

Instituto Marquês de Valle Flôr.

Exmos. Senhores,

Venho por esta informar sobre as principais conclusões do **Estudo de coorte sobre as associações entre infeções por protozoários intestinais e a função da barreira intestinal, o estado nutricional e o neurodesenvolvimento em lactentes da República de São Tomé** desenvolvido durante os anos 2013, 2014 e 2015 e que consubstanciou a minha tese de doutoramento pelo Instituto de Higiene e Medicina Tropical.

Enquadramento

Os primeiros 1000 dias de vida constituem um período único de oportunidades em que se estabelecem os alicerces para atingir condições ideais de crescimento e neurodesenvolvimento ao longo da vida. Durante este período, a velocidade de crescimento linear e o desenvolvimento do cérebro é mais rápida do que em qualquer outra fase da vida, tendo um papel importante na programação futura da trajetória de crescimento e desenvolvimento cognitivo. Nos países de baixo e medio rendimento é amplamente reconhecido que o défice de crescimento começa logo na vida intrauterina e mantém-se pelo menos nos dois primeiros anos de vida com consequências irreversíveis, incluindo menor estatura na idade adulta, menor escolaridade e redução do peso ao nascer dos descendentes.

Giardia lamblia, *Cryptosporidium* spp e helmintas são agentes prevalentes em infeções intestinais em lactentes de países de baixo e medio rendimento. As interações hospedeiro-parasita podem levar a uma resposta inflamatória da mucosa e aumento da permeabilidade intestinal. Clinicamente, isto pode refletir-se num impacto negativo no crescimento e neurodesenvolvimento. Os efeitos de formas subclínicas destas infeções intestinais na saúde infantil têm sido pouco estudados.

Este projeto teve como objetivo estudar a associação entre infeções por parasitas intestinais e a função da barreira intestinal, o crescimento e neurodesenvolvimento durante os dois primeiros anos de vida.

Métodos

Foi realizado um estudo coorte de nascimento com seguimento até aos 24 meses de idade. As crianças foram avaliadas periodicamente em relação a: 1) Antropometria: por intermédio de *z-scores* para peso/comprimento, comprimento/idade; diferença do comprimento-para-idade e a velocidade do crescimento linear e ponderal. As crianças foram classificadas com risco de má-nutrição aguda e crónica usando como ponto de corte <-1 desvio padrão. 2)

Neurodesenvolvimento: por intermédio do teste de rastreio “Bayley Infant Neurodevelopmental Screening” 3) Parasitas intestinais: avaliado por técnicas microscópicas e testes rápidos. 4) Função da barreira intestinal: por intermédio de biomarcadores fecais de inflamação - S100A12 e de permeabilidade intestinais alfa-1-antitripsina-A1AT. Foram usados diferentes modelos estatísticos para estudar as associações entre infecções por parasitas intestinais e a função da barreira intestinal, o estado nutricional e o neurodesenvolvimento.

Resultados

Foram incluídos 475 recém-nascidos, dos quais 280 completaram os 24 meses de seguimento; 59% dos lactentes sofreram pelo menos uma infeção por parasitas intestinais nos dois primeiros anos de vida, sendo a *Giardia lamblia* e as helmintas as mais prevalentes e a maioria infeções assintomáticas; aproximadamente um 30% dos lactentes estavam em risco de má-nutrição crónica e aproximadamente 25% dos lactentes estavam em alto risco de atraso no neurodesenvolvimento aos 24 meses de idade. A análise multivariável revelou que: 1) lactentes infetados por *Giardia lamblia* e helmintas tiveram tendência para aumento da inflamação intestinal, e os com má-nutrição aguda e crónica tiveram aumento da permeabilidade intestinal. 2) A infeção por *Giardia lamblia* e helmintas associou-se significativamente com diminuição no crescimento linear e infeção por *Cryptosporidium* spp. com diminuição na velocidade de crescimento ponderal e linear 3) A infeção por *Giardia lamblia* e a má-nutrição crónica associaram-se independentemente e significativamente com maior probabilidade de atraso no desenvolvimento.

Conclusões

Este é o primeiro estudo de coorte de nascimento em São Tomé, pioneiro em estudar associações entre infeções por parasitas intestinais e a função da barreira intestinal, estado nutricional e neurodesenvolvimento.

Foi confirmado o papel subestimado dos protozoários e helmintas como agentes etiológicos de infeções intestinais subclínicas em lactentes. Estas infeções revelaram uma tendência para associação com a disfunção da barreira intestinal e associações significativas com restrição do crescimento linear e neurodesenvolvimento. Estas associações são problemáticas em São Tomé, país endémico para *Giardia lamblia* e helmintas, no contexto de uma proporção não negligenciável de lactentes marginalmente desnutridos com capacidade limitada para reparar lesões da mucosa. Isto poderá ter impacto negativo no crescimento e neurodesenvolvimento, ficando comprometido o atingimento do seu pleno potencial.

O padrão sutil de infeções subclínicas por parasitas intestinais, associadas com um défice do crescimento e o risco de atraso no neurodesenvolvimento detetada nas crianças estudadas é de grande importância, uma vez que pode facilmente

não ser reconhecida, resultando na perda da oportunidade de serem incluídas dentro nas políticas de saúde pública, a não ser que sejam usadas ferramentas adequadas de rastreio. Este fato deve ser adequadamente reconhecido nas políticas públicas de saúde, abordando não só as doenças parasitárias entéricas negligenciadas, mas também as crianças negligenciadas.

N.B. parte dos resultados estão publicados em:

- ✓ Garzón M, Pereira-da-Silva L, Seixas J, Papoila AL, Alves M. Subclinical enteric parasitic infections and growth faltering in infants in São Tomé, Africa: a birth cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4). Pii:E688.
- ✓ Garzón M, Pereira-da-Silva L, Seixas J, Papoila AL, Alves M, Ferreira F, Reis Association of enteric parasitic infections with intestinal inflammation and permeability in asymptomatic infants of São Tomé Island. *Pathog Glob Health*. 2017;111(3):116-27.