



## INVESTIGAÇÃO DO USO DE FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA PARA PREVENIR SURTOS DE LEISHMANIOSE

BRUNA ESPÍÑO DOS SANTOS; ANNA SOPHIA MELO DE OMENA; GUILHERME BUENO PINHEIRO

### RESUMO

Até 2019, a maioria dos estudos sobre zoonoses tendia a avaliar características individuais, tanto como sexo, idade, entre outras, mais do que os aspectos socioambientais associados à infecção. Os modelos matemáticos avançados têm demonstrado a capacidade de detecção precoce de novas doenças e surtos, compreensão do mecanismo saúde-doença, técnicas de rastreamento e simulações/mapeamento genético, o que os posiciona como uma ferramenta importante na identificação de futuras pandemias. O objetivo deste estudo foi relacionar fatores geomorfológicos, ambientais, indicadores de estrutura social urbana básica e qualidade do sistema de saúde com a possibilidade de novos surtos de zoonoses parasitárias no Brasil e investigar o uso de ferramentas de bioinformática para prevenção de surtos de Leishmaniose. Os autores sumarizam aspectos relevantes para a relação entre a Bioinformática e a prevenção de surtos de Leishmaniose com a metodologia de estratégia de pesquisa em diversas bases de dados, usando os seguintes termos: Bioinformática; Leishmaniose; *Deep Learning*; Bioinformática + *Deep Learning*; Bioinformática + Leishmaniose e Leishmaniose + *Deep Learning*. A partir do total de artigos encontrados, foram selecionados aqueles que foram julgados como mais relevantes para esta revisão de literatura com ênfase nas ferramentas de bioinformática usadas na prevenção de surtos de Leishmaniose no Brasil. Foi observada uma relação entre fatores geomorfológicos, ambientais, indicadores de estrutura social urbana básica e a possibilidade de ocorrerem novos surtos de zoonoses parasitárias no Brasil. Além disso, foi evidenciada a utilização de técnicas de sensoriamento remoto para identificar áreas suscetíveis a surtos de Leishmaniose. No entanto, não foi encontrada uma abordagem que aproveite o aprendizado profundo (*Deep Learning*) em paralelo com os sistemas SIG para uma análise mais eficiente com maior nível de acurácia dos dados obtidos e para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes em saúde pública.

**Palavras-chave:** Revisão de literatura; Aprendizado Profundo; Biotecnologia; Estratégia de Pesquisa; Epidemiologia

### 1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são zoonoses que representam um desafio significativo para a saúde pública, causadas por protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania* (NOE; BABO-TERRA, 2016). Ademais, cães e diversas espécies selvagens desempenham o papel de reservatórios desse protozoário, enquanto gatos, tanto domésticos quanto selvagens, também podem ser suscetíveis à infecção (NOE; BABO-TERRA, 2016). Podem ser classificadas em tegumentar (LT) cutânea e mucocutânea e visceral (LV) e sua transmissão ocorre através de picada de insetos flebotomíneos pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* (Novo Mundo) e

*Phlebotomus* no Velho Mundo (DE SOUSA *et al.*, 2015; CRUZ *et al.*, 2021).

Até 2019, a maioria dos estudos sobre zoonoses tendia a avaliar características individuais, tanto como sexo, idade, entre outras, mais do que os aspectos socioambientais associados à infecção. Utilizando modelagem computacional, é possível criar modelos matemáticos que podem prever possíveis novos surtos ou novas doenças. Além disso, as transformações demográficas, mudanças climáticas globais e condições precárias de vida emergentes contribuem para o surgimento de novas doenças tropicais ou o agravamento delas (DA COSTA, 2015).

A aprendizagem profunda (*deep learning*) refere-se a uma técnica que permite que modelos computacionais, compostos por várias camadas de processamento, aprendam a representar dados em diferentes níveis de abstração (LECUN *et al.*, 2015). O aprendizado profundo capacita máquinas a identificar estruturas complexas em grandes conjuntos de dados, utilizando o algoritmo de retropropagação para ajustar os parâmetros internos da máquina, de forma a melhorar a representação dos dados em cada camada, com base na representação da camada anterior (LECUN *et al.*, 2015). As redes neurais convolucionais profundas têm revolucionado o processamento de imagens, vídeos, áudio e fala, enquanto as redes neurais recorrentes têm se destacado na análise de dados sequenciais, como texto e discurso (LECUN *et al.*, 2015).

Para Martins *et al.* (2012), os avanços tecnológicos recentes introduziram métodos moleculares de identificação de patógenos e ferramentas de coleta e análise de dados mais avançados. O uso das geotecnologias na área da saúde, incluindo a epidemiologia humana e veterinária, tem se mostrado eficaz ao envolver uma integração de dados epidemiológicos com mapas cartográficos digitais.

A pesquisa de Carvalho (2022) corrobora que a ameaça biológica global desempenha um papel contínuo e abrangente na influência dos processos estratégicos dos países, ganhando cada vez mais importância nos dias de hoje. Portanto, argumenta-se que os Estados devem desenvolver estratégias precisas para lidar com ameaças biológicas, levando em consideração aquelas de origem natural, acidental e intencional, que afetam a saúde humana, a saúde animal, a fitossanidade e o meio ambiente.

O objetivo deste estudo foi relacionar fatores geomorfológicos, ambientais, indicadores de estrutura social urbana básica e qualidade do sistema de saúde com a possibilidade de novos surtos de zoonoses parasitárias no Brasil e investigar o uso de ferramentas de bioinformática para prevenção de surtos de leishmaniose.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho é baseado em revisões de literatura, artigos científicos, dissertações e teses com estratégia definida de pesquisa. Os artigos foram pesquisados durante o ano de 2023 na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e dissertações (BDTD), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Google Acadêmico e Portal de periódicos da CAPES/MEC usando os seguintes termos e estratégias de pesquisa: Bioinformática; Leishmaniose; *Deep Learning*; Bioinformática + *Deep Learning*; Bioinformática + Leishmaniose e Leishmaniose + *Deep Learning*. A partir do total de artigos encontrados (Tabela 1), foram selecionados aqueles que foram julgados como mais relevantes para essa revisão de literatura, ao apresentarem com ênfase as ferramentas de bioinformática usadas na prevenção de surtos de leishmaniose no Brasil.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante as estratégias de pesquisa descritas na metodologia, foi possível obter os

resultados expressos na Tabela 1, que nos permite inferir sobre a abundância de estudos nos temas individualizados (descritos pelas estratégias de pesquisas Bioinformática; Leishmaniose e *Deep Learning*). Entretanto, ao colocar em um contexto de interdisciplinaridade (Bioinformática + *Deep Learning*; Bioinformática + Leishmaniose e Leishmaniose + *Deep Learning*), o número de publicações tende a diminuir. Também foi possível notar que a plataforma do Google Acadêmico concentrou o maior número de artigos para cada estratégia de busca. Isso se deve ao fato do baixo nível de acurácia ao relacionar as palavras-chave, podendo inclusive selecionar artigos com temáticas alheias à busca inicial, como no presente estudo que o buscador indexou um artigo relacionado à imunopatologia da tuberculose e *deep learning* na estratégia de pesquisa “Leishmaniose + *Deep Learning*”.

**Tabela 1:** Número de resultados obtidos na pesquisa bibliográfica

ESTRATÉGIA DE PESQUISA	BDTD*	SciELO**	PERIÓDICOS CAPES/MEC	PubMed	GOOGLE ACADÊMICO
Bioinformática	569	186	3991	494 414	52 500
Leishmaniose	2975	1324	5302	1885	90 300
<i>Deep Learning</i>	1749	439	354 697	65 516	6 920 000
Bioinformática + Leishmaniose	+41	0	7	9	2330
Bioinformática + <i>Deep Learning</i>	+9	0	8	640	2590
Leishmaniose + <i>Deep Learning</i>	0	0	1	0	13 200

\*Banco de dados de Teses e Dissertações; \*\* Scientific Electronic Library Online

Uma ferramenta de detecção automática de Leishmaniose Visceral em humanos usando *Deep Learning* foi desenvolvida por Gonçalves *et al.* (2023). Nesse estudo, eles aplicaram técnicas de aprendizagem profunda para a detecção de LV em seres humanos, por meio de imagens de lâminas de exames parasitológicos da medula óssea, o que auxiliou no diagnóstico automático e obteve precisão de 98,7%, uma Pontuação F1 de 98,7% e um Kappa de 98,7%. A técnica também é corroborada nos estudos de Zhang *et al.* (2022), Borges *et al.* (2022). Em paralelo, Souza *et al.* (2020) utilizou a técnica de detecção do agente etiológico da leishmaniose, mas também implementou a identificação dos insetos vetores da enfermidade.

O reaproveitamento de fármacos para a leishmaniose é tema dos estudos de Dassi *et al.* (2021) e Lau *et al.* (2023), que visam identificar com redes neurais e aprendizado profundo medicamentos mais eficientes, menos tóxicos e sugerem que os métodos atuais de *Deep Learning* podem ser usados para chegar a uma pequena lista dos ligantes candidatos a medicamentos. Enquanto isso, Rawal *et al.* (2022) desenvolveu um servidor de aprendizagem profunda que avalia, em modelo *in silico*, o potencial terapêutico de sequências proteicas individuais para serem projetadas em possíveis vacinas candidatas contra infecções causadas por sistemas bacteriano, protozoário, fúngico e viral que causem doenças infecciosas em humanos.

Além disso, a análise espacial, possibilitada pelas geotecnologias, ajuda a identificar "clusters" (regiões de aglomeração) de risco de doenças, auxiliando na formulação de estratégias de controle. Nesse sentido, os Sistemas de Informações Geográficas (SIG)

conectam dados epidemiológicos com o ambiente, permitindo a previsão de riscos de doenças em amplas áreas geográficas. Dessa maneira, estudos que utilizam abordagens de SIG são essenciais na epidemiologia, fornecendo informações importantes para a compreensão da transmissão de doenças (MARTINS *et al.*, 2012). Entretanto, atualmente, observa-se uma subutilização de SIG nas atuais ferramentas de investigação da leishmaniose, indicando uma área que necessita de maior atenção e desenvolvimento científico.

Em paralelo, com o advento de análises de fatores geomorfológicos, ambientais, estudos epidemiológicos e aspectos ecológicos de parasitas, como evidenciado nos estudos de Costa (2015), Mendes (2016), Figueiredo (2017), Sousa (2018), Shirzadi (2020), é possível estabelecer relação entre diversas variáveis: ecologia dos flebotômios na região e sua potencial associação com a transmissão da leishmaniose; aumento da temperatura com a diminuição da incidência de leishmaniose cutânea (CL); uma associação forte entre os níveis de umidade do solo e as taxas de evapotranspiração, cobertura e uso do solo e mudanças climáticas. Além disso, observou-se uma alteração estatisticamente significativa entre a incidência da doença e o Índice de Vegetação por Diferença Normalizada (NDVI) e a umidade atmosférica.

A situação socioeconômica, índice de desnutrição, dieta e estado nutricional também são fatores determinantes para caracterizar a incidência de Leishmaniose Visceral e, segundo Santana *et al.* (2010), indicam que as crianças que fazem parte de famílias com recursos socioeconômicos limitados estão expostas a ambientes propensos a infecções. Adicionalmente, com o desenvolvimento da doença, elas também se tornam vítimas de desafios relacionados à nutrição e saúde.

Ademais, um estudo conduzido por Pimentel (2021) utiliza análises estatísticas e espaciais para compreender a dinâmica da Leishmania Visceral Humana e prever sua incidência futura com modelos SARIMA para incidência geral e por sexo no estado do Maranhão, fornecendo informações valiosas para orientar ações de saúde pública. Entretanto, esses dados podem ser aprimorados com *deep learning* para que sejam mais precisos e com maior nível de acurácia. Portanto, é possível, com auxílio de ferramentas de aprendizado de máquina, traçar mapas de risco epidemiológico, auxiliando em políticas de saúde pública que possam ajudar a conter surtos e epidemias em áreas endêmicas ou não para a leishmaniose, com base nos dados citados anteriormente.

#### 4 CONCLUSÃO

Diante do presente estudo, percebe-se a correlação entre os fatores geomorfológicos, ambientais, indicadores de estrutura social urbana básica e qualidade do sistema de saúde com a possibilidade de novos surtos de zoonoses parasitárias no Brasil. Além disso, também nota-se o uso de ferramentas de sensoriamento remoto para detecção de áreas suscetíveis a surtos de leishmaniose, bem como várias aplicações de *deep learning* no tratamento da enfermidade. Entretanto, não foi identificada uma ferramenta que faça uso de deep learning em paralelo com os sistemas SIG para uma avaliação mais eficaz dos dados obtidos e traçar planos eficientes de saúde pública.

#### REFERÊNCIAS

BORGES, A. L. *et al.* Visceral Leishmaniasis Detection Using Deep Learning Techniques and Multiple Color Space Bands. *Em:*, 2023, Cham. (A. Abraham et al., Org.) **Intelligent Systems Design and Applications**. Cham: Springer Nature Switzerland, 2023. p. 492–502. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-35501-1\\_49](https://doi.org/10.1007/978-3-031-35501-1_49). Acesso em: 29 nov. 2023.

CARVALHO, Júlio Manuel Coutinho Franco Gouveia. **Ameaça biológica: Fatores relevantes para a estratégia dos Estados**. 2022. Tese (Doutorado em Ciências Sociais) - Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2022. Disponível em: [repository.utl.pt/bitstream/10400.5/27787/2/Tese - Júlio Carvalho.pdf](https://repository.utl.pt/bitstream/10400.5/27787/2/Tese%20-%20J%20Carvalho.pdf). Acesso em: 29 nov. 2023.

COSTA, Andréa Pereira da. **Estudo epidemiológico e aspectos ecológicos da leishmaniose visceral canina no Estado do Maranhão**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10134/tde-01092015-102858/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

CRUZ, Cleya da Silva Santana. **Fatores associados à ocorrência da leishmaniose visceral humana durante epidemias urbanas no Brasil e estudo da distribuição espaço-temporal e do perfil clínico-epidemiológico dos casos em Araçuaí, Minas Gerais**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/37171>. Acesso em: 29 nov. 2023.

DASSI, Loïc Kwate; KANE, Hassan; NKWATE, Ebenézer. **Computationally Accelerating Protein-Ligand Docking for Neglected Tropical Diseases: A Case Study on Drug Repurposing for Leishmaniasis**. 2021. Disponível em: <https://www.africanobservatory.ai/ai4d-resources/computationally-accelerating-protein-ligand-docking-for-neglected-tropical-diseases>. Acesso em: 29 nov. 2023.

FIGUEIREDO, Anna Barreto Fernandes *et al.* Uso e cobertura do solo e prevalência de leishmaniose visceral canina em Teresina, Piauí, Brasil: uma abordagem utilizando sensoriamento remoto orbital. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 33, p. e00093516, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/b746N4cBQFKs4c4RkxCB4Vm/?lang=pt>. Acesso em: 29 nov. 2023.

GONÇALVES, Clésio *et al.* Automatic detection of Visceral Leishmaniasis in humans using Deep Learning. **Signal, Image and Video Processing**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 3595–3601, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11760-023-02585-0>. Acesso em: 29 nov. 2023.

LAU, Yenson *et al.* **Drug repurposing for Leishmaniasis with Hyperbolic Graph Neural Networks**. [S. l.]: bioRxiv, 2023. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.02.11.528117v1>. Acesso em: 29 nov. 2023.

LECUN, Yann; BENGIO, Yoshua; HINTON, Geoffrey. Deep learning. **Nature**, [s. l.], v. 521, n. 7553, p. 436–444, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature14539>. Acesso em: 29 nov. 2023.

MARTINS, Isabella Vilhena Freire; DE AVELAR, Barbara Rauta; FREITAS, Deivid França. O uso do sig (sistemas de informações geográficas) como ferramenta na parasitologia veterinária. **Tópicos especiais em Ciência Animal I**, p. 42-51, 2012. Disponível em: <https://docplayer.com.br/75293147-Topicos-especiais-em-ciencia-animal-i.html>. Acesso em: 29 nov. 2023.

MENDES, Chrystian Soares *et al.* Impacto das mudanças climáticas sobre a leishmaniose no

Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 21, p. 263–272, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/WDzRsGTg9zS3V8pYt3xTWzs/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

NOÉ, Perla; BABO-TERRA, V. J. Leishmaniose felina: revisão de literatura. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 21, p. 56-68, 2016.

PIMENTEL, Karen Brayner Andrade. **Análise espacial e modelos de predição da leishmaniose visceral humana no Estado do Maranhão**. 2021. Tese (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2021. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/4320>. Acesso em: 29 nov. 2023.

RAWAL, Kamal *et al.* Vaxi-DL: A web-based deep learning server to identify potential vaccine candidates. **Computers in Biology and Medicine**, [s. l.], v. 145, p. 105401, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105401>. Acesso em: 29 nov. 2023.

SANTANA, Jacira Sá *et al.* Condições socioeconômicas, estado nutricional e consumo alimentar de crianças com Leishmaniose Visceral atendidas em serviço público de saúde da cidade de São Luís, Maranhão, Brasil. **Cadernos de Pesquisa**, [s. l.], v. 16, n. 2, 2010. Disponível em: <https://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/cadernosdepesquisa/article/view/100>. Acesso em: 29 nov. 2023.

SHIRZADI, Mohammad Reza *et al.* Impact of Environmental and Climate Factors on Spatial Distribution of Cutaneous Leishmaniasis in Northeastern Iran: Utilizing Remote Sensing. **Journal of Arthropod-Borne Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 56–67, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7382700/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

SOUSA, Raimundo Leoberto Torres de. **Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Altos, Piauí: estudo dos vetores e sua fonte alimentar**. 2018. Tese (Mestrado em Medicina Tropical) - Instituto Oswaldo Cruz, Teresina, 2018. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/30992>. Acesso em: 29 nov. 2023.

SOUSA, Tatyere Constâncio de; FRANCISCO, Ariadine Kelly Pereira Rodrigues; SANTOS, Isabele Barbieri dos. Leishmaniose Canina em Brasília, DF: Uma Revisão da Literatura. **Tempus – Actas de Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. ág. 187-202, 2015. Disponível em: <https://tempus.unb.br/index.php/tempus/article/view/1796>. Acesso em: 29 nov. 2023.

SOUZA, Ewerton Pacheco de *et al.* Aplicações do Deep Learning para diagnóstico de doenças e identificação de insetos vetores. **Saúde em Debate**, [s. l.], v. 43, p. 147–154, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/7vzCn9kMtmvWKRFRZcqYc8d/>. Acesso em: 29 nov. 2023.

ZHANG, Chi *et al.* Deep learning for microscopic examination of protozoan parasites. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, [s. l.], v. 20, p. 1036–1043, 2022. Disponível em: [https://www.csbj.org/article/S2001-0370\(22\)00042-3/fulltext](https://www.csbj.org/article/S2001-0370(22)00042-3/fulltext). Acesso em: 29 nov. 2023.