

# 13

## Trematódeos

*Marcelo Urbano Ferreira e Silvia Reni B. Uliana*

- ▶ Trematódeos digenéticos, 140
- ▶ *Schistosoma mansoni*, 140
- ▶ *Fasciola hepatica* e fasciolose humana, 148
- ▶ Bibliografia, 150
- ▶ Leitura sugerida, 150



Os trematódeos são conhecidos desde a antiguidade. São helmintos muitos abundantes, geralmente visíveis a olho nu, que parasitam todos os grupos de vertebrados. Pertencem ao filo Platyhelminthes e à subclasse Trematoda. Entre os trematódeos incluem-se vários parasitos importantes em Medicina, agrupados na infraclasse Digenea (Bush *et al.*, 2001). Os trematódeos digenéticos são vermes achatados dorsoventralmente e quase sempre providos de ventosas, estruturas importantes na fixação do organismo ao seu *habitat* no hospedeiro definitivo.

Os trematódeos da infraclasse Digenea são endoparasitas obrigatórios, com ciclos de vida complexos que envolvem pelo menos dois hospedeiros distintos. São responsáveis por doenças humanas de grande prevalência em diversas regiões do mundo, várias delas claramente associadas à pobreza. Este capítulo trata exclusivamente de trematódeos digenéticos que produzem doença humana no Brasil; as duas espécies a serem estudadas são *Schistosoma mansoni*, da família Schistosomatidae, e *Fasciola hepatica*, da família Fasciolidae. Entre os demais digenéticos que frequentemente infectam seres humanos em outras regiões do mundo estão *Schistosoma haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. malayensis*, *Fasciola gigantica*, *Fasciolopsis buski*, *Paragonimus westermani*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Metagonimus yokogawai* e *Heterophyes heterophyes*.

## ► Trematódeos digenéticos

Encontram-se na infraclasse Digenea cerca de 6.000 espécies de helmintos parasitas, com corpo não segmentado, caracterizados por um par de ventosas, uma oral e outra ventral (esta também conhecida como *acetábulo*), que desempenham o papel de fixação do verme adulto (Figura 13.1). Os trematódeos digenéticos desenvolvem-se em dois ou mais hospedeiros distintos. A reprodução sexuada ocorre no hospedeiro vertebrado; a maioria dos digenéticos, com exceção dos membros da família Schistosomatidae, é hermafrodita. No interior dos ovos encontra-se uma larva ciliada conhecida como *miracídio* (Figura 13.1), que pode estar completamente desenvolvida no momento em que os ovos são eliminados ou completar seu desenvolvimento no meio externo. Após a eclosão, o miracídio infecta um caramujo aquático como primeiro hospedeiro intermediário. No molusco, o parasito sofre reprodução mitótica por poliembrião, passando por estágios conhecidos como *esporocistos*, e eventualmente *rédiás*, até originarem numerosas formas infectantes móveis conhecidas como *cercárias* (Figura 13.1). As cercárias podem infectar diretamente o hospedeiro vertebrado ou, em algumas espécies, infectar um segundo hospedeiro intermediário ou ainda encistar-se na superfície de plantas aquáticas. As cercárias encistadas no segundo hospedeiro intermediário ou em plantas aquáticas chamam-se *metacercárias* (Figura 13.1).

Os trematódeos digenéticos adultos são geralmente achatados e alongados, apresentando frequentemente forma de folha, medindo entre 1 mm e vários centímetros de comprimento. *Fasciola hepatica* é um exemplo de digenético com a morfologia habitual de folha (Figura 13.1). *Schistosoma mansoni*, bem como os demais membros deste gênero, difere dos digenéticos típicos por seu formato, mais longo do que largo, e pela presença de dimorfismo sexual. Os esquistossomos são, portanto, vermes dioicos, sendo o macho adulto maior do que a fêmea. Seu corpo dobra-se formando o chamado *canal gine-*

*cóforo*, onde a fêmea, de corpo cilíndrico, se aloja durante a cópula (Figura 13.1). Essas características são compartilhadas pelos demais esquistossomos que infectam o homem, mas não são encontrados no Brasil: *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. malayensis*.

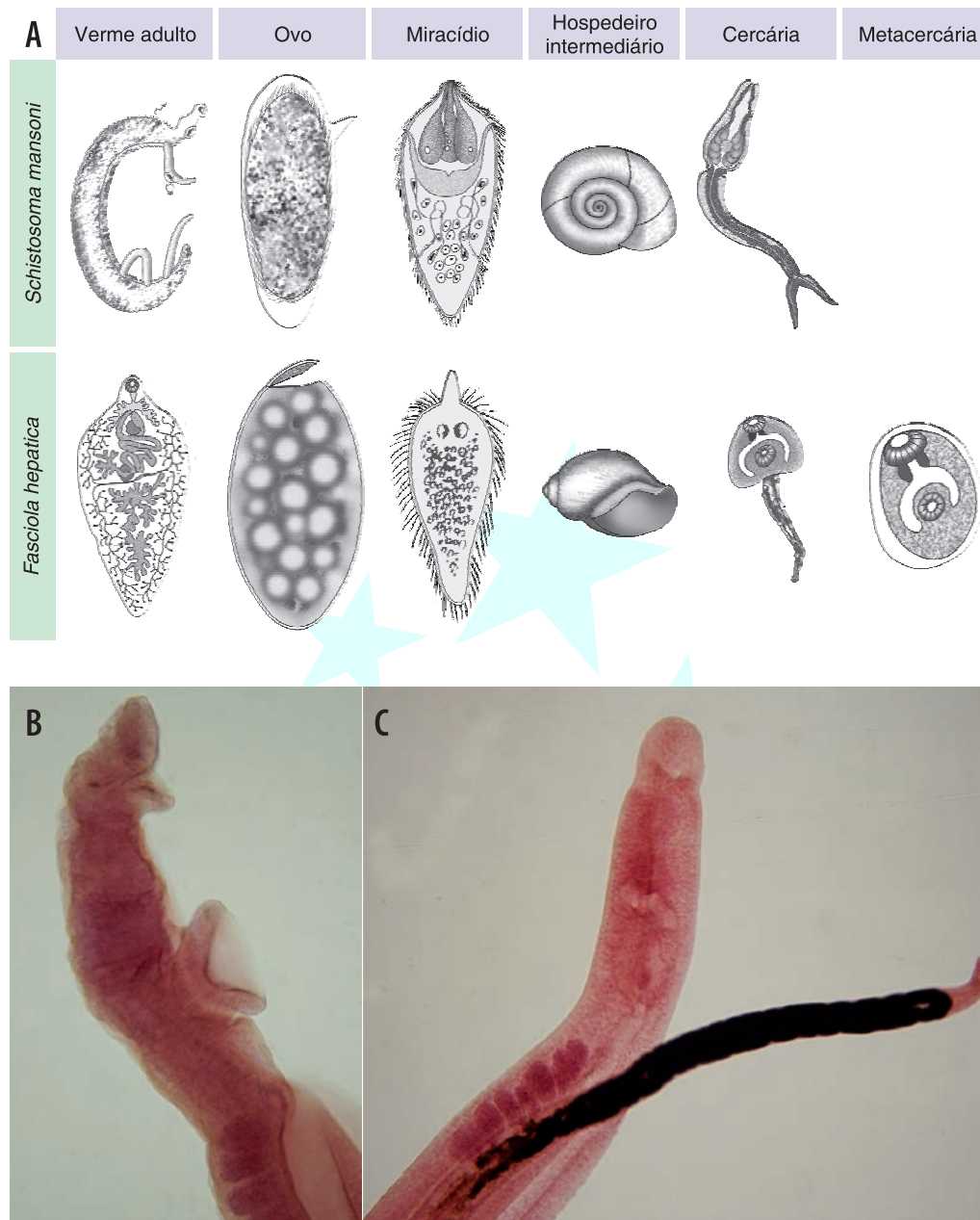
## ► *Schistosoma mansoni*

O hospedeiro vertebrado mais importante no ciclo de vida de *Schistosoma mansoni* é o homem. Entretanto, são também encontradas infecções naturais em roedores e primatas; discute-se mais recentemente a possível participação de ruminantes como hospedeiros de *S. mansoni* em áreas endêmicas brasileiras (Modena *et al.*, 2008). A participação de outros animais no ciclo de vida tem repercussões importantes no planejamento das medidas de controle, pois esses podem servir como reservatórios de infecção. O ciclo de vida de *S. mansoni* está representado na Figura 13.2. Os vermes adultos, com comprimento entre 0,6 e 2,5 cm, alojam-se aos pares em vênulas terminais do plexo mesentérico inferior, que drenam a parede do intestino grosso, especialmente o reto e o cólon sigmoide (Figura 13.3). A cada dia, cerca de 300 ovos medindo 110 a 180  $\mu\text{m}$  por 45 a 70  $\mu\text{m}$  são eliminados pela fêmea no interior das vênulas (Figura 13.4). Esses ovos apresentam caracteristicamente uma espícula lateral. A casca do ovo, bastante rígida, é também porosa, permitindo a liberação de substâncias produzidas pelo embrião e também a entrada de nutrientes. A secreção de componentes produzidos pelo embrião é parcialmente responsável pela resposta inflamatória desencadeada pela existência do ovo nos tecidos do hospedeiro.

Com base em infecções experimentais, estima-se que entre metade e um terço dos ovos eliminados pelas fêmeas chegue ao meio externo misturados às fezes. A inflamação que a presença dos ovos desperta no hospedeiro resulta em ruptura da parede da vênula, liberando os ovos nos tecidos perivasculares e finalmente no lúmen intestinal. Parte dos ovos eliminados, no entanto, fica retida no tecido fibroso resultante da inflamação em torno das vênulas, sem atingir o lúmen intestinal. Finalmente, alguns ovos são arrastados pela corrente sanguínea até os capilares do espaço porta hepático, despertando reação inflamatória intensa. Mais raramente são encontrados ovos em locais como os pulmões e o sistema nervoso central.

Os ovos que atingem o meio externo são viáveis por 2 a 5 dias em fezes formadas. No ambiente externo, a eclosão dos ovos depende do contato com água doce, sendo a baixa concentração de cloreto de sódio um fator crítico para desencadear o processo de eclosão. De dentro do ovo, é liberado um *miracídio* completamente desenvolvido. Os miracídios, que medem 160  $\mu\text{m}$  por 60  $\mu\text{m}$ , devem encontrar o hospedeiro intermediário, um caramujo do gênero *Biomphalaria*, em até 12 h após a sua liberação (Figura 13.2). Graças ao movimento de cílios que recobrem sua superfície, os miracídios são capazes de nadar em alta velocidade, à procura do hospedeiro intermediário, especialmente nas primeiras horas depois de liberados na água. Esta busca é facilitada pela secreção, pelos caramujos, de moléculas que estimulam a movimentação dos miracídios. Localizado o hospedeiro, o processo de invasão leva cerca de 5 a 10 min.

No interior do molusco, o miracídio transforma-se em uma estrutura sacular alongada, com numerosas células germinativas em seu interior, conhecida como *esporocisto primário*.



**Figura 13.1** Trematódeos digenéticos. **A.** Principais estágios evolutivos de *Schistosoma mansoni* e *Fasciola hepatica* e morfologia da concha de seus vetores. (Adaptada de Marquardt, W.C., Demaree, R.S. & Grieve, R.B. 2000. *Parasitology and Vector Biology*. 2ª edição. San Diego: Harcourt.) **B e C.** Morfologia dos vermes adultos de *Schistosoma mansoni*: em **B**, observa-se o par de ventosas (uma oral e outra ventral, esta também conhecida como *acetábulo*) que caracteriza os trematódeos; em **C**, observa-se um casal de vermes adultos, com a fêmea alojada no canal ginécóforo do macho. Exemplos corados pelo carmim. (Fotografias cedidas por Marcelo Urbano Ferreira.)

Cada célula germinativa, ao final de 2 semanas, dará origem a uma estrutura semelhante, o *esporocisto secundário*. Cada esporocisto primário origina 20 a 40 esporocistos secundários, que em 3 a 4 semanas darão origem a numerosas formas larvárias conhecidas como *cercárias*. Aproximadamente 1.000 a 3.000 cercárias, resultantes desse processo de reprodução por poliembrionia, são eliminadas por dia. Depois de originar cercárias por alguns dias, os esporocistos secundários podem originar uma terceira geração de esporocistos, que produzirão mais cercárias e uma nova geração de esporocistos e assim por diante. Deste modo, o molusco elimina cercárias durante todo o seu período de sobrevivência, depois de infectado pelos miracídios; cerca de 100.000 a 150.000 cercárias são eliminadas durante a vida de um exemplar de *B. glabrata*. As cercá-

rias deixam os moluscos seguindo um ritmo circadiano, com maior eliminação nas horas com maior luminosidade e mais quentes do dia.

As cercárias têm cerca de 500 µm de comprimento, dos quais três quintos correspondem à cauda com extremidade bifurcada (Figuras 13.1 e 13.5). Seu *habitat* são as coleções hídricas, onde elas permanecem viáveis por um curto espaço de tempo. Precisam encontrar o hospedeiro vertebrado em 24 a 36 h, tarefa facilitada pela agitação na água criada pela presença de animais e seres humanos, que estimula sua locomoção. O movimento helicoidal da cauda auxilia na movimentação. As cercárias são atraídas por ácidos graxos livres e peptídios com arginina terminal e L-arginina livre, liberados pela pele humana. Localizado o hospedeiro, a penetração

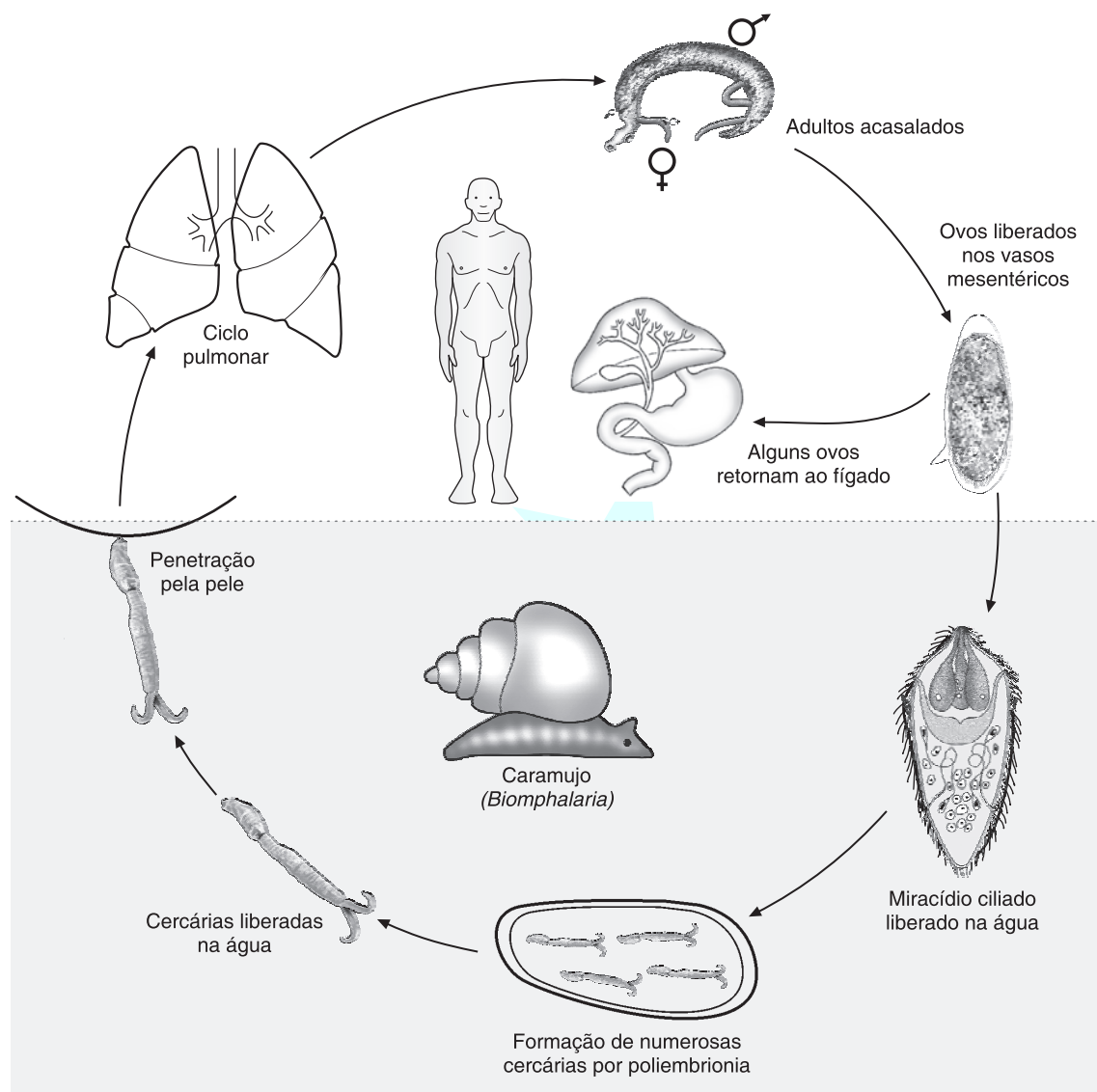


Figura 13.2 Ciclo vital de *Schistosoma mansoni*.

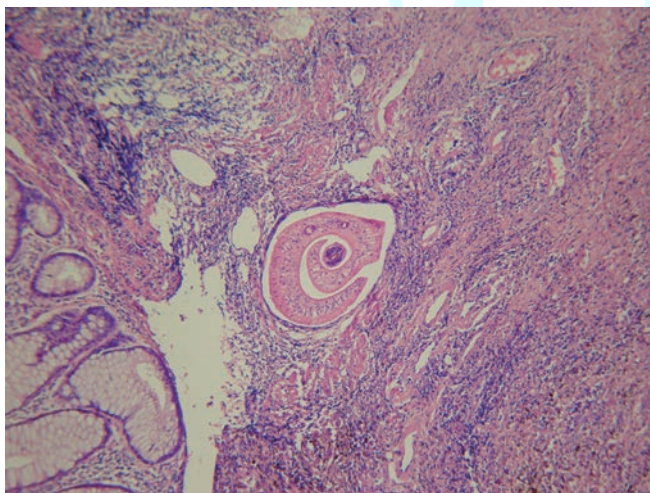
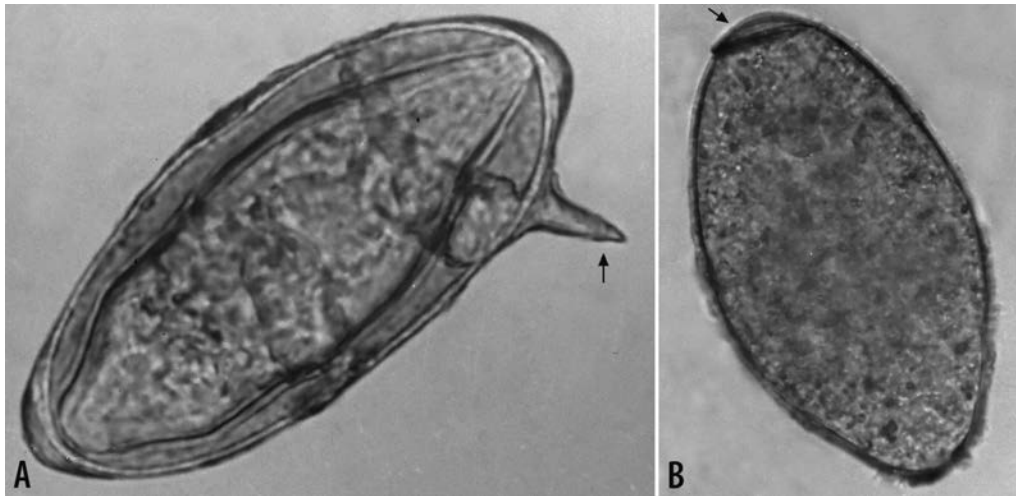


Figura 13.3 Corte histológico, corado com hematoxilina-eosina, mostrando um casal de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* alojados em um vaso intestinal.

através da pele se dá com o auxílio de proteases secretadas por *glândulas de penetração* localizadas em sua extremidade cefálica. A cauda das cercárias é deixada para trás durante a penetração, que dura poucos minutos. O corpo transforma-se em *esquistossômulo*, que penetra nos vasos sanguíneos da pele e no tecido subcutâneo. Transformações dramáticas ocorrem rapidamente, especialmente no tegumento, para garantir a sobrevivência do esquistossômulo. A membrana da cercária, recoberta por espesso glicocálix, é substituída por um epitélio multilamelar, ao qual são incorporadas moléculas do hospedeiro. Esse epitélio, com extensas microvilosidades, será responsável pela nutrição do esquistossômulo e por sua defesa contra a resposta imune humoral do hospedeiro, mediada por anticorpos circulantes e componentes do sistema complemento.

Os esquistossômulos sobreviventes atingem as câmaras cardíacas direitas, os capilares pulmonares e o coração esquerdo. Levados pela circulação sistêmica, os esquistossômulos disseminam-se para vários órgãos e tecidos. Somente os esquistossômulos que chegam ao sistema porta hepático, cerca



**Figura 13.4** A. Ovos de *Schistosoma mansoni*; observe a espícula lateral (seta). B. *Fasciola hepatica*; observe o opérculo (seta). (Fotografias cedidas por Cláudio Santos Ferreira.)

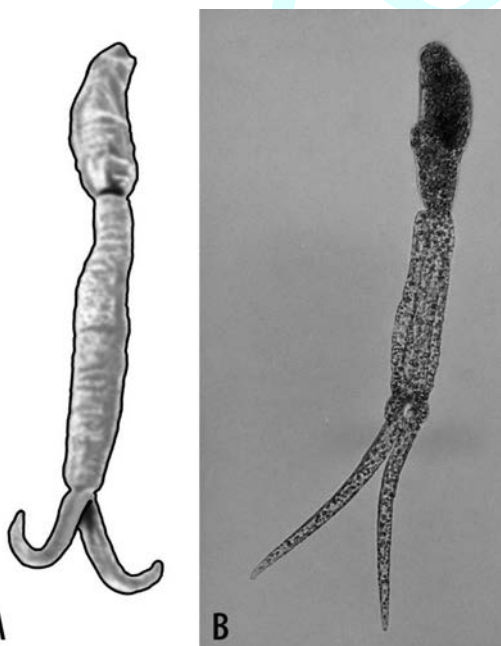
de 3 semanas depois da penetração das cercárias, são capazes de amadurecer e originar vermes adultos. A maturação do sistema digestivo (incompleto, com o intestino terminando em fundo cego) permite o repasto sanguíneo; o sangue ingerido é digerido por enzimas proteolíticas, principalmente hemoglobinasas semelhantes às catepsinas humanas, e os metabólitos são eliminados pela ventosa oral, junto com as secreções do parasito. O sistema reprodutor também se desenvolve completamente somente depois da chegada dos vermes ao fígado. A maturação sexual ocorre primeiramente nos machos. O macho acasala-se com uma fêmea de aparelho reprodutor ainda imaturo, dobrando seu corpo em volta do dela e formando um canal virtual conhecido como *canal ginecóforo*. É o macho que, ao secretar hormônios no canal ginecóforo, estimula o amadurecimento do aparelho reprodutor da fêmea. Após o acasalamento, ocorre a migração do casal no contra-

fluxo da circulação sanguínea, em direção às veias e vênulas do plexo mesentérico. Nessa migração, o macho fixa alternadamente sua ventosa oral e dorsal no endotélio dos capilares para movimentar o casal. Quando o casal atinge as vênulas do plexo mesentérico inferior, inicia-se a oviposição. Os primeiros ovos são encontrados nas fezes 6 a 8 semanas após a infecção, e os adultos vivem em média 3 a 10 anos.

### ▶ Aspectos clínicos

A Tabela 13.1 apresenta uma classificação clinicopatológica da esquistossomose. A primeira evidência clínica da penetração de cercárias de *S. mansoni*, bem como de cercárias de outras espécies que não são capazes de se desenvolver completamente no homem, é a ocorrência de prurido transitório acompanhado de exantema papular. Este quadro, conhecido como *dermatite cercariana*, ocorre imediatamente após a exposição às cercárias, e não exige exposição prévia ao parasito para manifestar-se. Geralmente dura de 2 a 3 dias, podendo-se observar febre baixa e episódios transitórios de urticária durante 2 semanas.

As *formas agudas* de esquistossomose têm início após um período de incubação de 16 a 90 dias. A infecção aguda pode ser assintomática, assim como levar a quadros graves, dependendo da intensidade de infecção e da resistência do indivíduo (Lambertucci, 2010). Quadros agudos sintomáticos, conheci-



**Figura 13.5** Cercária de *Schistosoma mansoni*: representação esquemática (A) e fotografia (B). (Fotografia cedida por Cláudio Santos Ferreira.)

**Tabela 13.1** Classificação clinicopatológica da esquistossomose humana.

Dermatite cercariana
Esquistossomose aguda (febre de Katayama)
Esquistossomose crônica
Forma intestinal
Forma hepatoesplênica com ou sem hipertensão portal
Forma renal
<b>Complicações</b>
Hipertensão pulmonar
<i>Cor pulmonale</i>
Neuroesquistossomose
Infecções associadas

dos como *febre de Katayama*, são mais comuns em crianças ou em indivíduos que não residem nas áreas endêmicas. O quadro agudo pode manifestar-se de modo inespecífico, com febre, cefaleia, prostração, anorexia e náuseas. Tosse e broncoespasmo podem ocorrer, assim como dores abdominais e diarreia, às vezes com fezes sanguinolentas. Exantemas maculopapular ou urticariforme são comuns. Poliadenopatia e hepatoesplenomegalia são achados de exame físico. O hemograma mostra leucocitose com eosinofilia intensa. Acredita-se que este quadro seja causado pela deposição de imunocomplexos em diversos órgãos e tecidos.

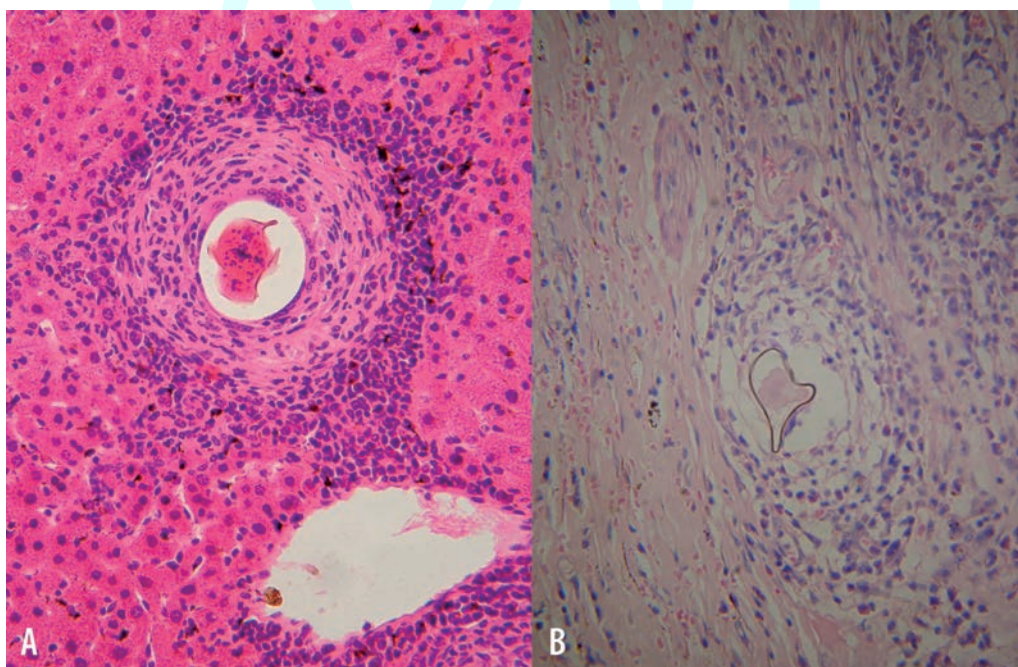
Como não se encontram ovos nas fezes antes de 6 semanas de infecção, o diagnóstico da esquistossomose aguda é baseado essencialmente em dados clínicos e epidemiológicos e na conversão sorológica, que geralmente ocorre a partir de 3 a 4 semanas após a infecção (Jauréguiberry *et al.*, 2010). Em geral, o quadro sistêmico dura de algumas semanas até 2 a 3 meses, porém torna-se progressivamente mais brando quando os primeiros ovos surgem nas fezes.

A apresentação clínica nas *formas crônicas* de esquistossomose é variável. Muitos pacientes com esquistossomose crônica em áreas endêmicas são assintomáticos. Os desfechos clínicos dependem da frequência de exposição e da carga parasitária resultante, da resposta inflamatória desencadeada pelos ovos ou antígenos liberados, da idade do hospedeiro e de fatores imunogenéticos ainda não bem compreendidos. A *esquistossomose intestinal* pode ser assintomática por anos. Podem-se relatar dores abdominais, episódios de diarreia intermitente, com presença ocasional de muco ou sangue nas fezes. As lesões pseudoneoplásicas do cólon representam uma complicação importante, porém rara. A forma *hepatointestinal* tem quadro clínico também pobre, mas além dos sintomas digestivos observa-se aumento de volume do fígado, que se torna palpável, principalmente à custa do lobo esquerdo. A forma *hepatoesplênica* da esquistossomose decorre de obstrução mecânica progressivamente mais intensa, originada pela presença de áreas de fibrose no fígado. A princípio, a pressão no sistema porta é mantida em níveis normais, em torno de 20 mmH<sub>2</sub>O, caracterizando a

forma hepatoesplênica sem hipertensão portal. Entretanto, com o agravamento da fibrose, todo o sistema passa a funcionar em regime hipertensivo, com níveis de até 200 mmH<sub>2</sub>O. Como consequência da hipertensão portal, ocorrem a congestão passiva crônica do baço e a formação de extensa circulação colateral, ligando a circulação portal à circulação sistêmica. A hipertensão portal grave, uma complicação da esquistossomose hepatoesplênica, pode levar a hemorragias maciças, principalmente a partir do rompimento de varizes esofágicas.

A fibrose hepática esquistossomótica não leva a intensas perdas de função hepática, mas a concomitância com outras doenças hepáticas leva progressivamente à hipoalbuminemia. A lesão hepática pode ainda ser agravada por episódios de hemorragia maciça, que resultam em hipovolemia e hipotensão sistêmica, com consequente necrose de tecido hepático. A hipoalbuminemia resultante da perda de função hepática, associada à hipertensão portal, leva à formação de ascite, sinal que explica um dos nomes populares da esquistossomose: *barriga d'água*. A forma *renal* decorre da deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais, levando à perda de proteína pela urina de intensidade variável. Outras complicações relativamente comuns são hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* resultantes de arterite pulmonar (Bethlem *et al.*, 1997), bem como lesões do sistema nervoso central (Ferrari, 1999), em resposta à deposição de ovos de *S. mansoni* em território cerebral ou na medula espinal.

Nas formas *crônicas* de esquistossomose, a lesão histopatológica básica é o *granuloma* que se desenvolve em torno dos ovos, no fígado e no espaço perivascular da parede intestinal (Figura 13.6). O miracídio requer cerca de dez dias para seu amadurecimento no interior do ovo, e mantém-se viável por mais 2 ou 3 semanas. Durante este período, o ovo elimina antígenos que estimulam intensa resposta celular. A intensidade da resposta granulomatosa, com fibrose ulterior, é regulada por mecanismos imunes ainda não bem compreendidos (Abath *et al.*, 2006; McManus *et al.*, 2008; Caldas *et al.*, 2008). Diversos tipos de células são encontrados nos granulomas esquistossomóticos, incluindo numerosos eosí-



**Figura 13.6** Lesão histopatológica básica da esquistossomose crônica, o granuloma em torno dos ovos depositados no fígado (A) e na parede intestinal (B). Cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina. (Fotografias cedidas por Marcelo Urbano Ferreira.)

nófilos. Quando há grande quantidade de ovos nos tecidos, os granulomas frequentemente se fundem, originando uma lesão inflamatória difusa. As lesões são progressivamente ocupadas por fibroblastos, responsáveis pela deposição de camadas concêntricas de colágeno. Como resultado final, ocorre a formação de extensas áreas de fibrose em torno dos ovos, sem que os hepatócitos sejam afetados de modo significativo. No fígado, as áreas de fibrose concentram-se em torno dos capilares do espaço porta, onde grande quantidade de ovos é retida. Este padrão de *fibrose periportal* recebe, na literatura de língua inglesa, o nome de *pipe-stem fibrosis* (fibrose em haste de cachimbo) ou fibrose de Symmers. No intestino, uma resposta fibroblástica exagerada pode resultar na formação de massas que simulam um adenocarcinoma do cólon.

Frequentemente são descritas associações da esquistossomose com outras infecções bacterianas e virais. O exemplo mais conhecido são as bacteriemias crônicas por *Salmonella* em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. Essas bactérias, bem como outras enterobactérias, alojam-se no tegumento e no trato digestivo dos vermes adultos, o que dificulta sua erradicação se não se tratar simultaneamente a esquistossomose. São controversas as hipóteses para explicar como a interação entre as infecções por *Schistosoma* e *Salmonella* favorecem a persistência da infecção bacteriana, especulando-se sobre possíveis alterações na produção de anticorpos específicos e na capacidade de ativação de macrófagos, em decorrência da infecção por *Schistosoma* (Muniz-Junqueira *et al.*, 2009). Embora haja diversos relatos de associação entre esquistossomose e infecção pelos vírus das hepatites B e C, não se sabe se há uma base biológica para esta associação ou se ela simplesmente reflete a existência de fatores de risco compartilhados (Lambertucci *et al.*, 1998). A infecção por *S. mansoni* resulta em maior suscetibilidade à infecção pelo vírus HIV (Secor & Sundstrom, 2007; Chenine *et al.*, 2008).

No final da década de 1960, experimentos em camundongos e macacos *rhesus* demonstraram que os animais infectados com vermes adultos de *S. mansoni* resistiam a desafios com cercárias (Smithers & Terry, 1969). Este fenômeno de resistência a reinfecções na vigência de infecção primária, conhecido como *imunidade concomitante*, desperta duas questões interessantes: (a) como o verme adulto é capaz de resistir a uma resposta imune que elimina os esquistossômulos e (b) que mecanismos conferem imunidade contra as reinfecções. Alguns possíveis mecanismos de evasão imune utilizados pelos vermes adultos, que dizem respeito à primeira questão, são apresentados na Figura 13.7. Quanto aos mecanismos imunes que conferem proteção, modelos experimentais distintos produzem resultados divergentes. Em camundongos, respostas de tipo Th1, com altos níveis de interferona  $\gamma$  e intensa ativação de macrófagos, são associadas à eliminação de esquistossômulos. Em ratos, respostas de tipo Th2, em particular a citotoxicidade celular (macrófagos ou eosinófilos) mediada por anticorpos de classes IgE e IgG2a (equivalente à IgG1 humana), parecem desempenhar papel fundamental na proteção (Khalife *et al.*, 2000). Os mecanismos responsáveis pela imunidade contra a reinfecção em seres humanos estão atualmente sob intensa investigação; aparentemente, os anticorpos envolvidos são IgG1, IgG3 e IgE, sendo eosinófilos, macrófagos e plaquetas as células efetoras.

### ► Diagnóstico laboratorial da esquistossomose

O diagnóstico da esquistossomose crônica geralmente se baseia no achado de ovos de *S. mansoni* nas fezes. Os méto-

dos para exame de fezes são aqueles descritos no Capítulo 16, Diagnóstico Parasitológico, compreendendo técnicas qualitativas (que permitem somente determinar a presença de infecção) e quantitativas (que permitem estimar a intensidade de infecção a partir da contagem de ovos eliminados nas fezes). Como a produção diária de ovos pelas fêmeas de *S. mansoni* é relativamente pequena, se comparada à maioria dos nematódeos, e nem todos os ovos produzidos atingem o lúmen intestinal, recomenda-se submeter pelo menos três amostras fecais às técnicas rotineiras de concentração ou de Kato-Katz para o diagnóstico de infecções leves por meio do exame parasitológico.

O teste de eclosão de miracídeos, também descrito no Capítulo 16, é empregado em situações em que se deseja avaliar a viabilidade dos ovos eliminados nas fezes, principalmente no seguimento de pacientes tratados. Este teste consiste em estimular a eclosão de miracídeos viáveis de *Schistosoma mansoni*, presentes no interior de ovos recém-eliminados, colocando-se a amostra fecal em contato com a solução hipotônica, e a sua migração subsequente para a parte superior do recipiente de exame, que é exposta à luz do sol ou a iluminação artificial. É um método relativamente laborioso para uso em larga escala, com sensibilidade ligeiramente superior ao de Kato-Katz quando se utilizam amostras fecais de volume comparável. A combinação de ambas as técnicas, no entanto, eleva a sensibilidade (Lemos *et al.*, 1995).

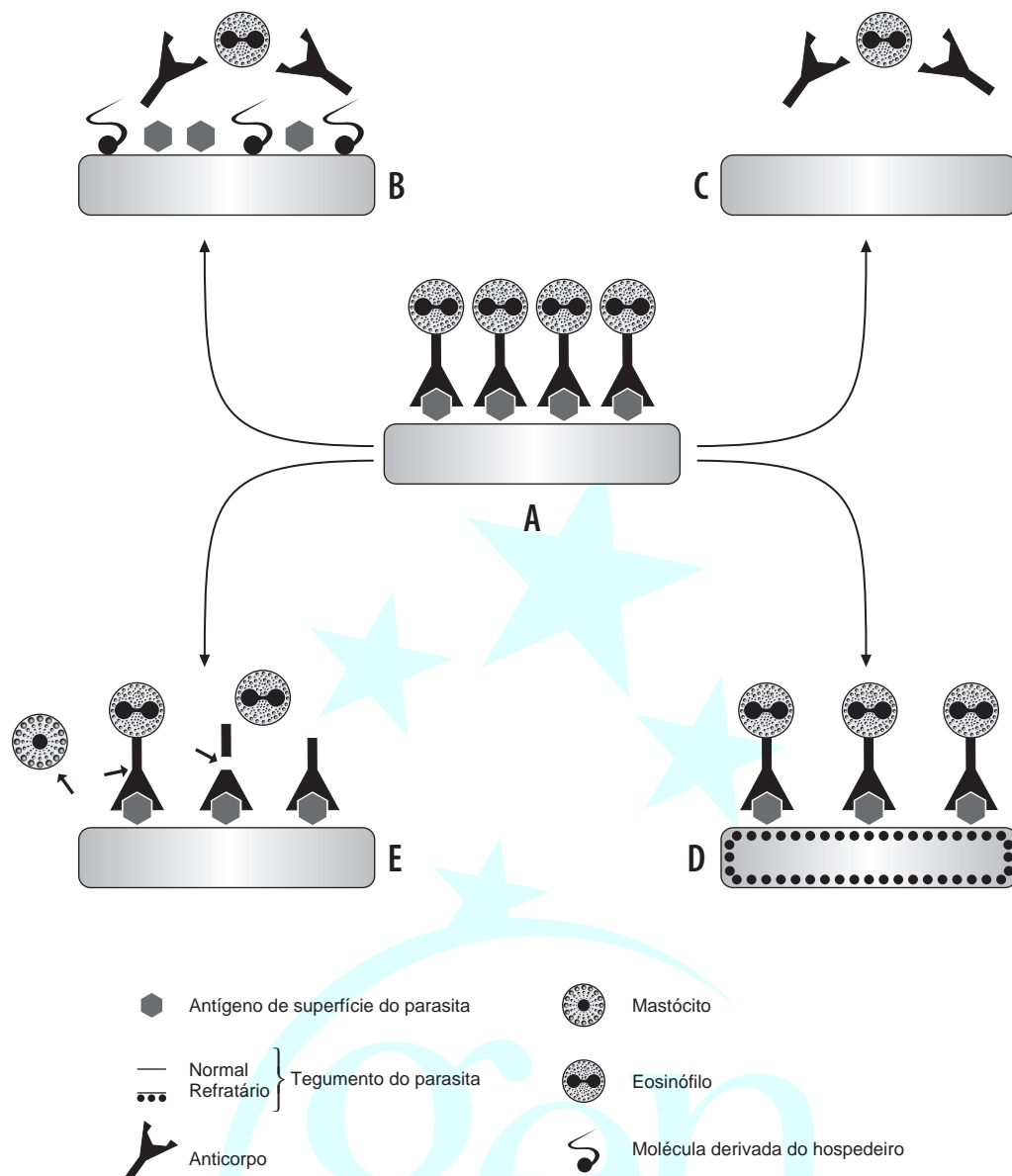
Em pacientes com infecção crônica, a eliminação de ovos pelas fezes pode reduzir-se em função de sua progressiva retenção na mucosa do intestino grosso e no reto. Nessa situação, somente uma pequena proporção de ovos é capaz de atravessar as extensas áreas de fibrose na mucosa. Pode-se, portanto, realizar uma *biopsia retal* para a identificação dos ovos retidos na mucosa nos casos em que os exames de fezes são repetidamente negativos.

A detecção de anticorpos contra antígenos de *S. mansoni* tem valor relativamente restrito na prática clínica, exceto no diagnóstico dos quadros agudos, mas pode ser útil na investigação de padrões de exposição ao parasito em estudos populacionais. Outros testes imunológicos eventualmente utilizados são a detecção de antígenos parasitários circulantes e uma reação cutânea de hipersensibilidade imediata (leitura em 15 min) com um extrato proteico parasitário, às vezes referido como teste da esquistossomina (Feldmeier, 1993).

### ► Tratamento da esquistossomose

A esquistossomose crônica não complicada é curável com o emprego de medicamentos antiparasitários como o praziquantel, em dose única de 50 a 60 mg/kg de peso corporal. Na esquistossomose aguda com sintomatologia intensa, sugere-se adicionar corticosteroides (p. ex., 1 mg/kg de peso de prednisona por dia por 7 dias) ao tratamento esquistossomicida (Lambertucci, 2010). Há indícios recentes da emergência de resistência ao praziquantel entre isolados de *S. mansoni* na África (Melman *et al.*, 2010), mas não há estudos de campo suficientes para avaliar a extensão deste problema potencialmente muito grave. No Brasil empregava-se até recentemente a oxamniquina, em doses de 12,5 a 15 mg/kg de peso. Esse medicamento, que pode produzir efeitos colaterais como sonolência, tontura e convulsões, não está atualmente disponível no mercado nacional. Quando o grau de fibrose é acentuado, o tratamento pode levar a melhora do quadro, mas as sequelas de fibrose serão irreversíveis.

Durante muito tempo contraindicava-se o tratamento com substâncias esquistossomicidas de indivíduos residentes em zonas de alta endemicidade. Acreditava-se que, com o trata-



**Figura 13.7** Possíveis mecanismos de evasão imune de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* (B e D) que, em contraste com esquistossômulos jovens (A), são parcialmente resistentes à resposta imune dos hospedeiros. Os esquistossômulos são suscetíveis ao ataque de respostas efetoras celulares mediadas por anticorpos que reconhecem antígenos expressos em sua superfície (A). Os vermes adultos dificultam este reconhecimento através da adsorção de antígenos do hospedeiro em sua superfície (B) e da liberação (*shedding*, na literatura de língua inglesa) de seus antígenos de superfície (C). Os vermes podem ainda tornar seu tegumento resistente aos mecanismos efetores (D) ou secretar fatores imunorreguladores que clivam imunoglobulinas e inibem a ação de linfócitos e mastócitos (E). (Adaptada de Butterworth, A.E. 1990. Immunology to schistosomiasis. In: Wyler, D.J. (ed.) *Modern Parasite Biology. Cellular, Immunological, and Molecular Aspects*. New York: W. H. Freeman, pp. 262-288.)

mento, desapareceria a imunidade parcial presente na vigência da infecção ativa (*imunidade concomitante*), aumentando a suscetibilidade dos indivíduos a novas infecções enquanto eles permanecessem na área. Atualmente, considera-se que o tratamento deve ser realizado mesmo em áreas endêmicas, que a resistência parcial à reinfecção não é perdida e que os benefícios para a saúde dos pacientes, especialmente das crianças, superam as possíveis desvantagens (Fenwick & Webster, 2006; Koukounari *et al.*, 2007).

### ► Hospedeiros intermediários da esquistossomose

Os hospedeiros intermediários de *S. mansoni* são caramujos de água doce hermafroditas, pertencentes ao gênero

*Biomphalaria* da família Planorbidae. Não se encontram no Brasil hospedeiros das demais espécies de *Schistosoma* que causam doença humana, impedindo a ocorrência de transmissão autóctone no país. Os caramujos do gênero *Biomphalaria* são capazes de resistir a longos períodos de estiagem em seus criadouros. As condições ideais para a sua sobrevivência em coleções hídricas incluem a temperatura entre 20 e 30°C e o pH entre 5 e 9. As conchas típicas dos planorbídeos apresentam espiral plana, o que facilita sua identificação. Os membros do gênero *Biomphalaria*, cujas conchas têm diâmetro entre 7 e 40 mm, distribuem-se amplamente no continente americano, desde a América Central até o Brasil, Suriname e Venezuela, na América do Sul. A distribuição geográfica da esquistossomose mansônica é estritamente dependente do hospedeiro intermediário suscetível. Das dez espécies de *Biomphalaria* reconhecidas no Brasil, três são suscetíveis à infecção e são



**Tabela 13.2** Características de alguns planorbídeos brasileiros do gênero *Biomphalaria*.

Característica	<i>B. glabrata</i>	<i>B. tenagophila</i>	<i>B. straminea</i>	<i>B. peregrina</i>	<i>B. amazonica</i>
Concha					
Diâmetro (mm)	40	35	16,5	16,5	8
Largura (mm)	11	11	6	5,5	2,5
Número de giros	6 a 7	7 a 8	5	5 a 6	5
Carena*	Ausente**	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Papel como hospedeiro intermediário no Brasil	Principal	Localmente importante	Localmente importante	Potencial	Potencial

\*Carena é uma angulação longitudinal encontrada na lateral das conchas.

\*\*Algumas populações de *B. glabrata* apresentam carena, podendo ser confundidas com *B. tenagophila*.

responsáveis pela transmissão da esquistossomose em nosso país: *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*. Duas outras espécies, *B. peregrina* e *B. amazonica*, podem ser consideradas hospedeiros potenciais por serem suscetíveis a infecções experimentais com *S. mansoni*, ainda que não tenham sido encontradas naturalmente infectadas (Paraense, 2001). Algumas características dessas espécies são resumidas na Tabela 13.2.

*Biomphalaria glabrata*, o membro de maior tamanho da família Planorbidae, é tradicionalmente considerado o principal hospedeiro de *S. mansoni* no Brasil. Distribui-se por todos os estados do Nordeste e do Sudeste, Goiás e Paraná; na maioria desses estados existem importantes áreas endêmicas de esquistossomose. *B. straminea* tem uma distribuição geográfica mais ampla do que *B. glabrata* e desempenha o papel de reservatório em certas áreas do Nordeste e em focos isolados nos estados do Pará e de Goiás. Embora seja um planorbídeo abundante no Nordeste brasileiro, *B. straminea* apresenta geralmente baixas taxas de infecção natural por *S. mansoni*. *B. tenagophila* é responsável pela transmissão da esquistossomose em focos de menor importância, situados nos estados do Rio de Janeiro, de São Paulo, Santa Catarina e Minas Gerais.

A simples penetração de mirácidos de *S. mansoni* não produz grande lesão em tecidos do hospedeiro intermediário, mas registra-se grande aumento da mortalidade dos caramujos infectados, quando comparados a controles não infectados, no momento em que se inicia a liberação das cercárias. Esporocistos secundários no sistema digestivo e cercárias retidas no sistema vascular e no tecido conjuntivo dos caramujos despertam uma reação tecidual generalizada, eventualmente com a formação de granulomas.

### ► Prevenção e controle da esquistossomose

Estima-se a existência, em todo o mundo, de cerca de 200 milhões de indivíduos infectados por membros do gênero *Schistosoma*. *Schistosoma mansoni* é endêmico em vários países africanos, desde o delta do Nilo, no norte, até o sul (Zimbábue, Moçambique). Na América do Sul e nas Antilhas, o parasito foi introduzido com o tráfico de escravos africanos (Morgan *et al.*, 2001). Pequenos focos são também encontrados na Arábia Saudita, Iêmen e Omã, na Ásia. No Brasil, acredita-se que haja mais de 6 milhões de indivíduos infectados (World Health Organization, 2010), concentrados principalmente nos estados da Bahia, de Minas Gerais, Alagoas, Pernambuco, Sergipe, Maranhão, Rio Grande do Norte, Paraíba, Espírito Santo e São Paulo (Portal da Saúde, 2010).

As medidas de controle da esquistossomose mansônica baseiam-se em duas estratégias: (a) evitar o contato dos indivíduos com a água contaminada e (b) evitar a contaminação

da água com ovos de *Schistosoma*. Estas estratégias envolvem medidas específicas para a esquistossomose, como o controle do caramujo e o uso de quimioterapia em massa, bem como medidas inespecíficas, que têm impacto sobre a transmissão da esquistossomose e de outras doenças de veiculação hídrica, como a melhoria de instalações sanitárias e a educação sanitária. Os programas bem-sucedidos de controle da esquistossomose empregaram, em geral, um conjunto de medidas integradas, que envolviam obras de saneamento, uso de moluscicidas, quimioterapia e educação sanitária; na Venezuela, por exemplo, uma campanha deste tipo reduziu, entre 1943 e 1970, a prevalência de esquistossomose de 14 para 3%.

Os programas de controle da esquistossomose podem ter como objetivo o controle e, se possível, a erradicação da infecção ou o controle da doença, especialmente em suas formas mais graves, como a esquistossomose hepatoesplênica. Por outro lado, como o papel dos reservatórios animais não parece ser importante do ponto de vista epidemiológico na maioria das áreas endêmicas, a erradicação da esquistossomose representa teoricamente um objetivo alcançável.

Além do tratamento da população infectada, as principais medidas disponíveis para o controle da esquistossomose são o saneamento do meio, o controle de caramujos e a educação sanitária. Há vários experimentos, especialmente em países africanos, mostrando que dificilmente a aplicação de uma dessas medidas, de modo isolado, resultará em redução da transmissão sustentável a longo prazo (King, 2009).

As medidas de saneamento consistem na construção de latrinas, de fontes de abastecimento de água para as atividades cotidianas (banhos, lavagem de roupas e utensílios domésticos) e de uma rede de coleta e tratamento de esgotos. Desse modo, evita-se a contaminação das coleções hídricas próximas à comunidade e reduz-se o contato de seus membros com fontes de água não tratada. Em diversas regiões da África, especialmente no Egito e no Senegal, o represamento de rios para a construção de usinas hidrelétricas resultou na formação de grandes criadouros de planorbídeos, ampliando a área de transmissão da esquistossomose.

Diversas substâncias têm efeito moluscicida; as mais utilizadas em larga escala são a niclosamida e a N-tritilmorfolina. O tratamento de grandes criadouros de moluscos é difícil em termos práticos e produz grande impacto ambiental, mas pequenos focos de transmissão podem ser controlados com o uso dessas substâncias. Há várias experiências em curso com moluscicidas de origem vegetal, que poderiam ser produzidos a menor custo. Outra alternativa consiste no controle biológico da população de hospedeiros intermediários através de competição com espécies de caramujos de água doce refratários à infecção, que são introduzidos nos criadouros. O problema

maior desta estratégia reside na rápida coadaptação entre as espécies competidoras.

As estratégias de *quimioterapia* podem ser direcionadas para toda a população de uma determinada área endêmica (*quimioterapia em massa*) ou aos segmentos da população mais afetados (*quimioterapia dirigida*). Esses segmentos podem ser selecionados com base em dados epidemiológicos, que permitem identificar as faixas etárias de maior risco, ou com base em inquéritos parasitológicos, que identifiquem os portadores das maiores cargas parasitárias através de exames de fezes quantitativos. A disponibilidade de fármacos para uso em dose única, com poucos efeitos colaterais, estimulou a implantação de diversos programas de quimioterapia em massa, inclusive no Brasil. Nas áreas de alta endemicidade, o primeiro efeito perceptível dos programas de controle bem-sucedidos é a redução das cargas parasitárias médias dos indivíduos infectados, com consequente redução da morbidade. Observa-se grande queda na incidência de formas hepatoesplênicas e de infecções associadas, como as salmoneloses. Esse fenômeno foi observado no Brasil, após intensa campanha de tratamento em massa em áreas endêmicas, realizado no período de 1976 a 1987, seguida de tratamento após diagnóstico (Amaral *et al.*, 2006).

Evidências obtidas a partir de modelos experimentais e do comportamento da infecção no homem sugerem que o desenvolvimento de uma vacina para esquistossomose seja possível. Sabe-se, por exemplo, que a administração de cercárias irradiadas a camundongos confere proteção contra novas infecções; ou que populações de áreas endêmicas desenvolvem resistência parcial a reinfecções. Muitos estudos têm sido desenvolvidos com antígenos purificados na tentativa de induzir proteção à infecção. Com a conclusão da caracterização do genoma de *S. mansoni* e com vários estudos sobre o proteoma desse parasito concluídos, um grande impulso foi dado à pesquisa nessa área. Entretanto, até o momento, não existe ainda demonstração de alta eficácia para vacinas constituídas por antígenos definidos.

Casos isolados e surtos de esquistossomose aguda ocorrem eventualmente entre turistas que visitam áreas endêmicas da África e das Américas. Portanto, informações sobre a esquistossomose devem fazer parte das orientações recebidas por turistas em clínicas de viajantes.

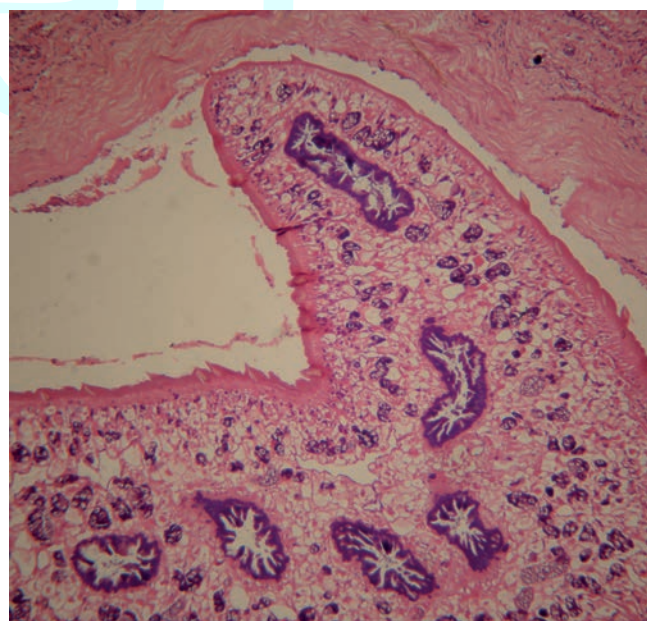
## ► *Fasciola hepatica* e fasciolose humana

*Fasciola hepatica* é um parasito de carneiros, bovinos, veados e coelhos, bem como de outros herbívoros, que ocasionalmente infecta o homem. Estima-se a existência de 2 a 17 milhões de infecções humanas, com 91 milhões de indivíduos expostos ao risco (Keiser & Utzinger, 2009). Embora a fasciolose humana tenha ampla distribuição geográfica, a maior parte dos casos relatados na literatura provém do sul da Europa, do Norte da África, de Cuba, do Irã e de alguns países sul-americanos, como Bolívia, Peru, Chile, Argentina, Uruguai, Colômbia e Venezuela. No Altiplano do norte da Bolívia registra-se a maior prevalência conhecida de infecção humana, com comunidades próximas ao Lago Titicaca em que até 67% dos habitantes albergam o parasito (Mas-Coma *et al.*, 1999).

Menos de 100 casos humanos foram relatados no Brasil. Entretanto, a prevalência da infecção em bovinos tem aumen-

tado, chegando a 70% em algumas áreas do sul do país (Dutra *et al.*, 2010), sugerindo que possa haver subdiagnóstico de infecções humanas nas mesmas áreas. *Fasciola hepatica* tem como hospedeiro intermediário cerca de 20 espécies de caramujos aquáticos do gênero *Lymnaea* ou *Galba*, sendo *L. columella* e *L. viatrix* as principais espécies hospedeiras encontradas no Brasil. Os vermes adultos, hermafroditas, caracterizam-se por seu formato de folha, medindo 20 a 30 mm por 8 a 13 mm (Figura 13.1) e vivendo por 10 a 13 anos. Habitam as porções proximais dos dutos biliares, bem como a vesícula biliar e, ocasionalmente, alguns sítios ectópicos (Figura 13.8). Os ovos são grandes, medindo cerca de 130 a 150  $\mu\text{m}$  por 60 a 90  $\mu\text{m}$ . Apresentam uma abertura, chamada *opérculo*, que permite a saída ulterior dos miracídios no ambiente aquático. Das vias biliares, os ovos caem no lúmen intestinal e são eliminados pelas fezes dos hospedeiros vertebrados (Figuras 13.1 e 13.4). Os ovos recém-eliminados não são embrionados; diversos fatores físico-químicos, principalmente a temperatura, induzem o embrionamento dos ovos no ambiente aquático.

Dez dias depois de o ovo ser eliminado em coleções de água doce ou áreas pantanosas, um miracídio eclode através de seu opérculo e nada em busca dos hospedeiros intermediários (Figura 13.9). O miracídio penetra a cavidade pulmonar dos caramujos, onde se transforma sucessivamente em *esporocisto*, *redias* (primárias e, às vezes, secundárias) e inúmeras *cercárias*, ao longo de 6 semanas. As cercárias de *F. hepatica*, cuja extremidade caudal não é bifurcada (Figura 13.1), encistam-se em folhas de plantas aquáticas, como gramíneas, agrião, hortelã e salsa, ocasionalmente na casca de árvores ou no solo. Eventualmente são encontradas metacercárias livres, flutuando na água. Quando ingeridas pelo hospedeiro vertebrado, as metacercárias atravessam a parede intestinal e a cápsula do fígado, migrando para as vias biliares através do parênquima hepático. A ingestão de agrião, cultivado em áreas alagadas contaminadas com fezes dos hospedeiros definitivos, especialmente ovinos e bovinos, é o principal meio de aquisição da infecção humana. Eventualmente ocorrem migrações erráticas dos vermes, situações em que são encontrados em diversos tecidos, incluindo a pele. Os vermes adultos amadurecem em



**Figura 13.8** Corte histológico, corado com hematoxilina-eosina, mostrando um exemplar adulto de *Fasciola hepatica* em um duto biliar. (Fotografia cedida por Marcelo Urbano Ferreira.)

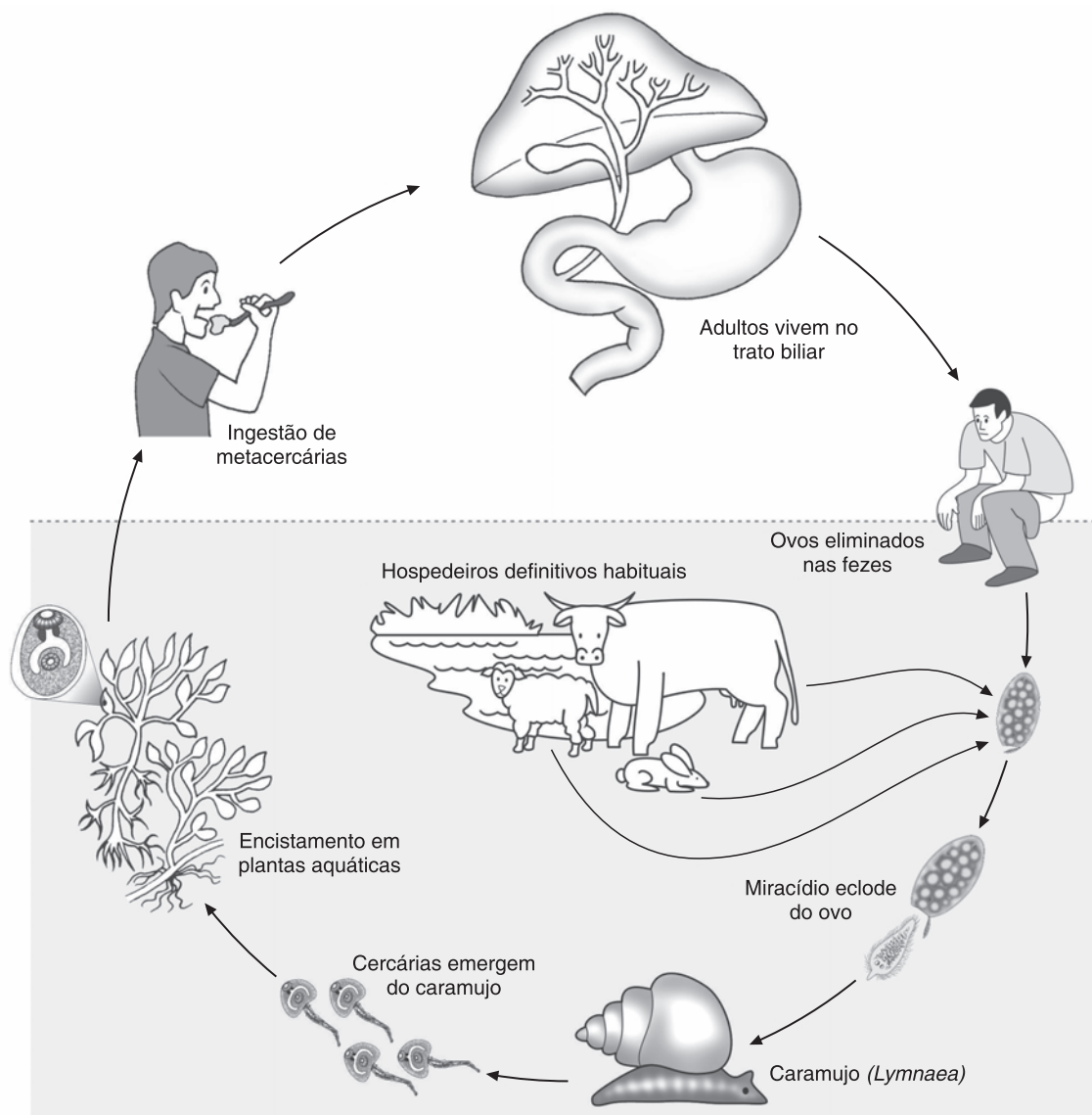


Figura 13.9 Ciclo vital de *Fasciola hepatica*.

cerca de 12 semanas, mas os ovos podem não ser detectáveis nas fezes antes de 3 ou 4 meses de infecção.

A maioria das infecções humanas é assintomática. A fasciolose humana aguda com expressão clínica compreende hepatomegalia dolorosa e febre, acompanhadas de eosinofilia intensa e leucocitose, correspondendo ao período de migração larvária. Alguns pacientes apresentam fenômenos alérgicos cutâneos ou asma. As infecções crônicas caracterizam-se geralmente por febre baixa e dor abdominal, no epigástrio ou hipocôndrio direito.

Na infecção crônica, depois de iniciada a oviposição, o diagnóstico laboratorial pode ser feito pela detecção de ovos nas fezes ou em amostras de suco duodenal. O método de Kato-Katz, descrito no capítulo sobre diagnóstico parasitológico, é amplamente utilizado para a pesquisa de ovos de *F. hepatica* nas fezes. Como os ovos são eliminados com as secreções biliares de modo intermitente, o exame de diversas amostras sequenciais pode ser necessário para confirmar a infecção. Diversos testes sorológicos vêm sendo desenvolvidos, especialmente ensaios imunoenzimáticos (ELISA) que empregam antígenos secretados-excretados. Mais recentemente, um

antígeno recombinante correspondente à catepsina L-protease do parasito vem sendo explorado em imunoenaios com finalidade diagnóstica. A principal desvantagem dos testes sorológicos está na persistência de anticorpos vários anos após a infecção, dificultando a diferenciação entre infecções atuais, recentes ou passadas.

O tratamento é realizado com triclabendazol em dose única de 10 mg/kg de peso (Keiser & Utzinger, 2009), mas esse medicamento não está disponível para uso humano no Brasil. Entre as alternativas disponíveis no mercado nacional, podem ser mencionados a nitazoxanida (dose para adultos, 500 mg VO, a cada 12 h por 7 dias) e o metronidazol (dose para adultos, 250 mg a cada 8 h VO por 3 semanas). O praziquantel não é eficaz contra *F. hepatica*.

O controle da infecção humana depende de sua erradicação entre os herbívoros, que servem como reservatório animal, o que é possível para os animais domésticos, mas não para os herbívoros silvestres. A eliminação de vegetais crus, especialmente o agrião, da dieta de indivíduos que habitam áreas endêmicas pode ser sugerida como uma medida profilática. O tratamento em massa de segmentos populacionais com maior

prevalência, especialmente os escolares, vem sendo preconizado em áreas de alta endemicidade.

## ► Bibliografia

- Amaral, R.S., Tauil, P.L., Lima, D.D. & Engels, D. 2006. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 101 (Suppl 1): 79-85.
- Bethlem, E.P., Schettino, G.P. & Carvalho, C.R. 1997. Pulmonary schistosomiasis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 3: 361-5.
- Brasil. Portal da Saúde. 2010. ([http://189.28.128.101/portal/arquivos/pdf/serie\\_historica\\_esquistossomose.pdf](http://189.28.128.101/portal/arquivos/pdf/serie_historica_esquistossomose.pdf)), consulta em 15/6/2010.
- Bush, A.O., Fernández, J.C., Esch, G.W. & Seed, J.R. 2001. *Parasitism: the diversity and ecology of animal parasites*. Cambridge, Cambridge University Press, 566 pp.
- Caldas, I.R., Campi-Azevedo, A.C., Oliveira, L.F. et al. 2008. Human schistosomiasis mansoni: immune responses during acute and chronic phases of the infection. *Acta Tropica* 108: 109-17.
- Chenine, A.L., Shai-Kobiler, E., Steele, L.N. et al. 2008. Acute *Schistosoma mansoni* infection increases susceptibility to systemic SHIV clade C infection in rhesus macaques after mucosal virus exposure. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2: e265.
- Dutra, L.H., Molento, M.B., Naumann, C.R. et al. 2009. Mapping risk of bovine fasciolosis in the south of Brazil using geographic information systems. *Veterinary Parasitology* 169: 76-81.
- Ferrari, T.C. Spinal cord schistosomiasis: a report of two cases and review emphasizing clinical aspects. *Medicine (Baltimore)* 78: 176-90.
- Jauréguiberry, S., Paris, L. & Caumes, E. 2010. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clinical Microbiology and Infection* 16: 225-31.
- Katz, N. & Peixoto, S.V. 2000. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33: 303-8.
- Keiser, J. & Utzinger, J. 2009. Food-borne trematodiasis. *Clinical Microbiology Reviews* 22: 466-83.
- Khalife, J., Cêtre, C., Pierrot, C. & Capron, M. 2000. Mechanisms of resistance to *S. mansoni* infection: the rat model. *Parasitology International* 49: 339-45.
- King, C.H. 2009. Toward the elimination of schistosomiasis. *New England Journal of Medicine* 360: 106-9.
- Koukounari, A., Gabrielli, A.F., Toure, S. et al. 2007. *Schistosoma haematobium* infection and morbidity before and after large-scale administration of praziquantel in Burkina Faso. *Journal of Infectious Diseases* 196: 659-69.
- Lambertucci, J.R. 2010. Acute schistosomiasis mansoni: Revisited and reconsidered. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 105: 422-438.
- Lambertucci, J.R., Rayes, A.M.M., Serufo, J.C. et al. 1998. Schistosomiasis and associated infections. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 93: (Suppl. I): 135-9.
- Lambertucci, J.R., Serufo, J.C., Gerpacher-Lara, R. et al. 2000. *Schistosoma mansoni*: assessment of morbidity before and after control. *Acta Tropica* 77: 101-9.
- Lemos, C.P., Lima, D.M., da Silva, L.C. & Chieffi, P.P. 1995. Parasitological diagnosis of schistosomiasis mansoni: Concomitant utilization of Kato-Katz method and hatching test. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 37: 471-2.
- Mas-Coma, S., Anglés, R., Esteban, J.G. et al. 1999. The Northern Bolivian Altiplano: a region highly endemic for human fascioliasis. *Tropical Medicine and International Health* 4: 454-67.
- Melman, S.D., Steinauer, M.L., Cunningham, C. et al. 2009. Reduced susceptibility to praziquantel among naturally occurring Kenyan isolates of *Schistosoma mansoni*. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 3: e504.
- Modena, C.M., dos Santos Lima, W. & Coelho, P.M. 2008. Wild and domesticated animals as reservoirs of *Schistosomiasis mansoni* in Brazil. *Acta Tropica* 108: 24244.
- Morgan, J.A., Dejong, R.J., Snyder, S.D., Mkoji, G.M. & Loker, E.S. 2001. *Schistosoma mansoni* and *Biomphalaria*: past history and future trends. *Parasitology* 123 (Suppl.): S211-S228.
- Muniz-Junqueira, M.L., Tosta, C.E. & Prata, A. 2009. Salmonelose septicêmica prolongada associada à esquistossomose: evolução do conhecimento e mecanismos imunopatogênicos *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42: 436-45.
- Paraense, W.L. 2001. The schistosome vectors in the Americas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 96 (Suppl.): 7-16.
- Secor, W.E. & Sundstrom, J.B. 2007. Below the belt: New insights into potential complications of HIV-1/schistosome coinfections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 20: 519-23.
- Smithers, S.R. & Terry, R.J. 1969. Immunity in schistosomiasis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 160: 826-40.
- World Health Organization. 2010. Preventive Chemotherapy Databank. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/preventive\\_chemotherapy/databank/en/index.html](http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/databank/en/index.html). Consulta em 15/6/2010.

## ► Leitura sugerida

- Fenwick, A. & Webster, J.P. 2006. Schistosomiasis: challenges for control, treatment and drug resistance. *Current Opinion in Infectious Diseases* 19: 577-82.
- Gryseels, B., Polman, K., Clerinx, J. & Kestens, L. 2006. Human schistosomiasis. *Lancet* 368: 1106-18.
- Hotez, P.J. & Fenwick, A. 2009. Schistosomiasis in Africa: an emerging tragedy in our new global health decade. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 3: e485.
- King, C.H. 2010. Parasites and poverty: the case of schistosomiasis. *Acta Tropica* 113: 95-104.
- Robinson, M.W. & Dalton, J.P. 2009. Zoonotic helminth infections with particular emphasis on fasciolosis and other trematodiasis. *Philosophical Transactions of the Royal Society, Series B* 364: 2763-76.

Grupo  
Editorial  
Nacional