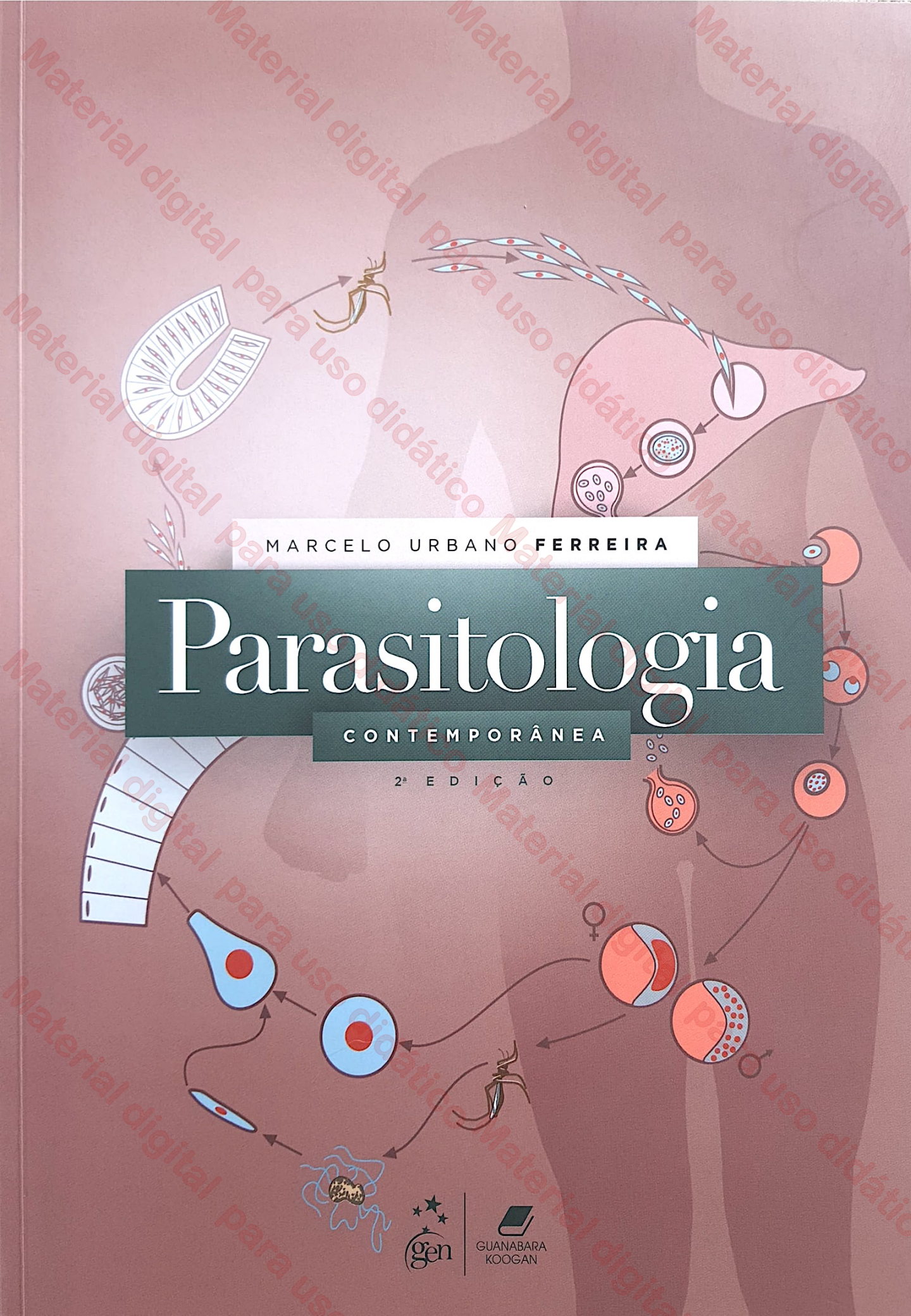


MARCELO URBANO FERREIRA

# Parasitologia

CONTEMPORÂNEA

2ª EDIÇÃO





# Trematódeos | *Schistosoma mansoni* e *Fasciola hepatica*

Marcelo Urbano Ferreira ■ Silvia Reni B. Uliana

## Introdução

Os trematódeos são conhecidos desde a Antiguidade. São helmintos muito 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 para sua fixação ao seu hábitat no hospedeiro definitivo.

Os trematódeos da infraclasse Digenea são endoparasitas obrigatórios, com ciclos de vida complexos, que envolvem pelo menos dois hospedeiros distintos; são, portanto, *heteroxenos* (ver Capítulo 1, *Introdução à Parasitologia*). 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 nas Américas; as duas espécies a serem estudadas são *Schistosoma mansoni*, da família Schistosomatidae, e *Fasciola hepatica*, da família Fasciolidae.

*Schistosoma mansoni* tem ampla distribuição geográfica, e também é encontrado na África e no Oriente Médio. *Fasciola hepatica* é um importante patógeno de herbívoros, com grande impacto na criação de gado bovino e ovino, que acomete também seres humanos, mais comum no norte da África, sul da Europa e América Latina. Existem, no entanto, diversos outros trematódeos digenéticos que infectam seres humanos em outras regiões do mundo: *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. guineensis* (separado de *S. intercalatum* em 2003), *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. malayensis*, *Fasciola gigantica*, *Fasciolopsis buski*, *Paragonimus westermani*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Metagonimus yokogawai* e *Heterophyes heterophyes*. Os três primeiros, parasitos comuns em populações humanas de partes da África, são tema do Capítulo 17 deste livro, *Os Esquistossomos do Grupo Haematobium*.

## Trematódeos digenéticos

Encontram-se na infraclasse Digenea cerca de 18.000 espécies de helmintos parasitas distribuídos em mais de 140 famílias. Os organismos apresentam corpo não segmentado, caracterizado por um par de ventosas, uma oral e outra

ventral (esta última também conhecida como *acetábulo*), que desempenham o papel de fixação do verme adulto (Figura 16.1). Os trematódeos digenéticos desenvolvem-se em dois ou mais hospedeiros distintos. A reprodução sexual ocorre no hospedeiro vertebrado; a maioria dos digenéticos, com exceção dos membros da família Schistosomatidae, é hermafrodita. No interior dos ovos forma-se uma larva ciliada, conhecida como *miracídio* (Figura 16.1), 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 ou caracol aquático como *primeiro hospedeiro intermediário*. No molusco, o parasito sofre *reprodução mitótica por poliembrião*, passando por estágios chamados de *esporocisto* e, em algumas espécies, pelo estágio de *redia*, até originar numerosas formas infectantes móveis, conhecidas como *cercárias* (Figura 16.1). As cercárias podem infectar diretamente o hospedeiro vertebrado ou, em algumas espécies, infectar um segundo hospedeiro intermediário. Podem ainda encistar-se na superfície de plantas aquáticas. As cercárias encistadas no segundo hospedeiro intermediário ou em plantas aquáticas chamam-se *metacercárias* (Figura 16.1).

Os trematódeos digenéticos adultos são geralmente *achatados e alongados*, apresentando tipicamente a 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 16.1). *Schistosoma mansoni*, bem como os demais membros desse 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; o macho adulto é maior do que a fêmea. Seu corpo dobra-se, formando o chamado *canal ginecóforo*, onde a fêmea, de corpo cilíndrico, se aloja durante a cópula (Figura 16.1). Essas características gerais são compartilhadas pelos demais esquistossomos que infectam o homem, mas não são encontrados nas Américas: *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. guineensis*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. malayensis*.

O genoma de *S. mansoni* compreende 380 milhões de pares de bases distribuídos em sete pares de cromossomos autossômicos e um par de cromossomos sexuais (Z/W), com um total de 10.852 genes preditos (Berriman et al., 2009; Protasio et al., 2012). O genoma de *F. hepatica* é o maior entre os genomas de trematódeos caracterizados até hoje, com  $1,3 \times 10^9$  pares de bases distribuídos em 10 pares de cromossomos. Cerca de 32% de seu genoma correspondem a regiões de DNA repetitivo (Cwiklinski et al., 2015).





**FIGURA 16.1** Trematódeos digenéticos. **A.** Principais estágios evolutivos de *Schistosoma mansoni* e *Fasciola hepatica* e morfologia da concha de seus vetores. Adaptada de Marquardt et al., 2000. **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 (mais escura) alojada no canal ginecóforo do macho. Exemplares corados pelo carmim. Fotografias de Marcelo Urbano Ferreira.

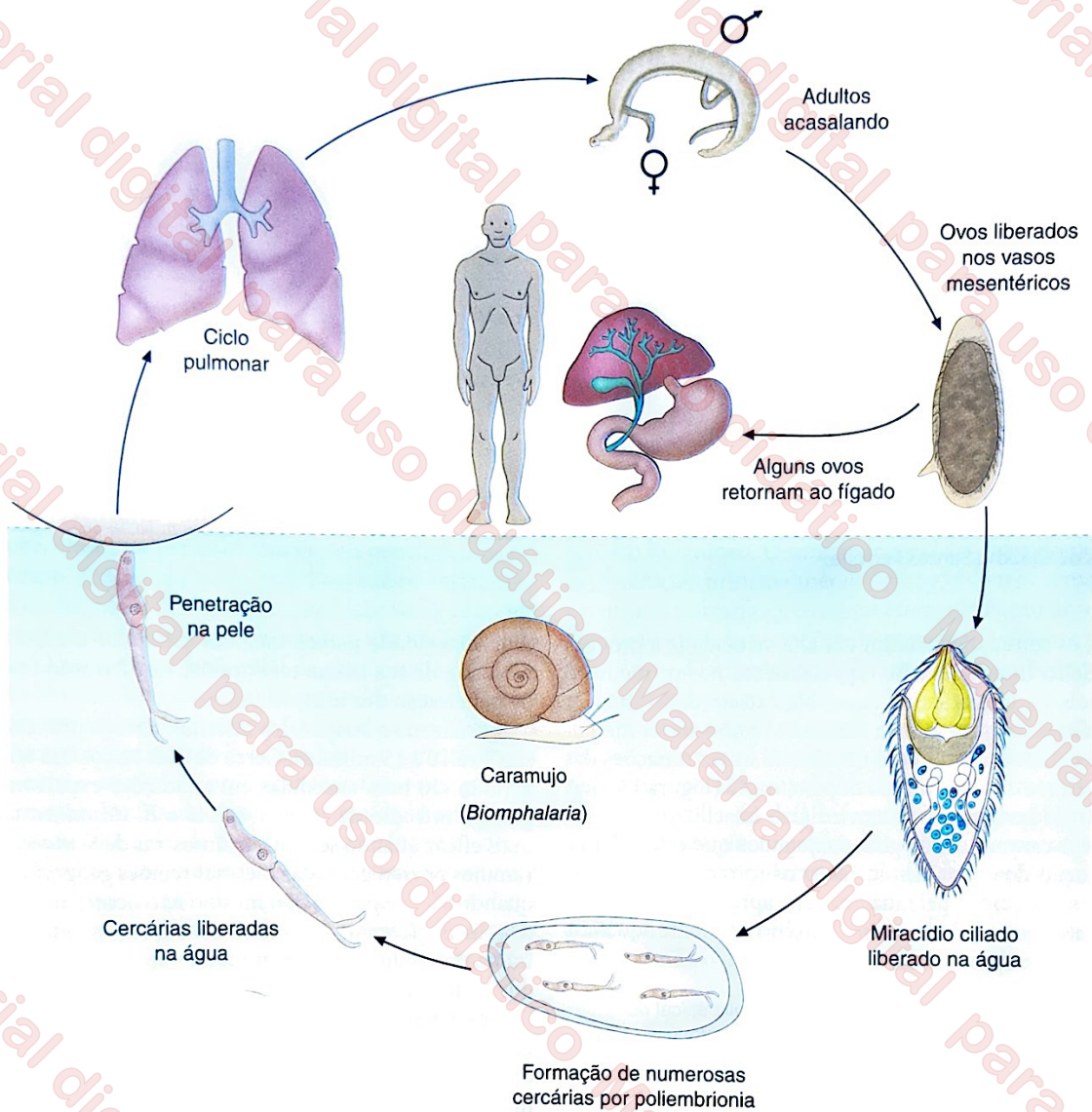
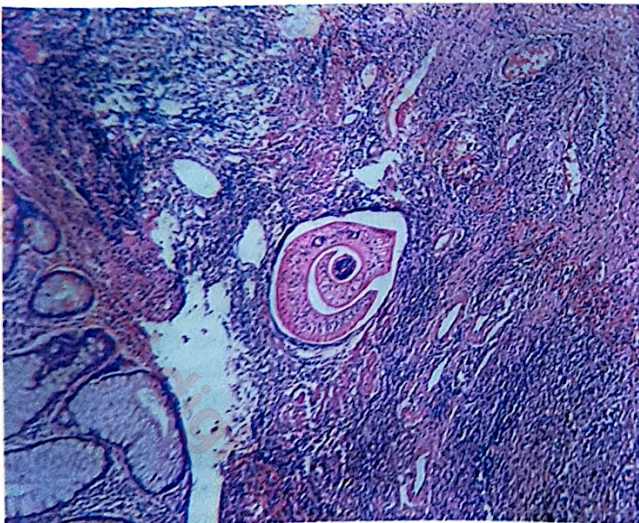
## *Schistosoma mansoni*

O principal hospedeiro vertebrado no ciclo de vida de *S. mansoni* é o homem. Entretanto, encontram-se também roedores, marsupiais e primatas não humanos naturalmente infectados. Discute-se ainda o possível papel 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 que não são abordados pelas estratégias habituais de quimioprofilaxia (ver Capítulo 1, *Introdução à Parasitologia*). Uma extensa análise comparativa de genomas mitocondriais mostra que *S. mansoni* foi introduzido nas Américas a partir da África Ocidental, com o tráfico transatlântico de escravos entre os séculos XVI e XIX (Morgan et al., 2005).

O ciclo de vida de *S. mansoni* está representado na Figura 16.2. 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 16.3). 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*. Esses ovos exibem caracteristicamente uma *espícula lateral* grande (Figura 16.4). A casca do ovo, bastante rígida, é também porosa, o que possibilita a liberação de substâncias produzidas pelo embrião em formação em seu interior e a entrada de nutrientes.

Com base em infecções experimentais, estima-se que entre um terço e metade dos ovos eliminados pelas fêmeas chegue ao meio externo, misturados às fezes. A inflamação que a presença dos ovos desperta no hospedeiro, especialmente pela liberação de glicoproteínas antigênicas, resulta em ruptura da parede da



FIGURA 16.2 Ciclo vital de *Schistosoma mansoni*.FIGURA 16.3 Corte histológico, corado com hematoxilina-eosina, mostrando um casal de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* alojado em um vaso intestinal. Fotografia de Marcelo Urbano Ferreira.

vênula, liberando os ovos nos tecidos perivascular e finalmente no lúmen intestinal. Parte dos ovos eliminados, no entanto, fica retida no tecido fibroso resultante da inflamação em torno das vênulas, sem chegar ao lúmen intestinal. Finalmente, alguns ovos são arrastados pela corrente sanguínea, até os capilares do espaço-porta hepático, despertando uma intensa reação inflamatória. Mais raramente, são encontrados ovos, levados pela circulação colateral até a circulação sistêmica, em locais como os pulmões e o sistema nervoso central.

Os ovos eliminados são viáveis por 2 a 5 dias em fezes formadas. No ambiente externo, com boa luminosidade, a eclosão dos ovos depende do contato com *água doce*; a baixa concentração de cloreto de sódio é um fator crítico para desencadear o processo de eclosão. A temperatura da água deve situar-se entre 10°C e 37°C. De dentro do ovo, é liberada uma larva de vida livre ciliada, denominada *miracídio*, completamente desenvolvida, capaz de movimentar-se ativamente e romper a casca do ovo transversalmente. Os miracídios medem 160 a 180 µm por 60 µm. Devem encontrar o hospedeiro intermediário, um caramujo do gênero *Biomphalaria*, até 8 horas após a sua liberação. Graças ao batimento de *cílios* que recobrem sua



foram observadas experimentalmente, mas esse número pode ser ainda maior na natureza. Desse modo, o caramujo elimina muitas centenas de milhares de cercárias durante todo o seu período de sobrevida, depois de infectado pelos miracídios. A maioria das cercárias maduras encontra-se na região cefalopodal do caramujo. As cercárias deixam os moluscos seguindo um *ritmo circadiano*, com maior eliminação nas horas com maior luminosidade e mais quentes do dia. Entretanto, cercárias de isolados de *S. mansoni* provenientes de roedores podem ser mais frequentemente eliminadas no início da noite, provavelmente como uma adaptação ao comportamento do hospedeiro definitivo.

As cercárias têm cerca de 500 µm de comprimento, dos quais três quintos correspondem à *cauda com extremidade bifurcada*, com cerca de 230 µm de comprimento (Figura 16.6). Apresentam uma ventosa oral e uma ventosa ventral, esta maior e crucial para a fixação na pele do hospedeiro definitivo durante o processo de penetração. Seu hábitat são as coleções de água doce, onde elas permanecem viáveis por um curto espaço de tempo. Precisam encontrar o hospedeiro vertebrado em 24 a 36 horas, 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 peptídeos com arginina terminal e L-arginina livre, liberados pela pele humana. Localizado o hospedeiro, a penetração na pele dá-se com o auxílio de proteases secretadas por *glândulas de penetração*, localizadas em sua extremidade cefálica. A cauda das cercárias é deixada para trás logo no início da penetração, que dura poucos minutos. O corpo transforma-se em *esquistossômulo*, que atravessa a epiderme e a derme e chega aos vasos sanguíneos e linfáticos da pele e do tecido subcutâneo. Transformações dramáticas ocorrem rapidamente, espe-

cialmente no tegumento, para garantir a sobrevida 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 acometem as câmaras cardíacas direitas, os capilares pulmonares e o coração esquerdo. O parasito realiza, portanto, um ciclo pulmonar sem abandonar o lúmen dos vasos. Levados pela circulação sistêmica, os esquistossômulos disseminam-se para vários órgãos e tecidos. Somente os esquistossômulos que chegam ao sistema porta hepático, cerca de 3 semanas depois da penetração das cercárias, são capazes de amadurecer e originar vermes adultos. A maturação do sistema digestório, que é incompleto (com o intestino terminando em fundo cego), possibilita 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 às 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, com 6 a 12 mm de comprimento, acasala-se com uma fêmea de aparelho reprodutor ainda imaturo, dobrando seu corpo em volta do dela e formando um canal virtual denominado *canal ginecóforo*. A fêmea tem corpo mais *afilado e alongado*, aproximadamente cilíndrico, com 15 mm de comprimento. O macho, ao secretar hormônios no canal ginecóforo, estimula o amadurecimento do aparelho reprodutor da fêmea. Após o acasalamento, ocorre a migração do casal no

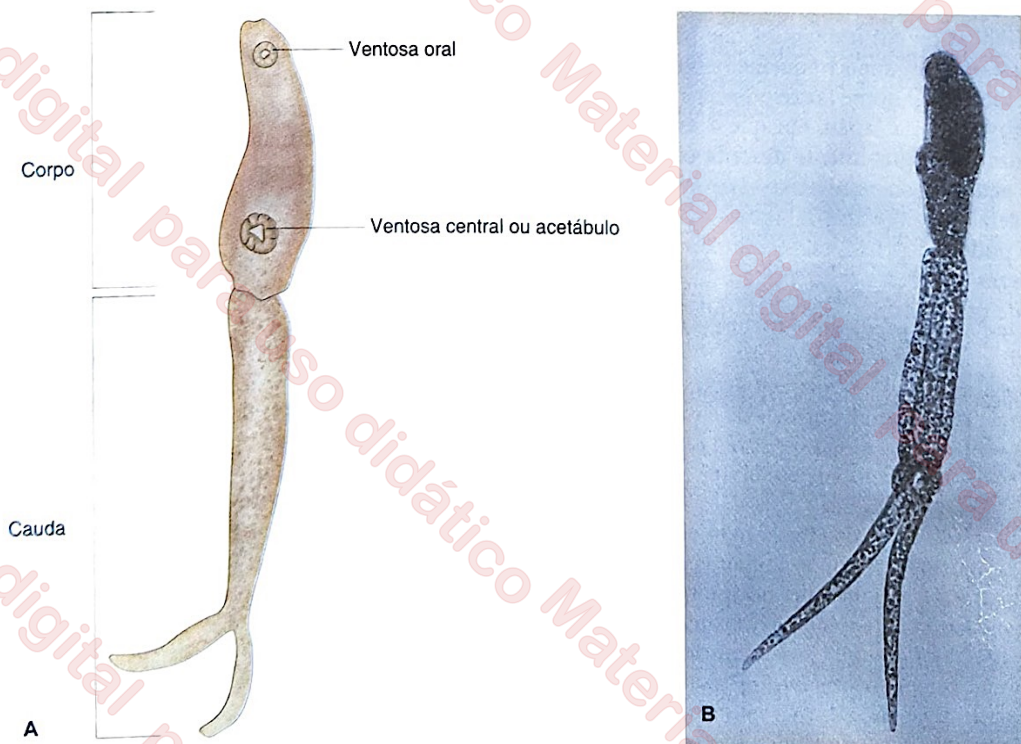


FIGURA 16.6 Cercária de *Schistosoma mansoni*: esquema (A) e fotografia (B). Ilustração adaptada de Machado-Silva et al., 2000; fotografia de Cláudio Santos Ferreira.



contrafluxo 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 chega às vênulas do plexo mesentérico inferior, inicia-se a oviposição. Os primeiros ovos são encontrados nas fezes 6 a 8 semanas após a infecção. Os adultos vivem em média 3 a 10 anos, podendo chegar a 3 décadas de sobrevivência. Os ovos permanecem nos tecidos por cerca de 20 dias; se não eliminados nas fezes até o final desse período, ocorre a morte do miracídio em seu interior.

## Esquistossomose mansônica

### Aspectos clínicos

A Tabela 16.1 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. Esse quadro, conhecido como *dermatite cercariana*, ocorre imediatamente após a exposição às cercárias. Não exige exposição prévia ao parasito para manifestar-se e decorre da morte das cercárias que tentam penetrar na pele. 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, chamados de *febre* ou *síndrome de Katayama*, são mais comuns em crianças ou em indivíduos que não residem nas áreas endêmicas; ocorrem mais frequentemente quando a carga infectante é intensa. O nome faz referência a Katayama, um distrito de Hiroshima, no Japão, em que a esquistossomose por *S. japonicum* foi originalmente descrita em seres humanos. O quadro agudo pode manifestar-se de modo inespecífico, com febre, cefaleia, prostração, anorexia e náuseas. Tosse e broncospasmo podem ocorrer, assim como dores abdominais e diarreia, às vezes com fezes mucossanguinolentas. O exame radiológico pode mostrar um infiltrado pulmonar. Exantemas

maculopapular ou urticariforme são comuns. Poliadenopatia e hepatoesplenomegalia dolorosas são achados de exame físico. O hemograma mostra leucocitose com eosinofilia intensa, com contagens chegando a mais de 1.000 eosinófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, que despertam a atenção do clínico para o possível diagnóstico. Pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas, como as transaminases e a gamaglutamiltransferase. Acredita-se que esse 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 comumente 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, com regressão da hepatomegalia, 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. A sintomatologia é geralmente inespecífica. As *lesões pseudoneoplásicas* do cólon representam uma complicação importante, porém rara. A forma *hepatointestinal* inicialmente 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.

Com o passar do tempo e a deposição de ovos no parênquima, ocorre *fibrose hepática*, mas ainda não há necessariamente hipertensão portal e esplenomegalia. O fígado encontra-se aumentado e endurecido à palpação e os exames de imagem desse órgão mostram fibrose moderada a intensa. A pressão no sistema porta é mantida em níveis normais, em torno de 20 mmH<sub>2</sub>O. O paciente não exhibe aumento da circulação colateral portossistêmica. A forma *hepatoesplênica* da esquistossomose decorre de obstrução mecânica progressivamente mais intensa; com o agravamento da fibrose, todo o sistema passa a funcionar em regime hipertensivo, com níveis de até 200 mmH<sub>2</sub>O. Cerca de 10% dos indivíduos expostos a elevados níveis de transmissão eventualmente evoluem para a forma hepatoesplênica, geralmente diagnosticada em adolescentes e adultos jovens. 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. Ao exame de imagem, geralmente de ultrassonografia, observam-se hepatoesplenomegalia, espessamento periportal, fibrose da parede da vesícula biliar e sinais de hipertensão portal, como o aumento de calibre das veias esplênicas e porta e presença de circulação colateral no sistema porta. A hipertensão portal grave, uma complicação da esquistossomose hepatoesplênica, pode levar a hemorragias maciças, principalmente a partir do rompimento de varizes esofágicas, presentes comumente nos terços médio e distal do esôfago. O exame endoscópico torna possível a visualização dos cordões varicosos na parede do esôfago.

TABELA 16.1 Classificação clinicopatológica da esquistossomose humana.

- Dermatite cercariana
- Esquistossomose aguda sintomática (febre de Katayama)
- Esquistossomose crônica
  - Forma intestinal
  - Forma hepatointestinal
  - Forma hepatoesplênica

#### Complicações

- Hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*
- Lesão renal (glomerulopatia)
- Neuroesquistossomose
- Forma pseudoneoplásica
- Infecções associadas



A fibrose hepática esquistossomótica não acarreta intensas perdas de função hepática; em geral, os hepatócitos e a estrutura lobular são preservados. A concomitância a outras doenças hepáticas, no entanto, leva progressivamente à hipalbuminemia. A lesão hepática caracteriza a *forma hepatoesplênica descompensada* da esquistossomose, mais comum em pacientes com idade acima de 30 anos. Pode ainda ser agravada por episódios de hemorragia maciça, que resultam em hipovolemia e hipotensão sistêmica, com consequente necrose de tecido hepático. A hipalbuminemia resultante da perda de função hepática, associada à hipertensão portal, leva à formação de ascite, sinal que explica um dos nomes populares da esquistossomose no Brasil: *barriga d'água*. É possível também ocorrer icterícia.

Uma das complicações mais comuns das formas hepatoesplênicas é o acometimento *renal*, que decorre da deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais, acarretando perda de proteína pela urina de intensidade variável em 10 a 15% dos pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose. O quadro histopatológico mais comum é a glomerulonefrite membranoproliferativa, que não é revertida com o tratamento contra a esquistossomose e leva à perda progressiva da função renal. Outras complicações relativamente comuns são hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* resultantes de arterite pulmonar, eventualmente produzindo cianose nos casos mais graves (Bethlem et al., 1997). Cerca de 10% dos pacientes com hipertensão portal apresentam concomitantemente hipertensão pulmonar. Descrevem-se também lesões do sistema nervoso central (Ferrari; Moreira, 2011), em resposta à deposição de ovos de *S. mansoni* em território vascular cerebral ou na medula espinal. A mielorradiculopatia esquistossomótica, em particular, resulta do comprometimento da medula espinal. O diagnóstico é feito com a pesquisa de anticorpos específicos no liquor e com exames de imagem, especialmente a ressonância nuclear magnética. Finalmente, a trombose da veia porta representa uma complicação frequente em pacientes com a esquistossomose hepatoesplênica descompensada.

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 16.7), ocasionando posteriormente *fibrose periportal* (Andrade, 2009). O miracídio requer cerca de 10 dias para seu amadurecimento no interior do ovo, e mantém-se viável por mais 20 dias. Durante o período em que o miracídio está maduro e viável, o ovo elimina antígenos que estimulam intensa resposta celular, conhecidos coletivamente, na literatura de língua inglesa, como *soluble egg antigens* (SEA). Os SEAs despertam resposta de células T CD4<sup>+</sup>, inicialmente com um padrão de tipo T<sub>H</sub>1, mas logo tornando-se predominantemente T<sub>H</sub>2. As citocinas e quimiocinas envolvidas na formação e posterior resolução dos granulomas hepáticos provêm de linfócitos T e células hepáticas residentes, entre elas as *células estreladas* localizadas entre as células endoteliais dos sinusoides hepáticos e os hepatócitos, no espaço de Disse (Carson et al., 2018). A intensidade da resposta granulomatosa, com fibrose ulterior, é regulada por mecanismos imunes ainda não bem compreendidos; a interleucina (IL)-10 parece desempenhar um papel central nesse processo (Caldas et al., 2008; Colley; Secor, 2014). A resposta inicia-se no endotélio vascular, que responde aos SEAs com proliferação celular, aumento da expressão do fator vascular de crescimento endotelial (do inglês, *vascular endothelial growth factor* ou VEGF) e formação de novos vasos. Os ovos que não chegam ao lúmen intestinal e são levados pela circulação portal ao fígado são retidos no lúmen de pequenos capilares pré-sinusoidais. Formam-se inicialmente granulomas inflamatórios grandes, ricos em eosinófilos, com um centro necrótico. Os primeiros granulomas tendem a involuir, e os próximos granulomas a se formarem em torno de ovos recém-chegados são progressivamente menores, com mais fibrose e predomínio de macrófagos sobre eosinófilos em sua periferia. Os granulomas que se formam em torno de ovos maduros no pulmão e no intestino, no entanto, não exibem esse padrão de substituição progressiva por lesões menores. Quando há grande quantidade de ovos nos tecidos, os granulomas frequentemente se fundem, originando uma lesão inflamatória difusa.

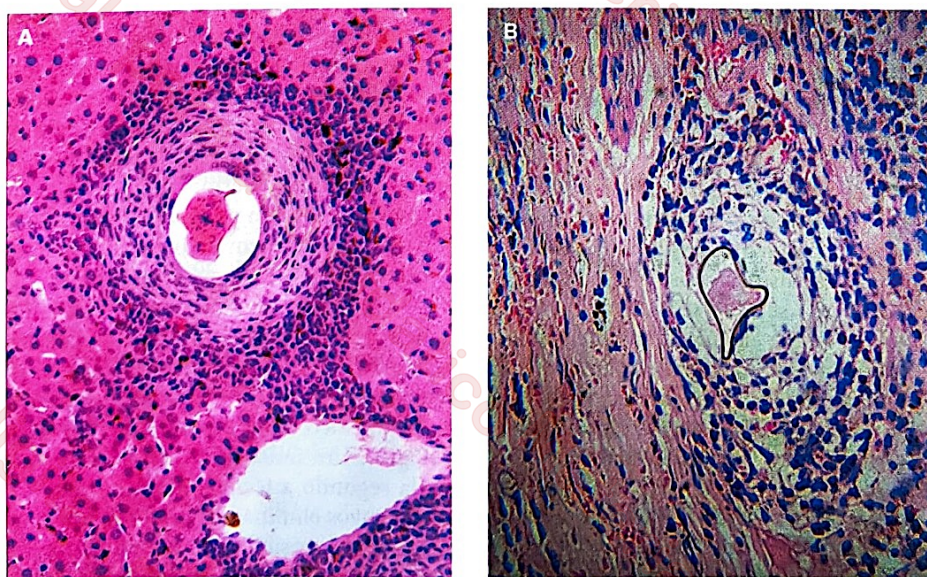


FIGURA 16.7 Lesão histopatológica básica da esquistossomose crônica, o granuloma em torno dos ovos depositados no fígado (A) e na parede intestinal (B). Cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina. Fotografias de Marcelo Urbano Ferreira.



Os granulomas são progressivamente ocupados por camadas concêntricas de colágeno. Citocinas de tipo  $T_H2$ , como IL-13, parecem desempenhar um papel central nesse processo. Além disso, as células estreladas são fundamentais: uma vez ativadas, transformam-se em *fibroblastos hepáticos* produtores de colágeno, o principal tipo celular responsável pela fibrose (Carson et al., 2018). Como resultado, ocorre a formação de extensas áreas de fibrose no fígado, 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, estendendo-se dos vasos portais de menores dimensões até aqueles de maior diâmetro. A fibrose em si não tem grande impacto fisiopatológico em um órgão com grande reserva funcional, como o fígado, mas a deposição de grande quantidade de ovos no lúmen dos vasos portais causa progressiva *lesão endotelial* e *obstrução vascular*, que, por sua vez, resultam em *hipertensão portal*. Os ramos da artéria hepática apresentam hipertrofia e hiperplasia como resposta compensatória à redução do fluxo do sistema porta, elevando a pressão dos sinusoides hepáticos e sua capilarização. Ao exame macroscópico, observam-se, na superfície do fígado, placas esbranquiçadas que contrastam claramente com o parênquima hepático preservado adjacente. Esse padrão de fibrose periportal recebe, na literatura de língua inglesa, o nome de *pipestem fibrosis* (fibrose em haste de cachimbo) ou *fibrose de Symmers*, em homenagem ao patologista britânico Symmers, que o descreveu originalmente em pacientes do Egito. No intestino, uma resposta fibroblástica exagerada pode resultar na formação de massas que simulam um adenocarcinoma do cólon, que caracterizam a *forma pseudoneoplásica* da esquistossomose.

Frequentemente são descritas associações da esquistossomose a outras infecções bacterianas e virais. O exemplo mais conhecido são as bacteriemias crônicas por *Salmonella enterica*, dos subtipos Typhi e Paratyphi, em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. Essas bactérias, bem como outras enterobactérias, alojam-se no tegumento e no trato digestório dos vermes adultos, o que dificulta sua erradicação se a esquistossomose não for tratada simultaneamente. Os mecanismos pelos quais a interação entre as infecções por *Schistosoma* e *Salmonella* favorece a persistência da infecção bacteriana permanecem indefinidos, 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). Uma das complicações frequentes da salmonelose prolongada em pacientes esquistossomóticos é a síndrome nefrítica decorrente da deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais, reversível com o tratamento. 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 essa 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 e ao desenvolvimento de doença entre os infectados (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). Esse fenômeno de resistência a reinfeções na vigência de infecção

primária, conhecido como *imunidade concomitante*, desperta duas questões interessantes: (i) como o verme adulto é capaz de resistir a uma resposta imune que elimina os esquistossômulos; e (ii) que mecanismos conferem imunidade contra as reinfeções. Alguns possíveis mecanismos de evasão imune utilizados pelos vermes adultos, que dizem respeito à primeira questão, são apresentados na Figura 16.8. Em camundongos experimentalmente infectados com *S. mansoni*, respostas de tipo  $T_H1$ , com altos níveis de interferona (IFN)- $\gamma$  e intensa ativação de macrófagos, são associadas à eliminação de esquistossômulos, especialmente durante sua migração pelos capilares pulmonares. Não são plenamente conhecidos os mecanismos responsáveis pela imunidade contra a reinfeção em seres humanos, que se desenvolvem lentamente ao longo de 10 a 15 anos de exposição. Parecem ser essencialmente de tipo  $T_H2$  e envolver IL-4, IL-5, anticorpos IgE específicos e eosinófilos como células efetoras. Altos níveis de anticorpos específicos IgG<sub>4</sub>, geralmente associados a níveis elevados de IL-10, parecem bloquear os anticorpos IgE protetores; o equilíbrio entre respostas IgG<sub>4</sub> e IgE pode ser determinante da resistência à reinfeção (Mbanefo et al., 2014). Nos estágios iniciais, observa-se intensa resposta celular contra SEA, que tende a reduzir-se na infecção crônica. Em contraste, a resposta contra extratos antigênicos solúveis de vermes adultos (SWAP, do inglês *soluble worm antigenic preparations*) inicia-se precocemente e mantém-se intensa durante a cronicidade. A exposição prolongada a SEA parece induzir respostas anti-inflamatórias que envolvem citocinas como IL-10 e TGF (do inglês *transforming growth factor*)- $\beta$  e células T CD4<sup>+</sup> regulatórias. Além de modular a formação do granuloma, essa resposta inibe a produção de anticorpos protetores IgE e a resposta celular ao estímulo com SEA. Além disso, a *resposta regulatória* pode reduzir a resposta a outros patógenos não relacionados e vacinas, especialmente em crianças (Colley; Secor, 2014).

## Diagnóstico laboratorial

Na *fase aguda* da infecção, relacionada à migração e ao amadurecimento dos vermes, normalmente não são encontrados ovos nas fezes; o diagnóstico, portanto, exige o uso de métodos laboratoriais indiretos. Na *esquistossomose crônica*, as principais estratégias diagnósticas baseiam-se no achado de ovos de *S. mansoni* nas fezes ou em tecidos. Os métodos para exame de fezes são aqueles descritos no Capítulo 20, *Diagnóstico Parasitológico*, e compreende técnicas qualitativas (que possibilitam somente determinar a presença de infecção) e quantitativas (que tornam possível 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 chegam ao 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. Um único ovo identificado em uma lâmina examinada segundo a técnica de Kato-Katz corresponde a 5.000 a 10.000 ovos eliminados nas fezes por dia. Em outras palavras, o limiar de sensibilidade do método situa-se em torno de 20 a 40 ovos por gramas de fezes, se estimarmos que um hospedeiro adulto elimine cerca de 250 g de fezes por dia. A sensibilidade diagnóstica situa-se em torno de 50%, aumentando



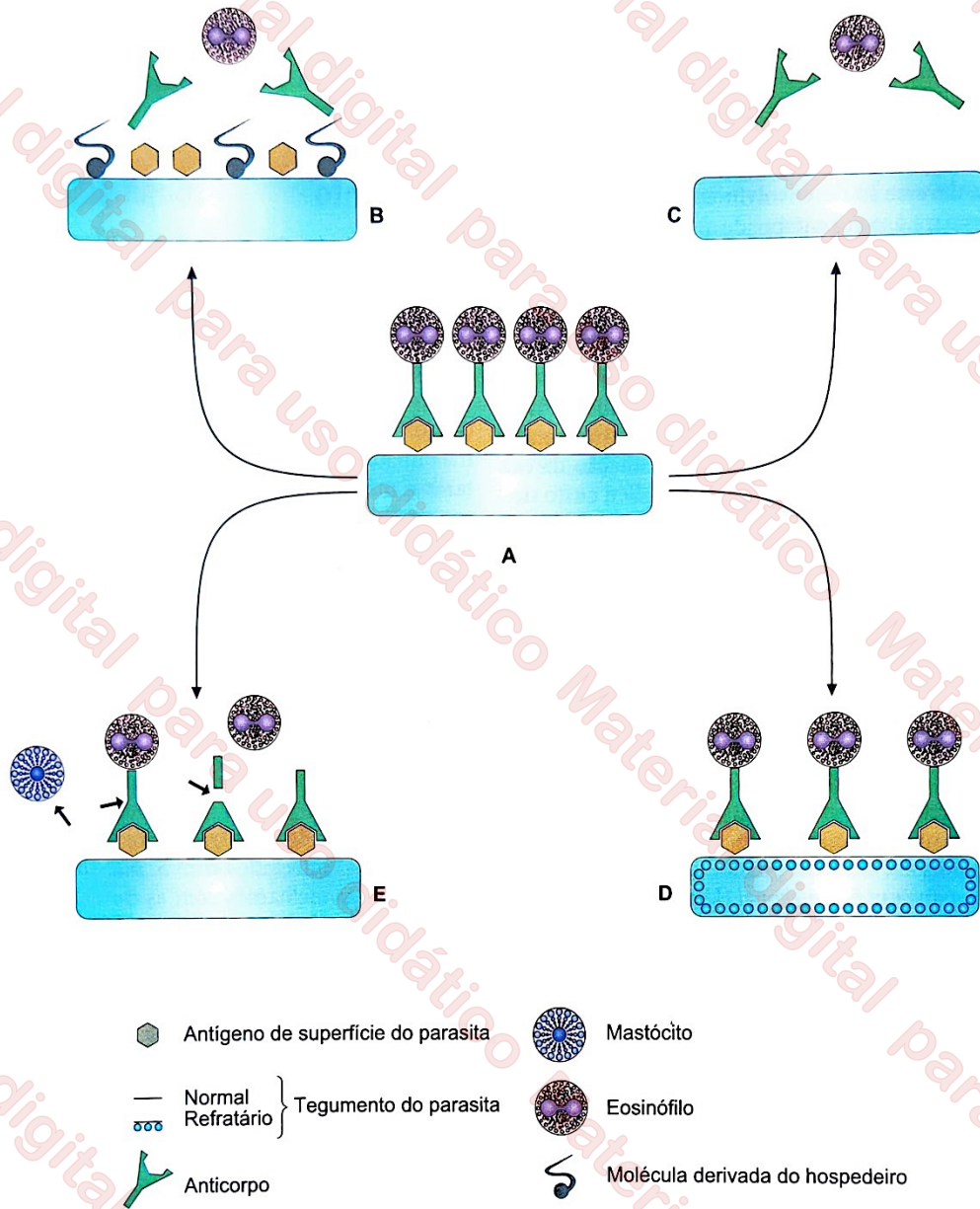


FIGURA 16.8 Possíveis mecanismos de evasão imune de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* (B e D) que, em contraste com esquistossômulos jovens (A), são parcialmente resistentes à resposta imune dos hospedeiros. Os esquistossômulos são suscetíveis ao ataque de respostas efetoras celulares mediadas por anticorpos que reconhecem antígenos expressos em sua superfície (A). Os vermes adultos dificultam esse reconhecimento pela adsorção de antígenos do hospedeiro em sua superfície (B) e da liberação (do inglês, *shedding*) 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, 1990.

proporcionalmente à carga média de infecção em cada população. Em resposta a essa baixa sensibilidade diagnóstica, diversos métodos alternativos foram desenvolvidos nos últimos anos e aplicados ao serem encontrados ovos de *S. mansoni* nas fezes. Entre eles, um dos mais promissores é o método conhecido como *Helmintex*, que se baseia na propriedade de aderência de ovos de *S. mansoni* a micropartículas magnéticas (Candido et al., 2018).

O teste de eclosão de miracídeos, também descrito no Capítulo 20, é empregado em situações em que se deseja avaliar a viabilidade dos ovos eliminados nas fezes, principalmente no seguimento de pacientes tratados. Esse teste consiste em estimular a eclosão de miracídeos viáveis de *S. 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 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. A *biopsia retal*, recomendada no passado para essas situações, parece não representar ganho significativo em sensibilidade quando comparada à realização de pesquisa de ovos em cinco amostras de fezes.

O principal avanço recente no diagnóstico laboratorial da esquistossomose deve-se ao desenvolvimento de *testes rápidos* e práticos, alguns para uso em campo, de *deteção de antígenos solúveis* de *S. mansoni* em amostras de soro, plasma ou urina. O alvo principal é antígeno circulante catódico (CCA, do inglês *cathodic circulating antigen*), que pode ser detectado na urina de indivíduos infectados com o uso de um teste rápido em forma de cartão impregnado com anticorpos monoclonais de captura. Conhecido como *point-of-care* (POC)-CCA, o método é comercializado desde 2008, e pode constituir-se um instrumento central para os programas de eliminação da esquistossomose mansônica em diferentes países. Seu custo depende essencialmente da escala de produção e aquisição, podendo reduzir-se à medida que seu uso se torne mais comum. O POC-CCA é similar a um teste de gravidez. Uma gota de urina é depositada na fita; se aparecer um traço vermelho após alguns minutos, o teste é considerado positivo. Quando aplicado a populações expostas a baixos níveis de transmissão, como aquelas encontradas no Brasil, o método detecta até seis vezes mais portadores de infecção do que o exame de fezes convencional, baseado no exame de uma única amostra pelo método de Kato-Katz (Kittur et al., 2016). Sua principal limitação consiste na interpretação de traços muito leves, considerados duvidosos pelo examinador. O método, ainda que baseado em antígeno de *S. mansoni*, também possibilita o diagnóstico de infecção por *S. japonicum* e *S. mekongi* (Utzinger et al., 2015).

Diversos métodos moleculares de diagnóstico, normalmente derivados da reação em cadeia da polimerase (PCR), mostram-se muito superiores ao exame de fezes quanto à sensibilidade. Detecta-se DNA do parasito, de modo qualitativo ou quantitativo, em amostras de fezes, soro ou plasma de pacientes. Um dos alvos de amplificação mais explorados são os genes que codificam as subunidades 18S e 28S do RNA ribossômico do parasito, mas há métodos baseados em genes mitocondriais. Em ambos os casos, trata-se de sequências bem conservadas e presentes em múltiplas cópias em cada célula (He et al., 2016). Uma importante limitação está no fato de os exames permanecerem positivos por semanas ou mesmo meses após o tratamento, o que sugere a possibilidade de liberação prolongada de DNA do parasito de ovos retidos nos tecidos do hospedeiro. O custo e a relativa complexidade do método representam outras sérias limitações para uso em larga escala, especialmente em países endêmicos (Utzinger et al., 2015).

A *deteção de anticorpos específicos contra antígenos de S. mansoni* tem valor relativamente restrito na prática clínica, exceto nas infecções agudas, mas pode ser útil na investigação de padrões de exposição ao parasito em estudos populacionais. Os anticorpos começam a ser detectados a partir da terceira ou quarta semanas após a infecção, mas não distinguem entre infecções recentes ou atuais e infecções progressas. Os títulos podem permanecer elevados por décadas, mesmo na ausência de reexposição. A sorologia tem papel central na *vigilância epidemiológica* em áreas que alcançaram recentemente a eliminação da esquistossomose, especialmente quando são testadas crianças nascidas em data posterior à da interrupção da transmissão. Outro teste imunológico, amplamente utilizado no passado em estudos epidemiológicos, é uma reação cutânea de hipersensibilidade imediata (com leitura em

15 minutos), que emprega um extrato proteico parasitário de tipo SWAP. Conhecido como *teste da esquistossomina*, caiu em desuso diante da escassa disponibilidade e padronização dos antígenos necessários para a sua realização.

## Tratamento

A esquistossomose crônica não complicada é curável com o emprego de medicamentos antiparasitários como o praziquantel, descoberto em 1972. O praziquantel parece afetar o funcionamento do tegumento e da musculatura dos vermes adultos, provavelmente por inibição da bomba de sódio/potássio dos esquistossomos, levando a um grande influxo de cálcio. É eficaz contra vermes maduros, mas não contra formas imaturas, de todas as espécies de esquistossomos de interesse médico. No Brasil, utiliza-se dose única 50 mg/kg de peso corporal de praziquantel para adultos e 60 mg/kg para crianças com idade até 15 anos; o medicamento é administrado após uma refeição. As taxas de cura situam-se em torno de 80% em adultos e 70% em crianças (Brasil, 2014). No restante do mundo, utiliza-se geralmente, tanto em crianças como em adultos, a dose de 40 mg/kg. Um ensaio clínico recente sugere que a dose única de 40 mg/kg tem eficácia equivalente, contra *S. mansoni*, àquela de doses maiores administradas a crianças pré-escolares (2 a 5 anos) e escolares (6 a 15 anos) da Costa do Marfim (Coulibaly et al., 2017). De modo análogo, um estudo multicêntrico que incluiu pacientes com idade entre 10 e 19 anos do Brasil, da Maurítânia e da Tanzânia, todos cronicamente infectados com *S. mansoni*, havia mostrado taxas de cura semelhantes com as doses únicas de 40 mg/kg e 60 mg/kg de praziquantel (Olliaro et al., 2011). O medicamento é seguro para uso em gestantes após o primeiro trimestre da gravidez. Na esquistossomose aguda com sintomatologia intensa, sugerem-se adicionar corticosteroides (p. ex., 1 mg/kg de peso de prednisona por dia, por 5 a 7 dias) ao tratamento esquistossomicida (Lambertucci, 2010). Há indícios recentes da emergência de resistência ao praziquantel entre isolados de *S. mansoni* na África Oriental (Melman et al., 2009), mas não há estudos suficientes para avaliar a extensão desse problema, potencialmente muito grave, no Brasil e no restante do continente africano.

Entre as décadas de 1970 e 1990, empregava-se no Brasil a oxamniquina, em doses de 15 mg/kg de peso para adultos e 20 mg/kg de peso para crianças. Esse medicamento, que pode produzir efeitos colaterais, como sonolência, tontura e convulsões, não está atualmente disponível no mercado nacional. A oxamniquina não é eficaz contra *S. japonicum* e *S. haematobium*. Entre os novos medicamentos em avaliação quanto à eficácia, destacam-se os derivados da artemisinina e a mefloquina, ambos habitualmente utilizados contra a malária (ver Capítulo 3, *Os Plasmodios e a Malária*). Esses medicamentos, ao contrário do praziquantel, parecem mais ativos contra os vermes imaturos do que contra os adultos, abrindo a possibilidade de seu uso combinado.

Durante muito tempo persistiu o debate sobre o tratamento com esquistossomicidas de indivíduos residentes em zonas de alta endemicidade. Acreditava-se que, com o tratamento, desapareceria a imunidade parcial presente na vigência da infecção ativa (*imunidade concomitante*), aumentando a suscetibilidade dos indivíduos a novas infecções enquanto eles permanecessem expostos. Atualmente, considera-se que o tratamento deve ser realizado mesmo em áreas endêmicas,



que a resistência parcial à reinfeção não é perdida e os benefícios para a saúde dos pacientes, especialmente das crianças, superam as possíveis desvantagens (Fenwick; Webster, 2006; Koukounari et al., 2007).

## Hospedeiros intermediários

Os hospedeiros intermediários de *S. mansoni* são caramujos de água doce hermafroditas, pertencentes ao gênero *Biomphalaria* da família Planorbidae. As condições ideais para a sua sobrevivência em coleções hídricas incluem uma temperatura entre 20 e 30°C e o pH entre 5 e 9; a presença de vegetação vertical ou flutuante nas coleções de água é fundamental como fonte de alimento e abrigo. 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 em exemplares, 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 11 espécies de *Biomphalaria* reconhecidas no Brasil, três são consideradas responsáveis pela transmissão da esquistossomose no país: *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*. São encontrados em pequenas coleções naturais de água doce, incluindo lagos, córregos e remansos de rios e áreas pantanosas, bem como em criadouros artificiais, como valas de irrigação e pequenos açudes. Três outras espécies, *B. peregrina*, *B. cousini* 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 brasileiras, em especial de suas conchas, são resumidas na Tabela 16.2.

*Biomphalaria glabrata*, o membro de maior tamanho da família Planorbidae, é o principal hospedeiro de *S. mansoni* no Brasil. Suas conchas são castanho-escuras, grandes e lisas. Distribui-se por todos os estados do Nordeste e do Sudeste, Pará, Goiás, Paraná e Rio Grande do Sul. Em vários desses estados existem importantes áreas endêmicas de esquistossomose (Brasil, 2014). É uma espécie geneticamente mais diversa e provavelmente mais antiga do que o principal hospedeiro intermediário de *S. mansoni* na África, *B. pfeifferi*, com seis clados bem caracterizados, quatro dos quais presentes no Brasil. *Biomphalaria glabrata* tem grande capacidade reprodutiva; um único indivíduo chega a gerar 10 milhões de descendentes, tornando possível o rápido repovoamento de um criadouro tratado com moluscicidas. *Biomphalaria straminea*, com conchas

pequenas, tem uma distribuição geográfica mais ampla do que *B. glabrata* e desempenha o papel de hospedeiro intermediário em certas áreas do Nordeste e em focos isolados nos estados do Pará e de Goiás. Embora seja um planorbídeo abundante no Nordeste brasileiro e em outras regiões endêmicas, exibe geralmente taxas de infecção natural por *S. mansoni* inferiores às de *B. glabrata*. Encontra-se em todas as bacias hidrográficas do Brasil, com presença registrada em 1.280 municípios de 24 estados brasileiros – só não foi notificada sua ocorrência em Rondônia e no Amapá (Brasil, 2014). *Biomphalaria tenagophila* é um planorbídeo de concha grande, com uma angulação ou quilha longitudinal em ambos os lados, denominada *carena*, que a distingue dos demais hospedeiros intermediários da esquistossomose de importância no Brasil. 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; está presente em 562 municípios de 10 estados, principalmente em uma faixa litorânea entre o sul da Bahia e o Rio Grande do Sul, mas chegando também ao Mato Grosso do sul, a Goiás e ao Distrito Federal (Brasil, 2014).

Os principais hospedeiros intermediários de *S. mansoni* na África são *B. pfeifferi* (com ampla distribuição geográfica, incluindo Angola, Moçambique e Guiné-Bissau), *B. sudanica* e *B. choanomphala* (ambas na África Central e Oriental), *B. camerunensis* (África Ocidental) e *B. alexandrina* (ao longo do trajeto do Rio Nilo) (Stensgaard et al., 2013). *Biomphalaria salinarum*, uma espécie filogeneticamente muito próxima a *B. pfeifferi*, ainda é encontrada na região noroeste da Angola, local onde foi originalmente descrita (Allan et al., 2017).

A simples penetração de miracídeos de *S. mansoni* não produz grande lesão em tecidos do hospedeiro intermediário, mas registra-se amplo aumento da mortalidade dos caramujos infectados, quando comparados a controles não infectados, quando se inicia a liberação das cercárias. A migração dos estágios larvários pela ovotétis do caramujo pode reduzir sua capacidade reprodutiva. Esporocistos secundários no sistema digestivo e cercárias retidas no sistema vascular e no tecido conjuntivo dos caramujos despertam uma reação tecidual generalizada, com seu encapsulamento pelos hemócitos do hospedeiro intermediário (Pila et al., 2017).

Os caramujos do gênero *Biomphalaria* podem resistir a longos períodos de estiagem em seus criadouros, e são capazes de reduzir intensamente sua atividade metabólica, contrair-se no interior da concha e de secretar uma camada de muco, obstruindo a abertura da concha e reduzindo a perda de água para o ambiente. Esporocistos primários eventualmente presentes nesses caramujos sobrevivem reduzindo, de modo análogo a seus hospedeiros, sua atividade metabólica. O mesmo não ocorre, no entanto, com esporocistos secundários, que acabam

TABELA 16.2 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>
<b>Concha</b>					
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*.



eliminados. Cessada a estiagem, os caramujos reidratam-se; os moluscos e os esporocistos primários retomam sua atividade metabólica (Coelho et al., 2008).

## Prevenção e controle

Estima-se a existência, em todo o mundo, de mais de 240 milhões de indivíduos infectados por membros do gênero *Schistosoma*; desse total, mais de 90% vivem na África. *Schistosoma mansoni* é endêmico em vários países africanos, desde o delta do Nilo, no Norte, até a África do Sul. Cerca de 780 milhões de pessoas estão sob risco de infecção em todo o mundo, com uma carga global de doença de 1,9 milhão de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY, do inglês *disability-adjusted life-years*) (McManus et al., 2018). Entre os países africanos de língua portuguesa, o parasito é encontrado em Angola, Moçambique e Guiné-Bissau. Em Moçambique, a prevalência de infecção entre escolares das diferentes províncias, estimada com base em exame parasitológico de fezes, varia entre 0,1 e 7,1%; a maior taxa foi observada em Maputo (Augusto et al., 2009). Não há dados de base populacional disponíveis para os demais países lusófonos africanos. Pequenos focos são também encontrados na Arábia Saudita, Iêmen e Omã, na Ásia. No Brasil, com base em inquérito de prevalência realizado entre 2011 e 2015, estima-se em cerca de 1,5 milhão de indivíduos a população infectada, concentrada principalmente nos estados da Bahia, de Minas Gerais, Alagoas, Pernambuco, Sergipe, Maranhão, Rio Grande do Norte, Paraíba, Espírito Santo e São Paulo. Entre 2009 e 2017, observou-se queda de 76% na quantidade de internações relacionadas com a doença em todo o país, com redução de mortalidade de 14% no período. Pouco mais de 500 óbitos associados à esquistossomose foram registrados no Brasil em 2017.

De modo geral, as intervenções disponíveis para o controle da esquistossomose baseiam-se: (i) na eliminação de vermes adultos que parasitam o ser humano, mediante o emprego de praziquantel no tratamento de infecções confirmadas pelo exame parasitológico ou na quimioterapia preventiva em populações expostas a elevados níveis de transmissão; (ii) na eliminação dos hospedeiros intermediários por meio de controle biológico (com o uso de caramujos competidores e peixes e outros animais aquáticos que se alimentam de caramujos), controle químico (com o uso de moluscidas) ou saneamento ambiental; (iii) na prevenção da infecção de caramujos a partir de miracidios provenientes das fezes humanas, mediante a melhoria de instalações sanitárias e a educação sanitária; e (iv) na redução de risco de infecção entre seres humanos, evitando seu contato com a água contaminada. Essas intervenções compreendem medidas específicas para a esquistossomose, bem como medidas inespecíficas, que têm impacto sobre a transmissão de outras doenças de veiculação hídrica (Rollinson et al., 2013).

Os programas bem-sucedidos empregaram, normalmente, um conjunto de medidas integradas, que envolviam obras de saneamento, uso de moluscidas, quimioterapia e 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). Os programas têm como objetivo o controle e, se possível, a eliminação da *infecção* ou o controle da *doença*, especialmente em suas formas mais graves, como a esquistossomose hepatoesplênica. Como

o papel dos reservatórios animais não parece ser importante do ponto de vista epidemiológico na maioria das áreas endêmicas, a erradicação da esquistossomose mansônica em escala global representa teoricamente um objetivo alcançável (Rollinson et al., 2013).

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*), geralmente sem diagnóstico laboratorial prévio. Normalmente, os alvos prioritários de quimioterapia profilática são as crianças em idade escolar (6 a 15 anos), a mesma população que recebe tratamento periódico contra as infecções por nematódeos intestinais em diversos países, mas há extenso debate na literatura sobre a inclusão de pré-escolares nesses programas. O único medicamento disponível para a quimioterapia em massa é o praziquantel, utilizado na dose de 40 mg/kg de peso, com taxas de cura de até 85 a 90%. O tratamento dos escolares é repetido a cada 2 anos em regiões com prevalência moderada de infecção (10 a 50%) e anualmente em regiões com alta prevalência (acima de 50%); em áreas com prevalência abaixo de 10%, preconizam-se dois tratamentos, um no ano de ingresso no ensino fundamental e outro no ano final do ensino fundamental. Como o praziquantel não é eficaz contra vermes imaturos, sugere-se o retratamento da população-alvo 2 a 8 semanas após a primeira dose. Quando os programas de quimioterapia profilática são interrompidos, a prevalência retorna aos níveis pré-intervenção em 18 a 24 meses (Rollinson et al., 2013).

No Brasil, as estratégias de quimioterapia para o controle da esquistossomose baseiam-se na prevalência de infecção na população-alvo. Por isso, preconiza-se a realização de inquéritos parasitológicos anuais ou bianuais em todas as áreas endêmicas, definidas como um conjunto de localidades onde existe transmissão documentada da esquistossomose, seguidos de tratamento com praziquantel fornecido gratuitamente pelo programa de controle. Em localidades com prevalência de infecção inferior a 15%, tratam-se somente os indivíduos com exame positivo observado durante o inquérito. Nas localidades com prevalência de infecção entre 15 e 25%, tratam-se os indivíduos infectados e seus conviventes (membros do mesmo domicílio, potencialmente expostos ao mesmo risco de infecção). Finalmente, quando a prevalência de infecção ultrapassa 25%, preconiza-se o tratamento de todos os membros da comunidade, independentemente dos resultados do exame parasitológico de fezes (Brasil, 2014).

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. 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.

O controle dos caramujos baseia-se no fato de que, sem eles, não há esquistossomose. Diversas substâncias têm *efeito moluscicida*; a mais utilizada em larga escala é a niclosamida, com



efeito letal em todos os estágios do ciclo vital dos caramujos observados nas 24 horas seguintes à sua aplicação. O objetivo não é a eliminação completa dos caramujos, mas a redução de sua densidade a um nível crítico, em que a infecção do hospedeiro intermediário se torna muito improvável. O tratamento periódico de grandes criadouros com moluscicidas é difícil em termos práticos, com grande impacto ambiental, especialmente por sua toxicidade para peixes, mas pequenos focos de transmissão podem ser controlados com o uso da niclosamida (Sokolow et al., 2018). No Brasil, a niclosamida foi amplamente utilizada entre 1986 e 2001; atualmente, só é aplicada em criadouros de focos ativos cuidadosamente selecionados, com base na prevalência de infecção (Coelho; Caldeira, 2016). Há várias experiências em curso com moluscicidas alternativos de origem vegetal, menos tóxicos, que poderiam ser produzidos a menor custo.

Uma alternativa aos moluscicidas consiste no controle biológico da população de hospedeiros intermediários. Podem-se introduzir, nos criadouros, predadores naturais de caramujos, como alguns crustáceos e peixes. Alternativamente, podem-se introduzir espécies de caramujos de água doce refratários à infecção, que competem com as espécies suscetíveis, uma estratégia muito utilizada pelos programas de controle da esquistossomose de países do Caribe (Sokolow et al., 2018). No Sudeste do Brasil, realizou-se uma experiência, em pequena escala, com a introdução de uma linhagem de *B. tenagophila* naturalmente resistente à infecção, conhecida como *Taim*, em criadouros contendo linhagens suscetíveis de *B. tenagophila*. Ao final de 14 meses de competição entre as espécies, com amplo cruzamento entre linhagens suscetíveis e resistentes, observou-se queda superior a 10 vezes na suscetibilidade média dos caramujos à infecção experimental por *S. mansoni* (Coelho; Caldeira, 2016).

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 reinfeções. Muitos estudos têm sido desenvolvidos com antígenos purificados na tentativa de induzir proteção à infecção. Com o sequenciamento completo do genoma de *S. mansoni* e os diversos estudos sobre o proteoma desse parasito disponíveis, deu-se grande impulso à pesquisa nessa área. Há duas vacinas experimentais contra a esquistossomose mansônica testadas até o momento em ensaios clínicos de fase 1, para avaliar imunogenicidade e segurança (Merrifield et al., 2016). Uma delas, a Sm-TSP-2, baseia-se em uma proteína recombinante de 9 kDa, expressa em levedura, correspondente ao domínio extracelular de uma proteína de superfície de *S. mansoni*. Em camundongos, a imunização leva a uma grande redução da carga parasitária observada após o desafio com cercárias de *S. mansoni*. A segunda vacina submetida a ensaios clínicos é a Sm-14, desenvolvida pela pesquisadora brasileira Miriam Tandler, com base em uma proteína ligante de ácidos graxos de *S. mansoni* expressa como antígeno recombinante de 14 kDa pela Biomanguinhos, empresa de biotecnologia da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro. A Sm-14 mostrou-se bem tolerada e altamente imunogênica. Entretanto, até o momento, não existe demonstração de eficácia dessas vacinas em seres humanos.

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 a fasciolose humana

*Fasciola hepatica* é um parasito de carneiros, bovinos, veados e coelhos, bem como de outros herbívoros domésticos e silvestres, que ocasionalmente infecta o homem. Estima-se a existência de 2,4 milhões de infecções humanas, com 180 milhões de indivíduos expostos ao risco, principalmente na América do Sul e África. Acredita-se que, de modo análogo a *Schistosoma mansoni*, o parasito tenha sido introduzido nas Américas após a conquista europeia, provavelmente trazido por caprinos, ovinos ou bovinos infectados. Uma segunda espécie, *Fasciola gigantica*, presente na África Subsaariana e Ásia, também causa a fasciolose. Embora *F. hepatica* tenha ampla distribuição geográfica, a maior parte das infecções humanas relatadas 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 (Carmona; Tort, 2017). Em Portugal, os principais focos encontram-se no norte do país. No Altiplano do norte da Bolívia, registra-se a maior prevalência conhecida de infecção humana; há comunidades próximas ao Lago Titicaca em que até 67% dos habitantes albergam o parasito (Mas-Coma et al., 1999).

Cerca de 100 casos humanos de infecção por *F. hepatica* foram relatados no Brasil. Entretanto, a prevalência da infecção em bovinos tem aumentado, agravada pelo surgimento de resistência dos helmintos à quimioterapia, chegando a 70% em algumas áreas do sul do país (Dutra et al., 2009), sugerindo que possa haver subdiagnóstico de infecções humanas nas mesmas áreas. *Fasciola hepatica* tem como hospedeiro intermediário cerca de 20 espécies de caramujos anfíbios tradicionalmente agrupados nos gêneros *Lymnaea* (sinonímia *Pseudosuccinea*) e *Galba*. A classificação desses moluscos, no entanto, é controversa; não há consenso quanto aos critérios para definir novos gêneros. *Lymnaea columella* e *Galba viatrix* são as principais espécies hospedeiras encontradas no Brasil. Em Portugal, *L. truncatula* tem ampla distribuição geográfica; *L. columella* é encontrada na Ilha da Madeira.

Os vermes adultos, hermafroditas, caracterizam-se por seu formato de folha, medem 20 a 30 mm por 8 a 13 mm (Figura 16.1) e vivem por 10 a 13 anos. Habitam as porções proximais dos ductos biliares, bem como a vesícula biliar (Figura 16.9) e, ocasionalmente, alguns sítios ectópicos. Os ovos são grandes, com cerca de 130 a 150 µm por 60 a 90 µm. Apresentam uma abertura, chamada de *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 16.1 e 16.4). Os ovos recém-eliminados não são embrionados; diversos fatores físico-químicos, principalmente a temperatura, induzem o embrionamento dos ovos no ambiente aquático, em 2 a 3 semanas, dependendo das condições de temperatura e tensão de oxigênio.



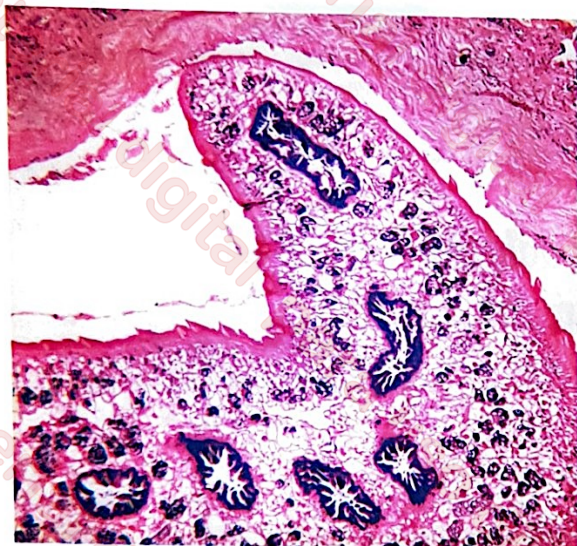


FIGURA 16.9 Corte histológico, corado com hematoxilina-eosina, mostrando um exemplar adulto de *Fasciola hepatica* no interior de um ducto biliar cuja parede aparece na parte superior da figura. Fotografia de Marcelo Urbano Ferreira.

Do ovo embrionado eliminado em coleções de água doce ou áreas pantanosas, um *miracídio* eclode através de seu opérculo e nada com a ajuda de seus cílios em busca dos hospedeiros intermediários (Figura 16.10). O miracídio penetra na cavidade pulmonar dos caramujos, perdendo seus cílios, onde se transforma em um *esporocisto* repleto de células germinativas. Cada célula germinativa origina uma *rédia*, uma forma larvária semelhante ao esporocisto, repleta de células germinativas, mas que conta com um sistema digestório rudimentar. Em média, oito rédias são produzidas por esporocisto. As rédias chegam à glândula digestiva do caramujo, onde se multiplicam e produzem inúmeras *cercárias* ao final de 4 a 7 semanas de infecção. As cercárias de *F. hepatica*, cuja extremidade caudal não é bifurcada (Figura 16.1), nadam por até 2 horas até *encistarem-se em folhas de plantas aquáticas*, como gramíneas, agrião, hortelã e salsa, ocasionalmente na casca de árvores ou no solo. Encistadas, as metacercárias sobrevivem por vários meses no ambiente, mantendo sua capacidade infectante. Eventualmente são encontradas metacercárias livres, flutuando na água; se ingeridas, teoricamente podem originar uma infecção no hospedeiro vertebrado.

Os seres humanos e demais hospedeiros definitivos infectam-se ao ingerir metacercárias encistadas em plantas ou mesmo livres. Quando ingeridas, as metacercárias têm sua parede cística digerida no intestino delgado do hospedeiro em cerca de 1 hora. As formas imaturas do verme atravessam a parede intestinal e caem na cavidade abdominal cerca de 2 horas após a infecção. Não se sabe ao certo como o parasito chega às vias biliares. Em geral, acredita-se que o verme atravesse a cápsula do fígado e chegue ao parênquima hepático, ao final de 4 a 6 dias. Durante a passagem pelo fígado, que dura 5 a 6 semanas, os vermes causam extensa hemorragia e fibrose. Finalmente, acometem as vias biliares, a partir do parênquima hepático, cerca de 7 semanas após a infecção. Nesse local, os helmintos tornam-se sexualmente maduros e iniciam a oviposição. Ao final de 8 a 12 semanas após a ingestão das metacercárias, o hospedeiro definitivo elimina ovos no lúmen dos ductos biliares, que são arrastados pela bile até o intestino delgado, e são eliminados com as fezes alguns meses depois

da infecção inicial. 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. Diversas outras folhas aquáticas cruas, cultivadas ou silvestres, podem também conter metacercárias (Mas-Coma et al., 2018). Eventualmente ocorrem migrações erráticas dos vermes, situações em que os parasitos são encontrados em diversos tecidos, incluindo a pele. Os vermes sobrevivem no hospedeiro vertebrado por até 13 anos.

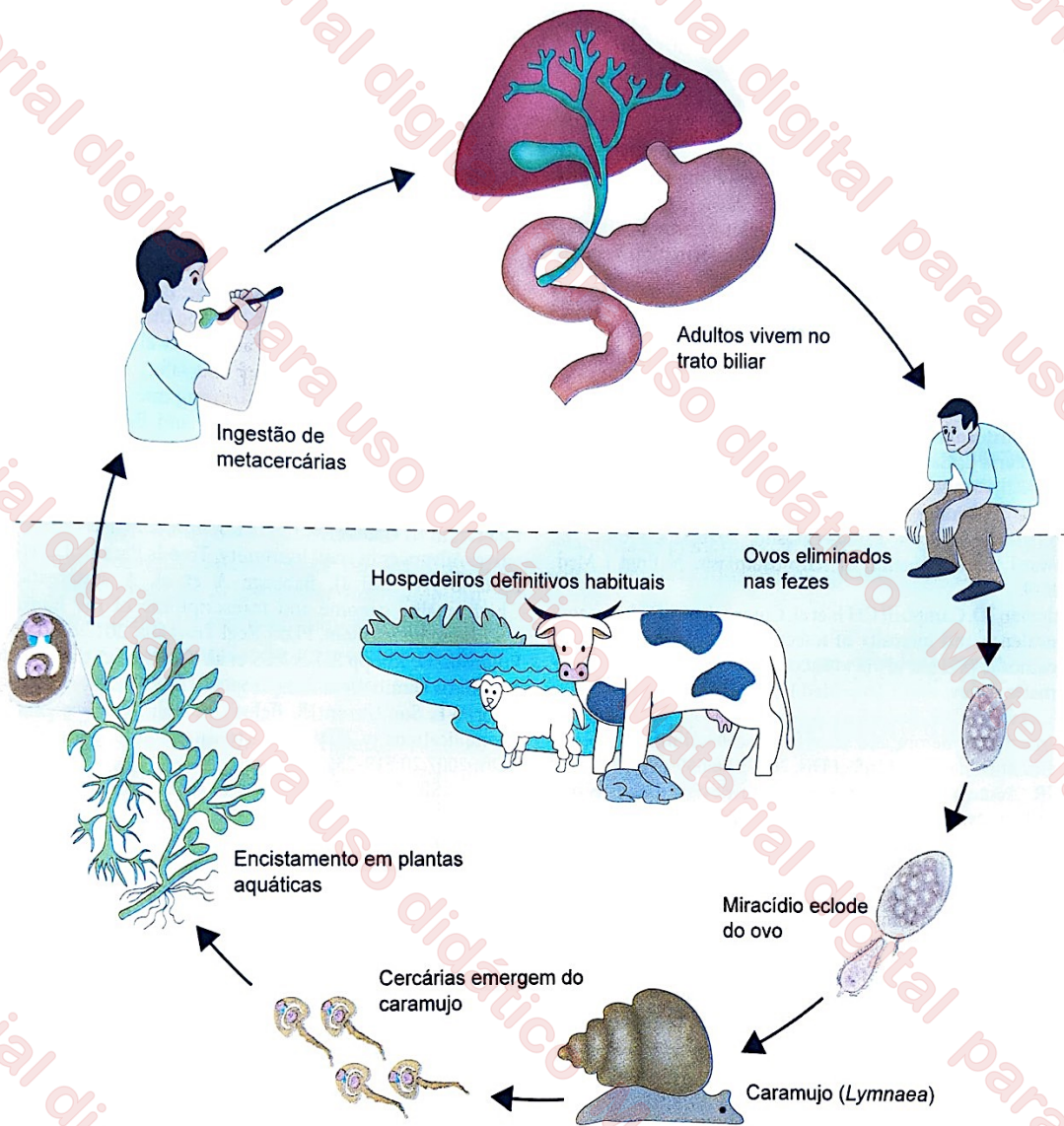
A maioria das infecções humanas é assintomática. A fasciolose humana aguda com expressão clínica compreende hepatomegalia dolorosa e febre, acompanhadas de eosinofilia intensa e leucocitose, correspondendo ao período de migração larvária. Alguns pacientes exibem fenômenos alérgicos cutâneos ou asma. As infecções crônicas caracterizam-se comumente 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 20 desta obra, é amplamente utilizado para a pesquisa de ovos de *F. hepatica* nas fezes. Métodos de concentração, especialmente por sedimentação, são também utilizados. 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. Vários testes sorológicos vêm sendo desenvolvidos, especialmente ensaios imunoenzimáticos (ELISA) que empregam antígenos secretados-excretados de captura para a detecção de anticorpos específicos (ver Capítulo 20). 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, o que dificulta a diferenciação entre infecções atuais, recentes ou passadas. Existem diversos métodos de captura de antígeno parasitário nas fezes. É também possível o diagnóstico molecular, a partir de amostras de fezes, mediante a amplificação de seqüências-alvo específicas por PCR (Mas-Coma et al., 2018).

O tratamento é normalmente realizado com triclabendazol, um derivado benzimidazólico, em dose única de 10 mg/kg de peso. O modo de ação do triclabendazol permanece desconhecido. A resistência de *F. hepatica* a esse medicamento disseminou-se no rebanho bovino e ovino de vários países, incluindo o Brasil (Kelley et al., 2016). Como o triclabendazol não está disponível para uso humano no Brasil, utilizam-se medicamentos alternativos disponíveis no mercado nacional, como a nitazoxanida (dose para adultos, 500 mg, via oral, a cada 12 horas, por 7 dias) e o metronidazol (dose para adultos, 250 mg, via oral, a cada 8 horas, 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. Isso é possível para os animais domésticos, mas não para os herbívoros silvestres. Na América do Sul, a infecção é extremamente comum no rebanho bovino e ovino da maioria dos países. 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.



FIGURA 16.10 Ciclo vital de *Fasciola hepatica*.

## Referências bibliográficas

- Allan F, Sousa-Figueiredo JC, Emery AM et al. Mapping freshwater snails in north-western Angola: Distribution, identity and molecular diversity of medically important taxa. *Parasites Vectors*. 2017;10:460.
- Andrade ZA. Schistosomiasis and liver fibrosis. *Parasite Immunol*. 2009;31:656-63.
- Augusto G, Nalá R, Casmo V et al. Geographic distribution and prevalence of schistosomiasis and soil transmitted helminths among school-children in Mozambique. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81:799-803.
- Berriman M, Haas BJ, LoVerde PT et al. The genome of the blood fluke *Schistosoma mansoni*. *Nature*. 2009;460:352-8.
- Bethlem EP, Schettino GP, Carvalho CR. Pulmonary schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med*. 1997;3:361-5.
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância da esquistossomose mansônica: Diretrizes técnicas. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.144.
- Bush AO, Fernández JC, Esch GW et al. Parasitism: The diversity and ecology of animal parasites. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. p.566.
- Butterworth AE. Immunology to schistosomiasis. In: Wyler DJ (Ed.). *Modern parasite biology. Cellular, immunological, and molecular aspects*. New York: W. H. Freeman, 1990. p.262-88.

- Caldas IR, Campi-Azevedo AC, Oliveira LF et al. Human schistosomiasis mansoni: Immune responses during acute and chronic phases of the infection. *Acta Trop*. 2008;108:109-17.
- Candido RR, St Pierre TG, Morassutti AL et al. Eggs and magnetism: New approaches for schistosomiasis diagnosis. *Trends Parasitol*. 2018;34:267-71.
- Carmona C, Tort JF. Fasciolosis in South America: Epidemiology and control challenges. *J Helminthol*. 2017;91:99-109.
- Carson JP, Ramm GA, Robinson MW et al. Schistosome-induced fibrotic disease: The role of hepatic stellate cells. *Trends Parasitol*. 2018;34:524-40.
- Chenine AL, Shai-Kobiler E, Steele LN et al. Acute *Schistosoma mansoni* infection increases susceptibility to systemic SHIV clade C infection in *rhesus* macaques after mucosal virus exposure. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e265.
- Coelho PMZ, Andrade ZA, Borges MMC et al. Evolução de *Schistosoma mansoni* no hospedeiro intermediário. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL (Org.). *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: Uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008. p.147-60.
- Coelho PM, Caldeira RL. Critical analysis of molluscicide application in schistosomiasis control programs in Brazil. *Infect Dis Poverty*. 2016;5:57.
- Colley DG, Secor WE. Immunology of human schistosomiasis. *Parasite Immunol*. 2014;36:347-57.



- Coulbaly JT, Panic G, Silué KD et al. Efficacy and safety of praziquantel in preschool-aged and school-aged children infected with *Schistosoma mansoni*: A randomised controlled, parallel-group, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e688-e698.
- Cwiklinski K, Dalton JR, Dufresne PJ et al. The *Fasciola hepatica* genome: Gene duplication and polymorphism reveals adaptation to the host environment and the capacity for rapid evolution. *Genome Biol*. 2015;16:71.
- Dutra LH, Molento MB, Naumann CR et al. Mapping risk of bovine fasciolosis in the south of Brazil using geographic information systems. *Vet Parasitol*. 2009;169:76-81.
- Fenwick A, Webster JP. Schistosomiasis: challenges for control, treatment and drug resistance. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:577-82.
- Ferrari TC, Moreira PR. Neuroschistosomiasis: Clinical symptoms and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011;10:853-64.
- He P, Song LG, Xie H et al. Nucleic acid detection in the diagnosis and prevention of schistosomiasis. *Infect Dis Poverty*. 2016;5:25.
- Jaureguiberry S, Paris L, Caumes E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:225-31.
- Kelley JM, Elliott TP, Beddoe T et al. Current threat of triclabendazole resistance in *Fasciola hepatica*. *Trends Parasitol*. 2016;32:458-69.
- King CH. Toward the elimination of schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2009;360:106-9.
- Kittur N, Castleman JD, Campbell CH Jr et al. Comparison of *Schistosoma mansoni* prevalence and intensity of infection, as determined by the circulating cathodic antigen urine assay or by the Kato-Katz fecal assay: A systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:605-10.
- Koukounari A, Gabrielli AF, Toure S et al. *Schistosoma haematobium* infection and morbidity before and after large-scale administration of praziquantel in Burkina Faso. *J Infect Dis*. 2007;196:659-69.
- Lambertucci JR. Acute schistosomiasis mansoni: Revisited and reconsidered. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105:422-35.
- Lambertucci JR, Rayes AA, Serufo JC et al. Schistosomiasis and associated infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998;93(Suppl. 1):135-9.
- Lemos CP, Lima DM, Silva LC et al. Parasitological diagnosis of schistosomiasis mansoni: Concomitant utilization of Kato-Katz method and hatching test. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995;37:471-2.
- Machado-Silva JR, Silva CH, Pereira MJ et al. Differences in Brazilian strains of *Schistosoma mansoni* evaluated by means of morphometric analysis of cercariae of both sexes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2000;95:839-42.
- Marquardt WC, Demaree RS, Grieve RB. *Parasitology and vector biology*. 2. ed. San Diego: Harcourt, 2000.
- McManus DP, Dunne DW, Sacko M et al. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:13.
- Mas-Coma S, Anglés R, Esteban JG et al. The Northern Bolivian Altiplano: A region highly endemic for human fascioliasis. *Trop Med Int Health*. 1999;4:454-67.
- Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Human fascioliasis infection sources, their diversity, incidence factors, analytical methods and prevention measures. *Parasitology*. 2018;145:1665-99.
- Mbanefo EC, Huy NT, Wadagni AA et al. Host determinants of reinfection with schistosomes in humans: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3164.
- Melman SD, Steinauer ML, Cunningham C et al. Reduced susceptibility to praziquantel among naturally occurring Kenyan isolates of *Schistosoma mansoni*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3:e504.
- Merrifield M, Hotez PJ, Beaumier CM et al. Advancing a vaccine to prevent human schistosomiasis. *Vaccine*. 2016;34:2988-91.
- Modena CM, Lima WS, Coelho PM. Wild and domesticated animals as reservoirs of *Schistosomiasis mansoni* in Brazil. *Acta Trop*. 2008;108:242-4.
- Morgan JA, Dejong RJ, Adeoye GO et al. Origin and diversification of the human parasite *Schistosoma mansoni*. *Mol Ecol*. 2005;14:3889-902.
- Muniz-Junqueira MI, Tosta CE, Prata A. Salmonelose septicêmica prolongada associada à esquistossomose: Evolução do conhecimento e mecanismos imunopatogênicos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42:436-45.
- Olliaro PL, Vaillant MT, Belizario VJ et al. A multicentre randomized controlled trial of the efficacy and safety of single-dose praziquantel at 40 mg/kg vs. 60 mg/kg for treating intestinal schistosomiasis in the Philippines, Mauritania, Tanzania and Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1165.
- Paraense WL. The schistosome vectors in the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(Suppl.):7-16.
- Pila EA, Li H, Hambrook JR et al. Schistosomiasis from a snail's perspective: Advances in snail immunity. *Trends Parasitol*. 2017;33:845-57.
- Protasio AV, Tsai IJ, Babbage A et al. A systematically improved high quality genome and transcriptome of the human blood fluke *Schistosoma mansoni*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1455.
- Rollinson D, Knopp S, Levitz S et al. Time to set the agenda for schistosomiasis elimination. *Acta Trop*. 2013;128:423-40.
- Secor WE, Sundstrom JB. Below the belt: New insights into potential complications of HIV-1/schistosome coinfections. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:519-23.
- Smithers SR, Terry RJ. Immunity in schistosomiasis. *Ann N Y Acad Sci*. 1969;160:826-40.
- Sokolow SH, Wood CL, Jones IJ et al. To reduce the global burden of human schistosomiasis, use 'old fashioned' snail control. *Trends Parasitol*. 2018;34:23-40.
- Stensgaard AS, Utzinger J, Vounatsou P et al. Large-scale determinants of intestinal schistosomiasis and intermediate host snail distribution across Africa: Does climate matter? *Acta Trop*. 2013;128:378-90.
- Utzinger J, Becker SL, van Lieshout L et al. New diagnostic tools in schistosomiasis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:529-42.

## Leitura sugerida

- Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE et al. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2014;383:2253-64.
- Hotez PJ, Fenwick A. Schistosomiasis in Africa: An emerging tragedy in our new global health decade. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3:e485.
- King CH. Parasites and poverty: The case of schistosomiasis. *Acta Trop*. 2010;113:95-104.
- Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Human fascioliasis infection sources, their diversity, incidence factors, analytical methods and prevention measures. *Parasitology*. 2018;145:1665-99.