas resoluções, as quais tem sido um estímulo para essas parcerias. Desde 2006,

uma aliança conhecida como Global Network for Neglected Tropical Diseases foi estabelecida entre a OMS e seus parceiros com o objetivo de criar programas públicos para as helmintíases de maior importância global. Para isso, foi produzido um pacote de medicamentos cuja função é tratar simultaneamente essas doenças. O pacote é distribuído nas comunidades em áreas endêmicas e compreende seis medicamentos: albendazol ou mebendazol, praziquantel, ivermectina ou dietilcarbamazina, bem como azitromicina<sup>1</sup>. Alguns dos programas públicos de saúde são: Aliança Global para Eliminar Filariose Linfática (do inglês, *Global Alliance to Eliminate LF*); Programa Africano para o Controle da Oncocercose (do inglês, *African Programme for Onchocerciasis*); Programa de Eliminação da Oncocercose nas Américas (do inglês, *Onchocerciasis Elimination Program oh the Americas*); Iniciativa de Controle da Esquistossomose (do inglês, *Schistosomiasis Control Initiative*); Parceria para o Controle de Parasitas (do inglês, *Partnership for Parasite Control*); Rede Global para Doenças Tropicais Negligenciadas (do inglês, *Global Network for Neglected Tropical Diseases*) e Iniciativa de Vacina para Ancilostomíase Humana (do inglês, *Human Hookworm Vaccine Initiative*)<sup>6</sup>. No Brasil, o Ministério da Saúde investe principalmente no combate às doenças negligenciadas, tais como a esquistossomose e as geohelmintíases, as ações municipais incluem promoção, prevenção e controle de doenças. Em 2006, o Ministério da Saúde lançou o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas no Brasil, em parceria com o Ministério de Ciência e Tecnologia. As prioridades de atuação são esquistossomose, dengue, Doença de Chagas, leishmaniose, hanseníase, malária e tuberculose<sup>53</sup>. No estado de Pernambuco foi lançado o Sanar, Programa de Enfrentamento às Doenças Negligenciadas. Esse projeto é pioneiro no Brasil, e visa combater doenças como tracoma, Doença de Chagas, hanseníase, filariose, esquistossomose, geohelmintíases e tuberculose. O Sanar atua em 108 municípios de Pernambuco escolhidos por meio do percentual de incidência, priorizando a vigilância epidemiológica<sup>54</sup>.

## **7. Conclusão**

Não há dúvidas de que os programas de MDA vêm apresentando resultados satisfatórios quanto à eficácia e segurança no controle simultâneo das DTNs de maior prevalência. A MDA já promoveu a melhoria da saúde global, atuando na prevenção e na redução de morbidades nas regiões mais pobres do mundo. Um declínio significativo



da prevalência e intensidade de pelo menos nove DTNs poderia ocorrer na próxima década. No entanto, são muitos desafios a serem superados. Há pelo menos um bilhão de pessoas que necessitam desses medicamentos e não estão recebendo-os, apenas 37% recebem os medicamentos essenciais para as DTNs. É preciso que os governos dos EUA e do Reino Unido financiem esses programas e os considerem como sua maior prioridade na promoção da saúde global. A filariose linfática poderia ser eliminada a nível mundial e a oncocercose poderia ser eliminada das Américas e da África subsaariana, e o impacto sobre as geohelmintíases e a esquistossomose será considerável. Ainda, revelações sobre o impacto das helmintíases na transmissão de patógenos causadores de malária e HIV/AIDS sugerem que os programas de larga-escala com anti-helmínticos podem auxiliar no controle dessas doenças. Apesar do evidente sucesso da MDA, algumas limitações na eficácia dos medicamentos têm sido observadas, existe uma preocupação sobre a possível emergência de resistência aos medicamentos, sobretudo quanto aos anti-helmínticos benzimidazóis, utilizados em sua maioria para combater as geohelmintíases, e quanto à ivermectina, utilizada para combater infecções filariais. Novos fármacos e vacinas são necessários, bem como estudos sobre a biologia básica dos parasitos e o potencial evolutivo e de transmissão dessas doenças. Vacinas para ancilostomíase e esquistossomose estão sendo desenvolvidas e, ao mesmo tempo, a recente descoberta da bactéria endossimbionte *Wolbachia* pode fornecer uma nova estratégia terapêutica para a filariose linfática e para a oncocercose. Mesmo com esses avanços e novas intervenções, ainda estamos em um estágio incipiente na pesquisa e desenvolvimento translacionais. Não há incentivo de mercado, pois são infecções que acometem as populações pobres do mundo. Deve haver um maior investimento para a investigação em helmintologia e parcerias sem fins lucrativos. Os chamados países inovadores em desenvolvimento, tais como Brasil, Índia e China, são fundamentais para que essas novas intervenções com anti-helmínticos sejam bem sucedidas. São países economicamente desfavoráveis e endêmicos para as DTNs, no entanto, apresentam um nível de sofisticação biotecnológica avançada e têm as capacidades técnicas e industriais para produzir novos medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Basicamente, apenas quatro fármacos – albendazol, mebendazol, praziquantel e ivermectina – são utilizados para o tratamento das helmintíases mais comuns nos países em desenvolvimento, logo, o controle integrado depende da eficácia e disponibilidade desses medicamentos. Estudos para determinação das taxas de reinfeção após o tratamento são imprescindíveis, assim como o monitoramento e a avaliação cuidadosa

dos resultados de MDA, a fim de se preservar esses agentes como métodos de controle da saúde pública. Diante do impacto das helmintíases na saúde pública e na economia, as comunidades científicas globais estão, agora, direcionadas para promover o controle dessas doenças de caráter negligenciado, e priorizar e seu estudo.

## 8. Referências

1. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Savioli L. Control of Neglected Tropical Diseases. *N Engl J Med*. 2007;357:1018-27.
2. Who.int [Internet]. Geneva: World Health Organization. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/).
3. Hotez PJ, Ottesen E, Fenwick A, Molyneux DH. The neglected tropical diseases: the ancient afflictions of stigma and poverty and the prospects for their control and elimination. *Adv Exp Biol Med*. 2006;582:22-23.
4. Webster JP, Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. The contribution of mass drug administration to global health: past, present and future. *Phil Trans R Soc B*. 2014;369:20130434.
5. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Ehrlich Sachs S, Sachs JD. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, malaria. *PLoS Med*. 2006;3(5):e102.
6. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest*. 2008;118:1311-21.
7. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006;367:1521-32.
8. Steinmann P, Keiser J, Ros R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect*. 2006;6:411-425.
9. King CH. Lifting the burden of schistosomiasis – defining elements of infection – associated disease and the benefits of anti-parasite treatment. *J Infect Dis*. 2007;196:653-655.
10. Miguel EA, Kremer M. Worms: identifying impacts on education and health in the presence of treatment externalities. *Econometrica*. 2003;72:159-217.
11. Hotez PJ. Mass Drug Administration and Integrated Control for the World's High-Prevalence Neglected Tropical Diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(6):659-64.
12. Hotez PJ, Ferris MT. The antipoverty vaccines. *Vaccine*. 2006;24:5787-5799.
13. Chirac P, Torrele E. Global framework on essential health R&D. *Lancet*. 2006;367:1560-1561.
14. Crompton DW, Nesheim MC. Nutritional impact of intestinal helminthiasis during the human life cycle. *Ann Rev Nutr*. 2002;22:35-59.
15. Hotez PJ, Pecoul B, Rijal S, Boehme C, Aksoy S, Malecela M, et al. Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies. *PLoS Med*. 2016;10(3):e0003895.
16. Hotez PJ. The “biblical diseases” and U.S. vaccine diplomacy. *Brown World Aff*. 2006;12:247-58.
17. WHO 2006. Geneva, Switzerland: Preventive chemotherapy in human helminthiasis.
18. Molyneux DH. Elimination of transmission of lymphatic filariasis in Egypt. *Lancet*. 2006;367:966-8.
19. Utzinger J, Zhou XN, Chen MG, Bergquist R. Conquering schistosomiasis in China: the long march. *Acta Trop*. 2005;96:69-96.
20. Ramzy RMR, El Setouhy M, Helmy H, Ahmed ES, Elaziz KMA, Farid HA. Effect of yearly mass drug administration with diethylcarbamazine and

- albendazole on bancroftian filariasis in Egypt: a comprehensive assessment. *Lancet*. 2006;367:992-9.
21. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. RANG & DALE *Farmacologia*. 7<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
  22. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299:1937-1948.
  23. Olsen A. Efficacy and safety of drug combinations in the treatment of schistosomiasis, soil-transmitted helminthiasis, lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:747-758.
  24. Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet*. 2010;376:1175-1185.
  25. Quinnell RJ, Slater AF, Tighe P, Walsh EA, Keymer AE, Pritchard DI. Reinfection with hookworm after chemotherapy in Papua New Guinea. *Parasitology*. 1993;106:379-85.
  26. Elkins DB, Haswell-Elkins M, Anderson RM. The importance of host age and sex to patterns of reinfection with *Ascaris lumbricoides* following mass anthelmintic treatment in a South Indian fishing community. *Parasitology*. 1988;96:171-84.
  27. Chan L, Bundy DA, Kan SP. Aggregation and predisposition to *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* at the familial level. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:46-48.
  28. Smits HL. Prospects for the control of neglected tropical diseases by mass drug administration. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(1):3756.
  29. Gunawerda S, Ismail M, Bradley M, Kuranaweera N. Factors influencing drug compliance in the mass drug administration programme against filariasis in the western province of Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Hyg*. 2007;101:445-453.
  30. Hall A. Micronutrient supplements for children after deworming. *Lancet*. 2007;7:297-302.
  31. Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, von Samson-Himmelsiema G, Sangster NC. Drug resistance in veterinary helminthes. *Trends Parasitol*. 2004;20:469-476.
  32. McCarty TR, Turkeltaub JÁ, Hotez PJ. Global progress towards eliminating gastrointestinal helminth infections. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Jan 30(1):18-24.
  33. Vercruysse J, Behnke JM, Albonico M, Ame SM, Angebault C, Bethony JM, et al. Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e948.
  34. Schwab AE, Boakye DA, Kyelem D, Prichard RK. Detection of benzimidazole resistance-associated mutations in the filarial nematode *Wuchereria bancrofti* and evidence for selection by albendazole and ivermectin combination treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 Ago 73(2):234-8.
  35. Sunish IP, Rajendran R, Mani TR, Munirathinam A, Dash AP, Tyagi BK. Vector control complements mass drug administration against bancroftian filariasis in Tirukoilur, India. *Bull World Health Organ*. 2007 Feb 85(2):138-45.
  36. Osei-Atweneboana MY, Eng JK, Boakye DA, Gyapong JO, Prichard RK. Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study. *Lancet*. 2007;369:2021-2029.

37. Ardelli BF, Prichard RK. Reduced genetic variation of an *Onchocerca volvulus* ABC transporter gene following treatment with ivermectin. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007 Dez 101(12):1223-32.
38. Eng JK, Prichard RK. A comparison of genetic polymorphism in populations of *Onchocerca volvulus* from untreated – and ivermectin-treated patients. *Mol Biochem Parasitol.* 2005;142:193-202.
39. Osei-Atweneboana MY, Kwablah A, Attah SK, Boakye DA, Gyapong JO, Prichard RK. Phenotypic evidence of emerging ivermectin resistance in *Onchocerca volvulus*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar 29;5(3):e998.
40. Fleming FM, Brooker S, Geiger SM, Caldas IR, Correa-Oliveira R, Hotez PJ, et al. Synergistic associations between hookworm and other helminth species in a rural community in Brazil. *Trop Med Int Health.* 2006;11:56-64.
41. Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. “Rapid-impact interventions”: how a policy of integrated control for Africa’s neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Med.* 2005;2:e336.
42. Keenan JD, Hotez PJ, Amza A, Stoller NE, Gaynor BD, Travis C. Elimination and eradication of neglected tropical diseases with mass drug administration: a survey of experts. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2562.
43. Gilles HM, Hoffman PS. Treatment of intestinal parasite infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol.* 2002;18:95-97.
44. Xiao SH, Hui-Ming W, Tanner M, Utzinger J, Chong W. Tribendimidine: a promising safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China. *Acta Trop.* 2005;94:1-14.
45. Keiser J, Shu-Hua X, Chollet J, Tanner M, Utzinger J. Evaluation of the in vivo activity of tribendimidine against *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis*, and *Opisthorchis viverrini*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1096-1098.
46. Keiser J, Engels D, Buscher G, Utzinger J. Triclabendazole for the treatment of fascioliasis and paragonimiasis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14:1513-1526.
47. HOOKVAC. The Human Hookworm Vaccine. 2014. Disponível em: <http://hookvac.eu/>.
48. Hotez PJ, Diemert D, Bacon KM, Beaumier C, Bethony JM, Bottazi ME. The Human Hookworm Vaccine. *Vaccine.* 2013;2:B227-32.
49. Zhan B, Beaumier CM, Briggs N, Jones KM, Keegan BP, Bottazi ME. Advancing a multivalent ‘Pananthelmintic’ vaccine against soil-transmitted nematode infections. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13:321-331.
50. Riveau G, Deplanque D, Remoue F, Schacht AM, Vodougnon H, Capron M. Safety and immunogenicity of rSh28GST antigen in humans: phase 1 randomized clinical study of a vaccine candidate against urinary schistosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1704.
51. Hotez PJ, Bottazi ME, Zhan B, Makepeace BL, Klei TR, Abraham D. The Onchocerciasis Vaccine for Africa – TOVA – Initiative. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003422.
52. Hotez PJ, Bethony JM, Bottazi ME, Brooker S, Diemert D, Loukas A. New technologies for the control of human hookworm infection. *Trends Parasitol.* 2006;22:327-331.
53. Lícia Araújo dos Santos F, Marques Lyra MA, Santos Alves LD, Ramos da Silva ER, Araújo Rolim L, Barbosa de Lucena Gomes TC, et al. Pesquisa,

- desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. Ver Ciênc Farm Básica Apl. 2012;33(1):37-47.
54. Ministério da Saúde. Programa Sanar. 2011. Disponível em:<http://portalsaude.saude.gov.br>.

Tabela 1. Helmintíases de maior prevalência global.

Agente etiológico	Patologia	Prevalência global	Sintomas	Diagnóstico
<b>Nematóides</b> <i>Ascaris lumbricoides</i>	Ascaridíase	807 milhões	Obstrução intestinal Deficiência nutricional Comprometimento do crescimento infantil	Exame parasitológico de fezes para pesquisa e contagem de ovos
<i>Trichuris trichiura</i>	Tricuríase	604 milhões	Colite, diarreia, prolapso retal	
<i>Necator americanus</i> ; <i>Ancylostoma duodenalis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	Ancilostomíase	576 milhões	Deficiência de ferro Anemia	
<b>Nematóides filariais</b> <i>Wuchereria bancrofti</i> ; <i>Brugia malayi</i>	Filariose linfática	120 milhões	Dermatite larvária (livroaula) Sintomas intestinais, respiratórios e sistêmicos	Pesquisa de larvas nas fezes, escarro ou lavado broncoalveolar, técnicas moleculares e sorologia
<i>Onchocerca volvulus</i>	Oncocercose	37 milhões	Linfangite filarial aguda Adenolinfangite aguda Obstrução linfática Hidrocele; edema das pernas Doença psiquiátrica	Análise de sangue venoso coletado à noite para detecção de microfilárias, ultrassonografia
<i>Onchocerca volvulus</i>	Oncocercose	37 milhões	Desfiguração da pele Deficiência visual; cegueira	Exame histológico da pele, dos nódulos cutâneos, dos linfonodos ou dos olhos
<b>Cestóides</b> <i>Taenia solium</i>	Cisticercose, Neurocisticercose	0,4 milhões (América Latina)	Epilepsia	Diagnóstico clínico, alterações no hemograma, exames por imagem, radiografia
<b>Trematódeos</b> <i>Schistosoma haematobium</i> <i>Schistosoma mansoni</i> <i>Schistosoma japonicum</i>	Esquistossomose	207 milhões	Deficiência no crescimento e desenvolvimento infantil Hematúria; Insuficiência renal; câncer de bexiga Anemia, diarreia Distúrbio da função hepática	Exame parasitológico de fezes para pesquisa e contagem de ovos, análise de urina para a hemoglobina
<i>Fasciola hepática</i>	Trematodíases de origem alimentar	>40 milhões	Fase aguda: Febre, náuseas, dor; Fase crônica: Hepatomegalia, icterícia, anemia, pancreatite	Exame parasitológico de fezes para pesquisa e contagem de ovos, técnicas imunológicas para detecção de

*Paragonimus* spp.

Tosse crônica,  
dispneia, febre.  
Derrame pleural e  
pneumotórax,  
paragonimíase  
cerebral

anticorpos  
específicos, técnicas  
moleculares e  
exames por imagem

*Fasciolopsis buski*

Dor abdominal,  
diarréia

Pesquisa de ovos  
nas fezes por meio  
de análise  
microscópica

---

\*Baseado na ref. 17 e 28



Tabela 2. Principais fármacos anti-helmínticos utilizados para MDA

Fármaco	Dose	Principais indicações	Outras indicações
Albendazol	400 mg (uma a três vezes ao ano)	Ascaridíase Tricuríase Ancilostomíase Filariose linfática	Estrongiloidose Cisticercose Toxocaríase
Mebendazol	500 mg (uma a três vezes ao ano)	Ascaridíase Tricuríase	Outras infecções gastrointestinais por nematoides
Ivermectina	De 1 a 4 comprimidos de 3 mg conforme altura do indivíduo (uma vez ao ano)	Oncocercose Filariose linfática	Estrongiloidose Sarna
Dieticarbamazina	6 mg/kg, de 1 a 3 comprimidos de 100 mg conforme idade do indivíduo (uma vez ao ano)	Filariose linfática	Lofase
Praziquantel	40 mg/kg, acima de 5 comprimidos de 600 mg (uma vez ao ano, uma vez a cada dois anos, ou duas vezes durante a educação primária, dependendo da prevalência da comunidade)	Esquistossomose Clonorquíase Opistorcíase Paragonimíase	Teníase Cisticercose

\*Baseado na ref. 17

## Anexo



## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)

ISSN 0102-311X *versão  
impressa*

ISSN 1678-4464 *versión on-  
line*

### Escopo e política

*Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health* (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuam ao estudo da Saúde Coletiva em geral e disciplinas afins.

### Forma e preparação de manuscritos

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a Cadernos de Saúde Pública.

#### 1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

**1.1 Revisão:** revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações);

**1.2 Artigos:** resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

**1.3 Comunicação Breve:** relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

**1.4 Debate:** artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelas Editoras, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

**1.5 Fórum:** seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total). Os interessados em submeter trabalhos para essa seção devem consultar o Conselho Editorial;

**1.6 Perspectivas:** análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva, em geral a convite das Editoras (máximo de 1.200 palavras).

**1.7 Questões Metodológicas:** artigo completo, cujo foco é a discussão, comparação e avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

**1.8 Resenhas:** resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);

**1.9 Cartas:** crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.200 palavras e 1 ilustração).

## 2. Normas para envio de artigos

**2.1** CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

**2.2** Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

**2.3** Notas de rodapé e anexos não serão aceitos.

**2.4** A contagem de palavras inclui o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

## 3. Publicação de ensaios clínicos

**3.1** Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

**3.2** Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors ([ICMJE](#)) e do Workshop ICTPR.

**3.3** As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- [Australian New Zealand Clinical Trials Registry](#) (ANZCTR)
- [ClinicalTrials.gov](#)
- [International Standard Randomised Controlled Trial Number](#) (ISRCTN)

- [Nederlands Trial Register](#) (NTR)
- [UMIN Clinical Trials Registry](#) (UMIN-CTR)
- [WHO International Clinical Trials Registry Platform](#) (ICTRP)

#### **4. Fontes de financiamento**

**4.1** Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

**4.2** Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

**4.3** No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

#### **5. Conflito de interesses**

**5.1** Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

#### **6. Colaboradores**

**6.1** Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

**6.2** Lembremos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [ICMJE](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

#### **7. Agradecimentos**

**7.1** Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

#### **8. Referências**

**8.1** As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números

arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos [Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos](#).

**8.2** Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

**8.3** No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

## **9. Nomenclatura**

**9.1** Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

## **10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos**

**10.1** A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

**10.2** Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

**10.3** Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

**10.4** Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

**10.5** O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

## **11. Processo de submissão online**

**11.1** Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

**11.2** Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a

seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

**11.3** Inicialmente o autor deve entrar no sistema [SAGAS](#). Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha? Clique aqui”.

**11.4** Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

## 12. Envio do artigo

**12.1** A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a “Central de Autor” e selecionar o link “Submeta um novo artigo”.

**12.2** A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

**12.3** Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

**12.4** O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

**12.5** O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

**12.6** As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde ([BVS](#)).

**12.7** *Resumo*. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo em Português, Inglês e Espanhol. Cada resumo pode ter no máximo 1.100 caracteres com espaço.

**12.8** *Agradecimentos*. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

**12.9** Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso,

com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

**12.10** Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

**12.11** O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

**12.12** O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

**12.13** O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

**12.14** Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

**12.15** *Ilustrações.* O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

**12.16** Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse o limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

**12.17** Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

**12.18** *Tabelas.* As tabelas podem ter 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

**12.19** *Figuras.* Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

**12.20** Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

**12.21** Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS

(Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

**12.22** As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura.

**12.23** Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

**12.24** As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

**12.25** Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

**12.26** *Formato vetorial.* O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

**12.27** *Finalização da submissão.* Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

**12.28** *Confirmação da submissão.* Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP por meio do e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

### **13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo**

**13.1** O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

**13.2** O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

### **14. Envio de novas versões do artigo**

**14.1** Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos do sistema [SAGAS](#), acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".



## 15. Prova de prelo

**15.1** Após a aprovação do artigo, a prova de prelo será enviada para o autor de correspondência por e-mail. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site*: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

**15.2** A prova de prelo revisada e as declarações devidamente assinadas deverão ser encaminhadas para a Secretaria Editorial de CSP por e-mail ([cadernos@ensp.fiocruz.br](mailto:cadernos@ensp.fiocruz.br)) ou por fax +55(21)2598-2737 dentro do prazo de 72 horas após seu recebimento pelo autor de correspondência.

[\[Home\]](#) [\[Sobre esta revista\]](#) [\[Corpo editorial\]](#) [\[Assinaturas\]](#)

---

 Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

Rua Leopoldo Bulhões, 1480  
21041-210 Rio de Janeiro RJ Brazil  
Tel.:+55 21 2598-2511  
Fax: +55 21 2598-2737 / +55 21 2598-2514

 e-Mail

[cadernos@fiocruz.br](mailto:cadernos@fiocruz.br)