

Uma proposta de desenvolvimento de um sistema de software para apoio ao gerenciamento de doenças relacionadas à Leishmaniose

Ludmylla Lopes Lobato¹, Luiz Arthur Lopes Lobato¹, Luanna Lopes Lobato²

¹Curso de Medicina – Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Juiz de Fora – MG – Brasil

²Departamento de Ciência da Computação – Universidade Federal de Goiás (UFG)
Catalão – GO – Brasil

{ludmyllalopeslobato, luizarthurlopeslobato}@gmail.com,
l11@catalao.ufg.br

Abstract. *The American Cutaneous Leishmaniasis, or Leishmaniasis, is an endemic zoonosis in the tropics and neotropics caused by the protozoan parasites from the Leishmania, which was identified with more 20 different species related to it. The disease is found worldwide and, according to published studies, present a high incidence in the Brazil, with six species associated that can be contracted by humans. Thus, this work is focused on present a study about Leishmaniasis, in order to propose the development of a software system to facilitate the identification of this disease, as well as facilitate the verification of its impacts and provide the monitoring of the disease and possible ways to prevention. In this sense, we presented an initial study related to the disease in a region of Brazil, followed by the proposal of a software system to help manage the data collected through the observance of the disease type.*

Resumo. *A Leishmaniose Tegumentar Americana, ou simplesmente Leishmaniose, é uma zoonose endêmica nos trópicos e neotrópicos causada pelos protozoários parasitas do gênero Leishmania, possuindo mais de 20 diferentes espécies diferentes. A doença é encontrada em todo o mundo e, de acordo com estudos apresentados, no Brasil apresenta alta incidência, sendo seis espécies associadas à doença nos seres humanos. Assim, este trabalho tem como foco o estudo da Leishmaniose e a proposta de um sistema de software para identificação da doença, verificação de seus impactos, bem como o monitoramento da doença e a possível prevenção. Neste sentido, apresenta-se um estudo inicial sobre a doença em uma região do Brasil, seguido pela proposta de um sistema de software para auxiliar no gerenciamento dos dados coletados relacionados à observância da doença.*

1. Introdução

A ciência tem avançado muito em relação a identificação de doenças e seus possíveis tratamentos, sendo interligadas várias áreas de conhecimento para que as melhores soluções sejam produzidas, como a química, possibilitando a intervenção por diferentes

medicamentos, a biologia, em que são apresentadas as próprias defesas do corpo humano, a computação permitindo o uso de softwares para auxiliar na identificação e acompanhamento das doenças. De uma maneira particular, o uso de sistemas desenvolvidos com o propósito de, além de identificar, monitorar as doenças e seus avanços tem sido frequentemente apresentado em vários estudos.

Neste contexto, este trabalho é justificado visto que o desenvolvimento de software é um dos grandes aliados da medicina, uma vez que possibilita e facilita a execução automatizada de estudos que poderiam demorar dias ou até anos. Assim, apresenta-se, neste artigo, um estudo inicial sobre os reflexos da leishmaniose no Brasil e a possível redução do impacto dessa doença e controle da mesma, se constatada e, possivelmente, acompanhada através da otimização de sistemas de software.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma zoonose endêmica nos trópicos e neotrópicos causada pelos protozoários parasitas do gênero *Leishmania* (Krauss *et al.*, 2003) que possuem mais de 20 espécies diferentes. A doença é encontrada em todo o mundo, com uma prevalência estimada de 12 milhões de casos por ano, havendo cerca de 50.000 mortes, e uma estimativa de que 350 milhões de pessoas em todo o mundo estão em situação de risco de adquirir a doença.

No Brasil, pode ser encontrada em todas as macrorregiões, com alta incidência anual, estando seis espécies associadas à doença no homem, sendo uma do gênero *Leishmania* e cinco do subgênero *Viannia*. A *Leishmania (Viannia) brasiliensis* caracteriza-se por diversas manifestações clínicas, que abrangem desde pequenos nódulos à destruição da mucosa, sendo a principal espécie responsável pela LTA no país, sendo o foco de estudo desta pesquisa inicial.

O trabalho é apresentado como segue: Na Seção 2 é apresentada uma pesquisa relacionada. Na Seção 3 são descritas informações sobre a Leishmaniose, sendo esta a doença em estudo neste artigo. A proposta do sistema de software é apresentada na Seção 4. Já na Seção 5 são apresentadas as conclusões, sendo apresentadas algumas discussões sobre o tema abordado, bem como os impedimentos para esta pesquisa e sugestões de trabalhos futuros.

2. Trabalho Relacionado

Como exemplo de trabalho relacionado, tem-se o software VINA, proposto pelo “The Scripps Research Institute”, situado em La Jolla, California. Este software é usado para executar experimentos virtuais com o objetivo de encontrar milhões de componentes que podem ser capazes de desativar algumas proteínas específicas, as quais são essenciais para a sobrevivência de parasitas (World Community Grid).

Neste sentido, a pesquisa apresenta que uma busca, ou também conhecida como triagem, para obter os melhores compostos de drogas potenciais é um passo inicial no processo de desenvolvimento de tratamentos eficazes para a doença. Ainda é ressaltado que, com suficiente poder computacional esta rastreio pode ser feita muito mais rapidamente do que através de experimentos de laboratório convencionais.

No entanto, se os meios computacionais não são utilizados em sua alta performance, ainda seriam necessários cerca de 120 anos para os pesquisadores realizarem tal triagem. Um exemplo de sistema que pode auxiliar em muito tal tarefa é o

uso de Grids computacionais¹. O poder da “World Community Grid” pode reduzir o tempo necessário para a menos de um ano, facilitando dessa forma o trabalho dos pesquisadores e permitindo que os melhores candidatos identificados por este projeto possam levar ao desenvolvimento de melhores medicamentos para combater a leishmaniose.

3. A Leishmaniose

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, que provoca a destruição das células fagocitárias pelos parasitas amastigotas da leishmania. Tal doença pode levar a um estado clínico conduzido a um processo de lesões dérmicas e da mucosa, o que caracteriza-se pelas formas localizada e disseminada, sendo um dos primeiros sinais clínicos apresentados pelo hospedeiro. Ela pode manifestar-se com maior ou menor severidade e até mesmo passar despercebida, pois tudo depende da patogenicidade do agente causador e suscetibilidade do hospedeiro.

A contaminação humana ocorre através da picada do vetor mecânico flebotômico fêmea infectado, no². Como meio de inocular seu sangue, o inseto lacera a pele do ser humano, transmitindo assim para o hospedeiro a forma promastigota do parasita. Em contrapartida, a contaminação do vetor acontece por meio de vertebrados infectados, o que pode ocorrer durante a inoculação do sangue contaminado com a forma amastigota pelo inseto (Krauss *et al.*, 2003).

Em relação ao habitat dos flebótomos, estes costumam viver em áreas quentes e úmidas,. Como exemplo pode-se citar troncos de árvores podres e folhas, os quais são ideais para o desenvolvimento do mosquito, que, uma vez estando em forma de larvas, se alimentam de materiais orgânicos.

O mosquito flebótomo pica entre o entardecer e a noite. Segundo estudos feitos, os dados epidemiológicos da microrregião de Juiz de Fora – Minas Gerais, local onde a pesquisa têm sido conduzida, a maior incidência ocorre por volta das oito e dez horas da noite. No entanto, se o ser humano tem contato direto com o habitat natural, o mosquito pode picar a qualquer momento.

3.1. Morfologia e Ciclo Biológico

Os protozoários de gênero *Leishmania* são parasitas digenéticos, causadores das doenças conhecidas por Leishmanioses (Krauss *et al.*, 2003). Este é um protozoário dimórfico, que existe como promastigota flagelado no tubo digestivo de sugadores de sangue invertebrados (fêmeas de flebotômicos), de corpo alongado, medindo entre 10 e 15 micras de longitude, com núcleo na parte média do corpo e no extremo anterior do organismo está o cinetoplasto onde sai o flagelo para sua locomoção, sendo a forma que inocula os vertebrados. E como amastigota, intracelular obrigatório, medindo de 2 a 5 micras de longitude, sem flagelo, arredondada, localiza-se no interior de macrófagos e

¹ Grids são uma forma de computação distribuída, em que um "super computador virtual" é composto de muitos computadores em rede de baixo acoplamento, agindo em conjunto para realizar tarefas de grande porte.

² Explicação de termos em: *Etymological Dictionary of Veterinary Medicine and its Auxilliary Sciences*

células dendríticas de hospedeiros vertebrados. Podendo também infectar fibroblastos e neutrófilos. No citoplasma observa-se o núcleo que pode ser ovóide ou esférico situado na parte central da célula.

A reprodução ocorre de forma assexuada, caracterizando-se por divisão binária longitudinal, ocorrendo de forma metacíclica. O ciclo de vida ocorre em dois tipos de hospedeiros. Nos hospedeiros invertebrados é iniciado quando o flebótomo fêmea pica a pele de vertebrados infectados, formando uma lesão com sangue e macrófagos na derme onde estão os parasitas. Durante esse repasto sanguíneo se ingere as células fagocíticas, principalmente macrófagos, abrigando essas formas amastigotas. Após o rompimento dos macrófagos, os amastigotas no intestino do inseto assumem a forma de promastigotas procíclicos, que se multiplicam ativamente por divisão binária e estão aderidos a parede do intestino do inseto evitando sua expulsão. Tendo inoculado ao corpo do vetor mecânico, os promastigotas passam por alguns processos para infectar o hospedeiro. Detalhes deste ciclo podem ser verificadas em (Krauss *et al.*, 2003).

3.2. Manifestações Clínicas

A picada do flebótomo em algumas vezes pode ser verificada pelo surgimento de lesão na pele. A forma cutânea é a representação clínica mais comum, podendo surgir como pápulas e se desenvolver úlceras. A forma mucosa, na maioria das vezes são secundária às lesões cutâneas, surgindo geralmente meses ou anos após a resolução das lesões de pele.. Em geral acometem as vias aéreas superiores, como cavidades nasais (principalmente o septo nasal), seguidas da faringe, laringe e cavidade oral. As queixas mais comuns no acometimento nasal são: obstrução, epistaxes, rinorréia e crostas; da faringe, odinofagia; da laringe, rouquidão e tosse; da cavidade oral, feridas na boca. As lesões podem ser discretas, sendo apresentados poucos sintomas, por isso a necessidade de se buscar a identificação de doença em mucosas, uma vez que as lesões mucosas não curam espontaneamente. Através do exame clínico, é possível observar infiltração, ulceração, perfuração do septo nasal, lesões ulcero vegetantes, ulcero crostosas ou ulcero destrutivas.

Dessa forma, verificou-se a importância em reportar em um sistema de software os dados coletados sobre a doença e seus impactos no paciente. Tal sistema tem por objetivo permitir a otimização na busca pelos resultados, bem como possibilitar a viabilidade de se associar os medicamentos ao estágio em que a doença se encontra. Assim, espera-se com o sistema permitir a verificação, análise e acompanhamento do prognóstico do paciente de forma ágil e precisa.

4. Proposta de Trabalho

As formas de diagnóstico para esta doença estão presentes em âmbito clínico, epidemiológico e laboratorial. Visto que a LTA é um problema recorrente em várias partes do mundo e se enquadra em um problema endêmico de saúde no Brasil. Dessa forma, justifica-se a necessidade de um diagnóstico eficiente e eficaz, assim espera-se ter um diagnóstico rápido e preciso que identifique os indivíduos infectados e exponha resultados sobre a existência de material do parasita em indivíduos considerados curados, tais ações devem ser verificadas de modo a prevenir reincidentes, prover

acompanhamento dos casos já identificados, bem como monitorar e controlar até a expansão da endemia.

O tratamento da doença é através de fármacos e o controle da infecção Leishmaniose em pacientes pode ser verificada devido à resposta imune celular, de modo que a reativação da doença pode ocorrer como resultado de imunossupressão.

Como meio de facilitar a identificação e acompanhar o tratamento da doença, propõe-se neste trabalho o desenvolvimento de um sistema de software. Tal sistema deve ser integrado com diferentes projetos, em que tem-se como entrada a possibilidade de identificação de casos de pacientes infectados, os quais são mantidos através da base de dados possibilitando o acompanhamento e, eventual, tratamento desses casos.

Neste sentido, para a proposta deste trabalho inicialmente desenvolveu-se uma pesquisa sobre o estudo da arte da Leishmaniose no Brasil. Como exemplo prático, estudos de casos foram verificados na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, onde os autores deste artigo puderam realizar pesquisas relacionadas ao contexto da Leishmaniose na cidade.

Esta pesquisa está sendo desenvolvida por pesquisadores de duas instituições de ensino, em que um estudo inicial já foi iniciado com vistas a atender os objetivos descritos neste trabalho. Assim, a escolha pelo estudo inicial sobre o cenário da Leishmaniose na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, é justificada devido a disponibilidade de recursos providos pela Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), através do auxílio de professores e alunos do curso de Medicina. Adicionalmente, este trabalho tem como apoio a Universidade Federal de Goiás, campus Catalão, mais especificamente o grupo de pesquisa ReSEArch (*Reuse in Software Engineering and Architecture*), o qual contribui para os estudos referentes ao desenvolvimento do sistema de software para facilitar o gerenciamento dos dados coletados.

Em relação ao desenvolvimento do sistema, cinco reuniões foram realizadas entre os pesquisadores envolvidos de modo a detalhar as necessidades e os requisitos funcionais e não funcionais que o sistema deva prover. Para tanto, utilizar-se-á a Engenharia de Software como metodologia para desenvolvimento do sistema, seguindo as recomendações impostas por Pressman (2001). Dessa forma, os requisitos, casos de uso, diagrama de classe, bem como diagramas de atividades foram desenvolvidos e validados por outros integrantes do grupo de pesquisa ReSEArch e verificados pelos estudantes de medicina envolvidos.

5. Conclusão

A Leishmaniose *brasilensis* é uma doença hemoprotozoária, sendo transmitida pela picada do inseto flebótomo para o homem e outros animais como, equinos, cães e roedores (Krauss et al., 2003). É uma doença que agride as áreas primárias de entrada ao organismo, como a pele e a mucosa. Os sintomas mais comuns são da doença estão relacionados ao aparecimento de lesões epidérmicas em forma de ulcerações únicas, múltiplas, disseminadas ou difusas, com contornos e inodoros, e, em algumas situações, é também apresentada febre. Pode-se citar algumas áreas específicas em que são

observadas os impactos da doença, como lábio superior, nariz, região malar, pavilhão auricular, pernas, pés, braços e antebraços.

Ao ser detectada a infecção, o sistema imune hospedeiro é ativado e passa a responder positivamente na tentativa de eliminar o parasito. No entanto, a *Leishmania* consegue evadir aos eventos do organismo e explorar seu sistema imune, modulando-o em benefício próprio, para assim formar um ambiente favorável ao estabelecimento da infecção. Esse desequilíbrio na relação parasita-hospedeiro que causa a eliminação da infecção.

Um dos grandes problemas relacionados a esta doença é que o diagnóstico não é simples, devido à demora de manifestação do quadro infeccioso o que pode chegar de meses a anos. Assim, pode ser tornar difícil uma identificação diagnóstica, principalmente casos fora das áreas endêmicas.

Com o desenvolvimento deste trabalho, mesmo que inicial, foi possível identificar informações relevantes sobre a *Leishmaniose brasiliensis* (*Leishmania Tegumentar Americana*), o que fortaleceu o conhecimento da equipe de pesquisa em relação aos impactos da doença e possíveis danos irreparáveis. Espera-se que uma pesquisa mais detalhada possa respaldar-nos o suficiente para contribuir para a proposta de desenvolvimento de um sistema de software que possa auxiliar no tratamento da doença descrita.

Neste sentido, como trabalho futuro propõe-se que mais estudos sejam integrados. Assim, sugere-se que seja feita uma pesquisa sistemática sobre as pesquisas que têm sido publicadas sobre *Leishmaniose* no mundo, de modo a identificar os principais pontos que foram observados por estes trabalhos. Tais resultados são relevantes visto que podem ser utilizados para desenvolvimento e melhoria do sistema proposto neste artigo.

Adicionalmente, espera-se desenvolver mais pesquisas relacionando a medicina às facilidades providas pela otimização da execução das tarefas através da Computação. O alinhamento e parceria entre essas áreas têm se mostrado interessantes e essenciais, uma vez que podem facilitar a identificação, prover o tratamento, facilitar o acompanhamento e a prevenção de doenças inerentes ao ser humano.

Referências

- Pressman, R. S. 2001. *Software Engineering: A Practitioner's Approach* (5th ed.). McGraw-Hill Higher Education.
- Krauss, H., Weber, A., Appel, M., Enders, B., Graevenitz, A. V., Isenberg, H. D., Schiefer, H.G., Slenczka, W. and Zahner, H. 2003. *Zoonosis. Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans*. ASM Press. American Society for Microbiology, Washington DC., USA. 2003. 3rd Edition, 456 pages. ISBN: 1-55581-p. 236-8.
- World Community Grid – Technology solving problems. “Drug Search for Leishmaniasis”, Disponível em: <http://www.worldcommunitygrid.org/research/dsfl/overview.do>. Acesso em: Fevereiro de 2013.