

MARCELO URBANO FERREIRA

Parasitologia

CONTEMPORÂNEA

2ª EDIÇÃO



Marcelo Urbano Ferreira

Introdução

Os nematódeos ou nematoides são helmintos cilíndricos e alongados, com tamanho variando entre 0,2 mm e 6 m, geralmente com simetria bilateral, pertencentes ao filo Nematoda. Existem dezenas de milhares de espécies de nematódeos de vida livre que vivem na água e no solo; são os metazoários mais abundantes na Terra. Um exemplo bem conhecido de nematódeo de vida livre é *Caenorhabditis elegans*, membro da ordem Rhabditida, que se tornou um importante modelo experimental, especialmente em biologia do desenvolvimento. O parasitismo parece ter surgido em diversos momentos da evolução dos nematódeos; análises filogenéticas sugerem, pelo menos, 18 origens distintas de parasitismo entre os nematódeos em geral (Viney, 2017). Todos os principais grupos desses helmintos compreendem espécies de vida livre e espécies parasitárias, que vivem em plantas, moluscos, anelídeos, artrópodes e vertebrados. Entre os nematódeos que parasitam vertebrados, estima-se a ocorrência de pelo menos cinco eventos independentes de aquisição do modo de vida parasitário (Blaxter; Koutsovoulos, 2015). Admite-se que as espécies parasitárias tenham se originado de espécies ancestrais de vida livre, que passaram a viver em associação próxima a outros organismos. A progressiva especialização para explorar seu novo nicho ecológico teria resultado em maior dependência de outros organismos, levando ao parasitismo como estratégia de vida (Viney, 2017).

Na classificação tradicional, os principais nematódeos que parasitam o trato digestório de populações humanas agrupam-se na classe Rhabditea, que inclui as ordens Ascaridida (onde se encontra o gênero *Ascaris*), Strongylida (gêneros *Ancylostoma* e *Necator*), Rhabditida (gênero *Strongyloides*) e Oxyurida (*Enterobius*). A segunda classe de importância médica chama-se Enoplea, e inclui a ordem Trichurida (gênero *Trichuris*) (Bush et al., 2001). Não existe, entretanto, consenso sobre a posição taxonômica dos nematódeos de importância clínica. Estudos recentes de filogenia molecular sugerem a existência de três classes principais, divididas em cinco clados: Dorylaimia (que inclui os gêneros *Trichuris* e *Trichinella*), Enoplia, Spirurina (que inclui os gêneros *Ascaris*, *Toxocara* e as filárias), Tylenchina (que inclui o gênero *Strongyloides*) e Rhabditina (que inclui os ancilostomídeos e o organismo modelo *C. elegans*) (Mitreva et al., 2005).

Cerca de 20% da população mundial alberga uma ou mais espécies de nematódeos intestinais. Dentre eles, destacam-se *Ascaris lumbricoides* (que parasita cerca de 760 milhões de indivíduos em todo o mundo), os ancilostomídeos *Ancylostoma*

duodenale e *Necator americanus* (que, conjuntamente, infectam quase 430 milhões de indivíduos) e *Trichuris trichiura* (encontrado em mais de 460 milhões de indivíduos). Como a infecção é adquirida pelo contato com o solo contaminado por formas infectantes, como ovos ou larvas, *Ascaris*, *Trichuris* e ancilostomídeos são coletivamente conhecidos como geohelmintos (Bethony et al., 2006). A infecção raramente leva à morte, mas o parasitismo crônico frequentemente afeta o crescimento físico e o desempenho escolar das crianças e a produtividade econômica dos adultos (Guerrant et al., 2008). Os raros estudos de base populacional realizados no Brasil mostram uma queda da prevalência de geo-helmintos ao longo das últimas décadas, mas sugerem que as infecções ainda têm considerável impacto na nutrição de crianças (Muniz et al., 2002).

De modo geral, os helmintos tendem a induzir uma polarização da resposta imune do hospedeiro para um padrão T_H2 , com níveis elevados de IgE e eosinofilia pronunciada, além de estimular o desenvolvimento de células T reguladoras. As células epiteliais do trato digestório são as primeiras células do hospedeiro a entrarem em contato com as larvas infectantes dos nematódeos, uma vez quebrada a barreira mucosa, mas as moléculas do parasito reconhecidas e as vias de sinalização utilizadas para iniciar uma resposta inflamatória não são plenamente conhecidas. Há, entretanto, evidência da importância do fator de transcrição nuclear NF- κ B no desencadeamento de respostas imunes T_H2 em camundongos infectados com *Trichuris muris*; animais incapazes de utilizar essa via de sinalização não conseguem eliminar as infecções (Sorobetea et al., 2018). Interleucina (IL)-25, IL-33 e a linfopoietina estromal tímica (TSLP, do inglês *thymic stromal lymphopietin*), também conhecidas como *alarminas*, são as citocinas derivadas de células epiteliais capazes de induzir a liberação de IL-4, IL-13, IL-9 e IL-5 de diferentes fontes, dentre as quais as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2, do inglês *type 2 innate lymphoid cells*) e linfócitos T_H2 , além de eosinófilos e basófilos. Por sua vez, IL-4 e IL-13 suprimem a ativação de macrófagos, resultando em diminuição da população de macrófagos clássicos M1, e estimulam sua diferenciação em macrófagos ativados de modo alternativo, também conhecidos como macrófagos M2 (Figura 13.1). Há diversos mecanismos que contribuem para a expulsão de nematódeos intestinais. As mucinas produzidas pelas células caliciformes imobilizam os vermes, facilitando seu revestimento por proteínas tóxicas provenientes de granulócitos e células epiteliais e por anticorpos do hospedeiro. O peristaltismo intestinal, aumentado na vigência de inflamação, termina por expelir os helmintos.

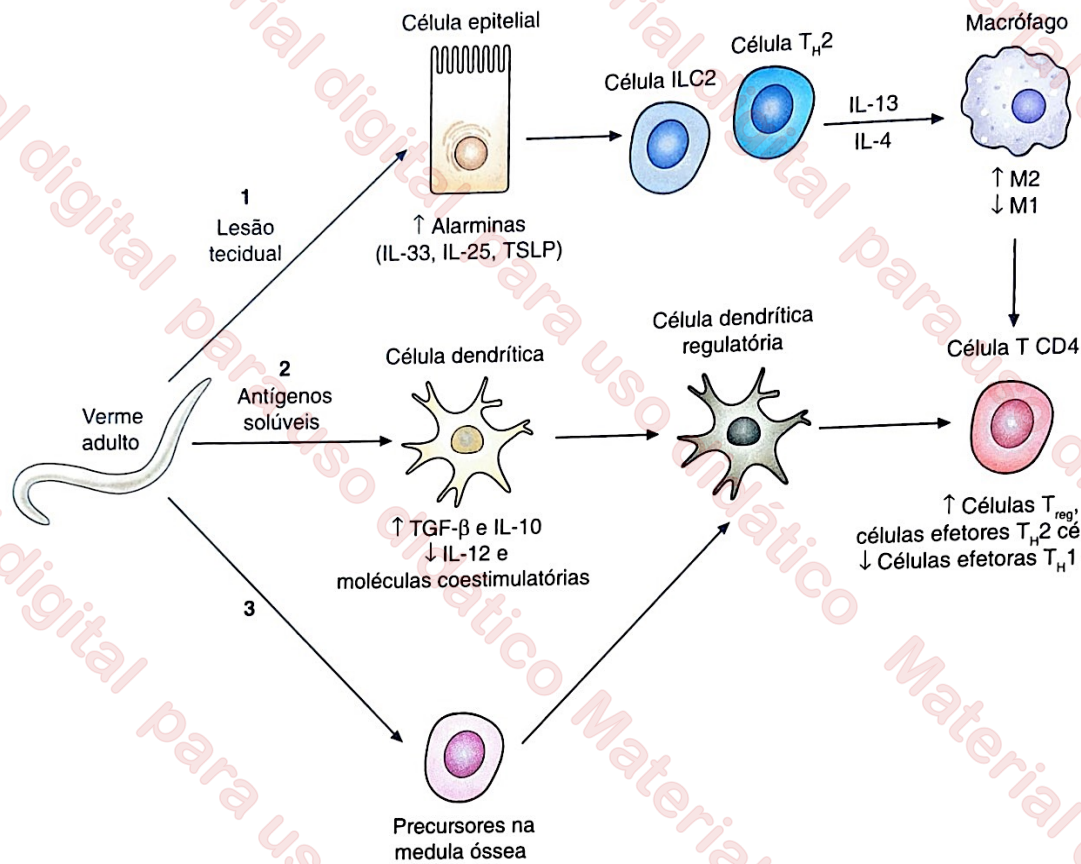


FIGURA 13.1 Regulação da resposta imune do hospedeiro por helmintos. 1. A lesão tecidual por vermes adultos estimula a produção de alarminas (IL-33, IL-25 e TSLP), que promovem a produção de citocinas do tipo T_H2 por células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) e linfócitos T_H2 , além de eosinófilos e basófilos. Por sua vez, IL-4 e IL-13 suprimem a ativação clássica de macrófagos, o que resulta em diminuição da população de macrófagos M1, e estimulam sua diferenciação em macrófagos ativados de modo alternativo, também conhecidos como macrófagos M2. Enquanto os macrófagos M1 produzem grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, os macrófagos M2 secretam moléculas com potente ação anti-inflamatória. 2. Antígenos solúveis dos vermes adultos estimulam a liberação de TGF- β e IL-10 por células dendríticas, inibindo a produção de IL-12 e de moléculas coestimulatórias (CD40, CD80 e CD86). As células dendríticas com características regulatórias favorecem a expansão de células T CD4 reguladoras (T_{reg}), de células T_H2 efectoras e de células reguladoras T_H1 (Tr1), além de suprimirem a diferenciação de populações de células T_H1 e T_H17 efectoras. 3. A infecção por helmintos parece favorecer a produção de células dendríticas reguladoras a partir de precusores da medula óssea, incapazes de desencadear respostas efectoras T_H1 . Adaptada de Salgame et al., 2013.

As respostas T_H2 , com a produção de IL-4, IL-13, IL-9, IL-5 e IL-21, estão associadas à expulsão dos vermes em modelos experimentais de infecção primária em camundongos (Harris, 2011), mas os nematódeos desenvolveram uma variedade de mecanismos para induzir respostas regulatórias que favorecem sua sobrevivência no hospedeiro por longos períodos e reduzem o efeito deletério da inflamação. Algumas moléculas solúveis, ainda mal caracterizadas, produzidas e liberadas pelos vermes adultos, bloqueiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-12, por células dendríticas, bem como a expressão de moléculas coestimulatórias, como CD40, CD80 e CD86, estimulando a produção de IL-10 e fator de transformação do crescimento- β (em inglês, *transforming growth factor*, [TGF]- β) em vez de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como a IL-12, o fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF)- α e a proteína quimiotática de monócitos (*monocyte chemoattractant protein*, MCP)-1. As células dendríticas com características regulatórias favorecem a expansão de células T reguladoras (T_{reg}) e suprimem a diferenciação de populações de células T_H1 e T_H17 efectoras (Figura 13.1). Enquanto os macrófagos M1 produzem grandes

quantidades de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio capazes de eliminar patógenos intracelulares, os macrófagos M2, abundantes nas infecções por helmintos, secretam IL-10 e TGF- β e expressam níveis elevados de arginase-1, com potente ação anti-inflamatória. As respostas regulatórias induzidas durante a infecção pelos parasitos afetam não somente a resposta específica ao nematódeo, mas podem limitar a resposta imune contra antígenos não relacionados. Desse modo, a infecção por nematódeos intestinais pode suprimir a resposta contra outros patógenos, aumentando a gravidade de doenças, como hepatites virais, AIDS, tuberculose e malária (Salgame et al., 2013). Por outro lado, as infecções por helmintos podem modular o desenvolvimento de manifestações alérgicas, como asma e eczema (Maizels; Yazdanbakhsh, 2003). O efeito imunomodulador dos helmintos serve de base à hipótese da higiene, segundo a qual a redução da exposição a helmintos e outros patógenos na infância, em décadas recentes, poderia resultar em um sistema imune desequilibrado e hiper-reativo. Essa seria uma das explicações para o aumento de prevalência de uma série de doenças de base inflamatória em países desenvolvidos ao

longo das últimas décadas. Tal efeito imunomodulador fundamenta o uso experimental de nematódeos intestinais pouco patogênicos para o ser humano para tratar doenças alérgicas e inflamatórias, bem como para reduzir as consequências indiretas da inflamação crônica, como a obesidade e as doenças cardiovasculares (Harnett; Harnett, 2017).

Biologia dos nematódeos

A estrutura básica de um nematódeo adulto pode ser descrita como *um tubo que contém outro tubo em seu interior*. O *tubo externo* corresponde à membrana externa do verme, recoberta por um *tegumento* ou *cutícula* elástica, acelular, com estrutura relativamente complexa. Completam a parede uma hipoderme delgada e a musculatura somática, composta por uma única camada de células musculares lisas que são inervadas por extensões de troncos nervosos originados de células ganglionares localizadas em torno da porção média do esôfago. O *tubo interno* corresponde ao *trato digestório*, que nos nematódeos compreende uma cavidade bucal, seguida do esôfago e de um longo intestino, estrutura tubular revestida por uma única camada de epitélio colunar com microvilos proeminentes, que termina em uma cloaca. Entre os tubos há um *pseudoceloma*,

cavidade geral que não é revestida por uma camada mesotelial. No pseudoceloma, preenchido por líquido, encontram-se o trato reprodutivo e outras estruturas (Figura 13.2). O sistema excretor pode consistir, em alguns nematódeos, simplesmente em uma glândula excretória e um polo excretor localizado ventralmente, próximo à porção média do esôfago. Outros nematódeos, porém, apresentam um sistema excretor tubular mais complexo, geralmente em forma de *H*.

Os nematódeos intestinais de interesse médico, com exceção das formas parasitárias de *Strongyloides stercoralis*, são *dioicos* – ou seja, apresentam sexos separados. Em geral, os machos são menores que as fêmeas. Durante a copulação, o esperma penetra no ovo e uma membrana de fertilização é secretada pelo zigoto. Essa membrana espessa-se gradualmente para formar a casca quitinosa do ovo eliminado por fêmeas fertilizadas. Uma segunda membrana, abaixo da casca, assegura a impermeabilidade do ovo a praticamente todas as substâncias, exceto o dióxido de carbono e o oxigênio. Os ovos podem eclodir no próprio trato digestório do hospedeiro ou no meio externo, liberando larvas de primeiro estágio (*L*₁). Os ovos são as formas infectantes de *Ascaris*, *Trichuris* e *Enterobius*. As larvas *L*₁ são conhecidas como *larvas rabditóides*, em função do aspecto de seu esôfago, que apresenta uma *constricção no ponto de junção com o bulbo terminal* (Figura 13.3). A transformação

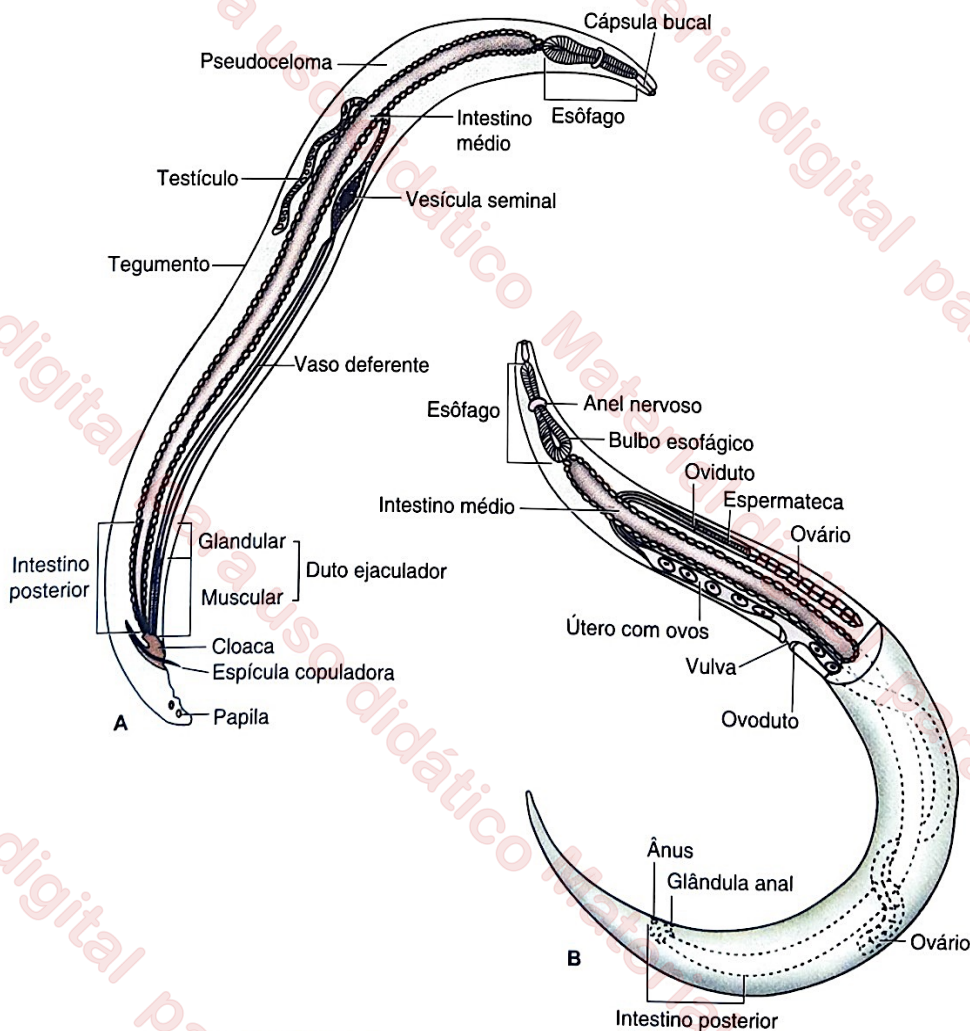


FIGURA 13.2 Morfologia de um nematódeo genérico. A. Macho. B. Fêmea.

das larvas em adultos envolve geralmente quatro *mudas* ou *ecdises* (Figura 13.4), a perda da cutícula anterior e a formação de uma nova cutícula. A cada muda, o nematódeo reconfigura sua biologia e fisiologia; por exemplo, diferentes tipos de colágeno compõem a cutícula de cada estágio larvário do nematódeo de vida livre *C. elegans*. Após duas mudas, o esôfago das larvas torna-se *alongado* e *cilíndrico*, sem bulbo terminal, com

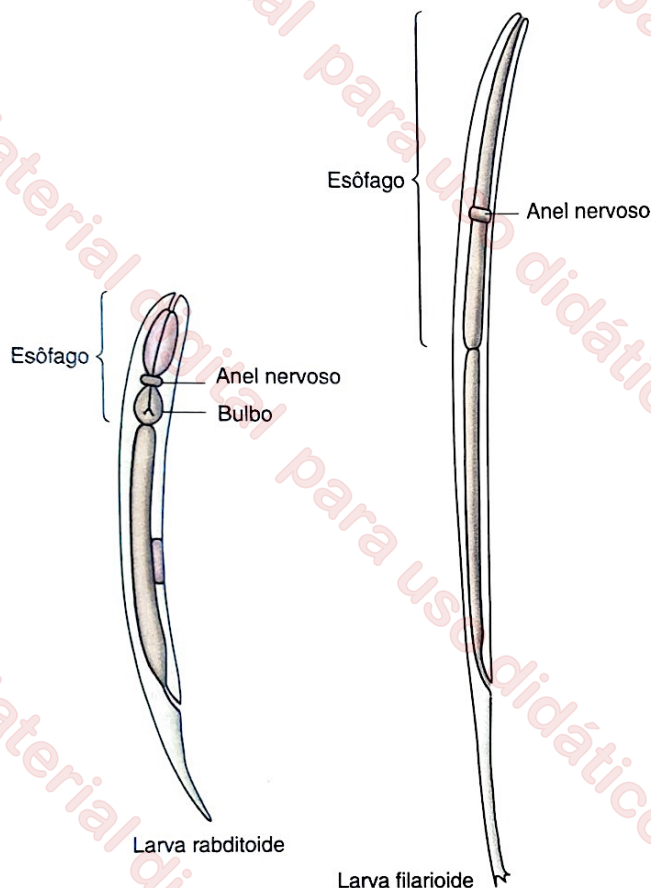


FIGURA 13.3 Representação esquemática de larvas rabditoide (L1) e filarioide (L3) de *Strongyloides stercoralis*. Observe a constrição do esôfago no ponto de junção com o bulbo terminal, correspondente ao anel nervoso, na larva rabditoide. Por outro lado, o esôfago da larva filarioide é cilíndrico e afilado, sem constrições nem bulbo terminal.

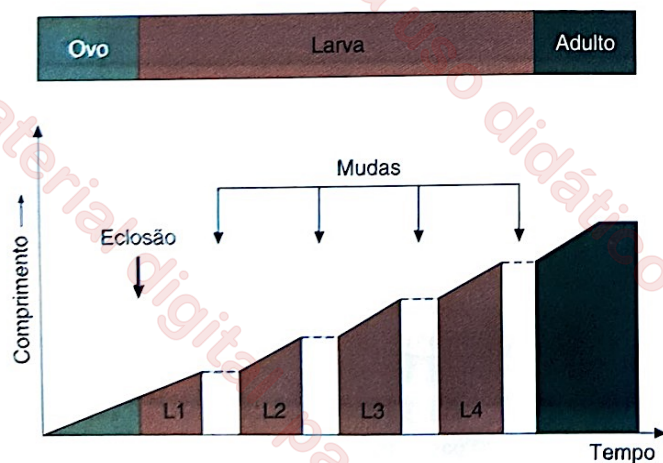


FIGURA 13.4 Etapas de desenvolvimento e mudas em nematódeos.

aspecto *filarioide* (Figura 13.3). As larvas L₃, na maioria dos nematódeos parasitas, correspondem ao estágio de transição entre a fase de vida livre e a fase parasitária de seu ciclo biológico. Entre os principais nematódeos do trato digestório humano, as larvas L₃ são as *formas infectantes* dos ancilostomídeos e de *Strongyloides stercoralis*, capazes de *penetrar ativamente* na pele do hospedeiro. Os vermes adultos desenvolvem-se, em grande parte dos casos, após a quarta muda; correspondem, portanto, ao quinto estágio de desenvolvimento desses helmintos. Todos os nematódeos intestinais humanos são *monóxenos* (ver Capítulo 1, *Introdução à Parasitologia*).

Ascaris e a ascariase

Ascaris lumbricoides é geralmente considerado um parasito estenoxeno, que infecta exclusivamente seres humanos. No entanto, há evidências de infecção natural de seres humanos por *A. suum*, parasito de suínos (Anderson, 1995). Como as diferenças morfológicas entre *A. lumbricoides* e *A. suum* são mínimas (somente em 1952 foram descritas diferenças sutis nos denticulos labiais das duas espécies), vêm-se empregando marcadores moleculares para estudar a distribuição de variantes de *Ascaris* entre populações humanas e suínas em diferentes contextos epidemiológicos (Crompton, 2001). Considera-se atualmente muito provável que *A. lumbricoides* e *A. suum* sejam variantes da mesma espécie (Leles et al., 2012).

Quando expressa em termos de *anos de vida perdidos ajustados por incapacidade* (do inglês, *disability-adjusted life-years [DALY]*), a carga de morbidade e mortalidade atribuível à ascariase é de cerca de 1 milhão de DALY (Jourdan et al., 2018).

Ascaris lumbricoides, classificado originalmente por Lineu, em 1758, é o maior nematódeo do trato digestório humano. Os vermes adultos são cilíndricos, afinando-se gradualmente nas extremidades anterior e posterior. As fêmeas adultas podem chegar a mais de 40 cm de comprimento (porém, geralmente têm 20 a 35 cm) e 3 a 6 mm de diâmetro; os machos maduros medem 15 a 31 cm de comprimento e 2 a 4 mm de diâmetro (Figura 13.5). Os vermes adultos habitam o lúmen do intestino



FIGURA 13.5 Morfologia de exemplares adultos de *Ascaris lumbricoides*. A fêmea (A) apresenta extremidade posterior retilínea, enquanto o macho (B), um pouco menor, apresenta extremidade posterior curva, com uma espícula.

delgado humano, onde se alimentam e copulam. A fêmea deposita cerca de 200.000 ovos por dia, que são eliminados nas fezes. Seu par de túbulos genitais, que compreendem útero, receptáculo seminal, oviduto e ovário, enovelam-se nos dois terços distais do verme e podem conter até 27 milhões de ovos. Os ovos férteis recém-eliminados são ovoides e medem 45 a 75 μm por 35 a 50 μm . São geralmente recobertos por uma *casca externa albuminosa espessa*, uma camada intermediária também espessa e uma membrana vitelina interna, muito pouco permeável. Esse revestimento complexo torna os ovos extremamente resistentes no meio externo (Figura 13.6). A camada albuminosa, no entanto, pode estar ausente em alguns ovos férteis, conhecidos como *decorticados* (Figura 13.6F). Os ovos recém-eliminados ainda não são infectantes. As fêmeas eliminam também *ovos inférteis*, geralmente alongados, que medem 88 a 94 μm por 39 a 44 μm e não apresentam a camada externa albuminosa (Figuras 13.6C e G). No interior dos ovos inférteis, encontra-se uma massa amorfa de protoplasma com grânulos de diversos tamanhos. Esses ovos, produzidos por fêmeas não fertilizadas, são frequentemente eliminados nas fezes, mas degeneram no meio externo, sem se tornarem infectantes.

Quando encontram condições favoráveis de temperatura (em torno de 25°C, variando de 22 a 30°C), umidade e oxigenação no solo, os ovos férteis tornam-se *infectantes* em cerca de 3 semanas, após duas mudas das larvas contidas em seu interior. Acredita-se que a segunda muda, ainda que iniciada no interior do ovo, possa completar-se no hospedeiro. Quando ingeridos, os ovos liberam uma larva L₃ de 200 a 300 μm (média, 260 μm) de comprimento e 14 μm de diâmetro, existente em seu interior, durante sua passagem pelas porções anteriores do intestino delgado humano. As larvas penetram ativamente na parede intestinal, atingindo vênulas

ou vasos linfáticos, para realizarem seu *ciclo pulmonar*. Por meio da circulação portal, acometem o fígado, o coração direito e os pulmões, aonde chegam entre 1 e 7 dias após a infecção. Essas larvas rompem os capilares pulmonares e caem no lúmen alveolar (Figura 13.7). Nesse estágio, medem 1.200 a 1.600 μm de comprimento e 36 a 39 μm de diâmetro. Através dos bronquíolos e brônquios, ascendem até a traqueia e a glote. Ao serem deglutidas, chegam ao esôfago, ao estômago e ao intestino delgado. Nesse trajeto, alcançam 1.700 μm de comprimento e 60 μm de diâmetro. A terceira muda ocorre na mucosa intestinal, originando larvas L₄ com 2 mm ou mais de comprimento. Liberadas no lúmen intestinal, essas larvas alcançam o comprimento de 1 cm até o momento da muda final, 3 a 4 semanas após a infecção. No lúmen intestinal, transformam-se em adultos com sexos separados (Figura 13.8). Os primeiros ovos são detectados nas fezes cerca de 8 a 9 semanas após a infecção. A longevidade média das fêmeas vai de 12 a 18 meses, e pode chegar a 20 meses. Especula-se que esse ciclo biológico complexo, que envolve uma extensa migração por diferentes órgãos do hospedeiro, seja uma característica de ancestrais que utilizavam artrópodes como hospedeiros intermediários. Essa característica seria retida nesse nematódeo humano por conferir alguma vantagem seletiva, possivelmente relacionada à sua velocidade de crescimento até a fase adulta (Read; Skorpung, 1995).

A maioria das infecções humanas envolve menos de dez vermes adultos e é assintomática, diagnosticada em exames parasitológicos de fezes de rotina ou pela eliminação espontânea de vermes nas fezes. O sintoma mais comum é dor abdominal vaga. Os helmintos produzem discretas alterações inflamatórias na mucosa intestinal, que por sua vez podem acarretar alterações da secreção e da motilidade intestinais, resultando em diarreia, redução da absorção de alguns

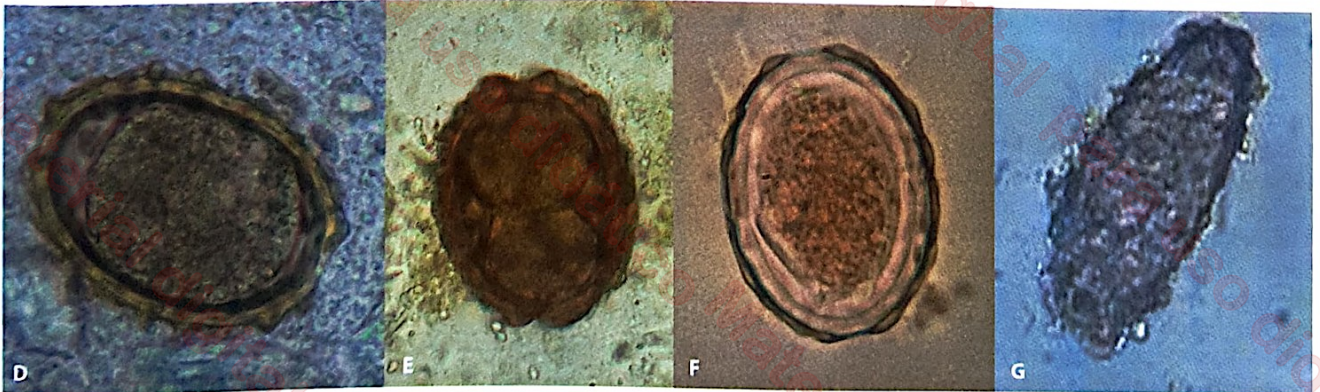
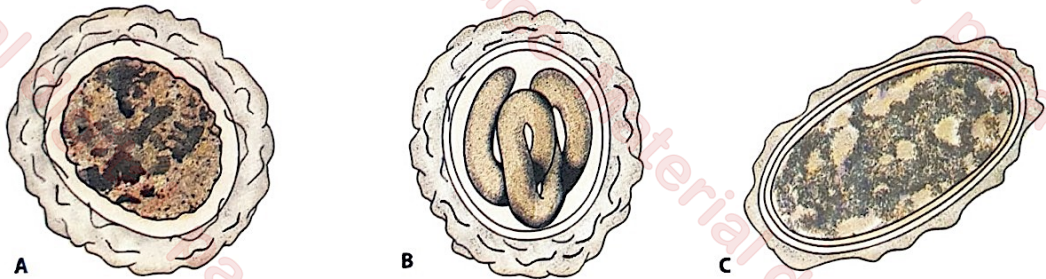


FIGURA 13.6 Ovos de *Ascaris lumbricoides*. Os ovos eliminados nas fezes (A) tornam-se embrionados (B) em cerca de 3 semanas; alguns ovos inférteis, que contêm em seu interior uma massa amorfa de protoplasma, são também eliminados (C). As imagens mostram três ovos férteis (D, E e F); o terceiro (F) está decorticado; e um ovo infértil de *A. lumbricoides* (G). Fotografias de Cláudio Santos Ferreira e Marcelo Urbano Ferreira.

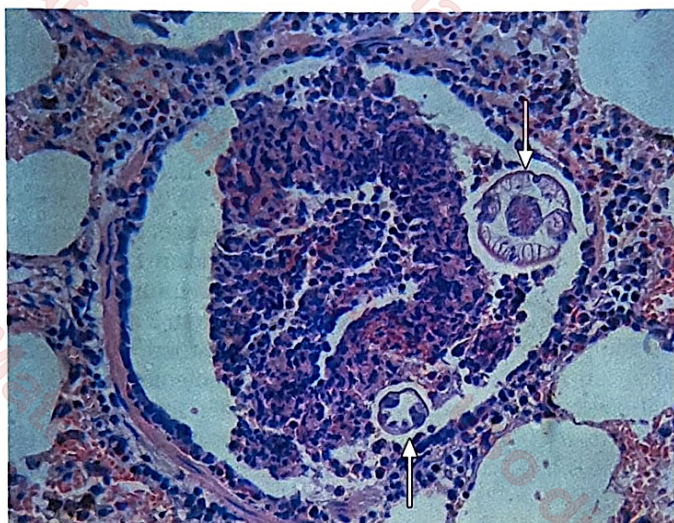


FIGURA 13.7 Corte histológico de pulmão mostrando duas larvas de *Ascaris lumbricoides*, seccionadas transversalmente, no interior de alvéolo (setas). Coloração pela hematoxilina-eosina. Fotografia de Marcelo Urbano Ferreira.

nutrientes (especialmente vitamina A), intolerância à lactose e perda de apetite (Zhang; Castro, 1995; Bethony et al., 2006). É comum a crença de que os nematódeos intestinais, como *Ascaris*, causem desnutrição em crianças, por consumir os alimentos presentes no lúmen do intestino. Embora esse possa ser um fator associado à desnutrição, a biomassa de helmintos é geralmente muito pequena quando comparada à de uma criança. Por exemplo, a carga média de 23 vermes adultos, observada recentemente em 268 crianças de 4 a 10 anos com ascariase, corresponde a menos de 0,3% do peso médio dos hospedeiros, com um consumo diário de somente 54 kcal (Hall et al., 2008).

A gravidade dos sintomas é diretamente proporcional à quantidade de vermes adultos que o paciente alberga. As infecções maciças, especialmente em crianças, podem causar distensão e dor abdominais, levando eventualmente ao *bloqueio mecânico do intestino delgado* (especialmente do íleo) por uma grande quantidade de vermes. Nesses casos, podem ocorrer vôlvulo (torção) ou intussuscepção intestinal e obstrução parcial ou completa do intestino delgado, levando à isquemia e à necrose da parede intestinal. Os casos mais graves de *obstrução intestinal* por *Ascaris* frequentemente requerem

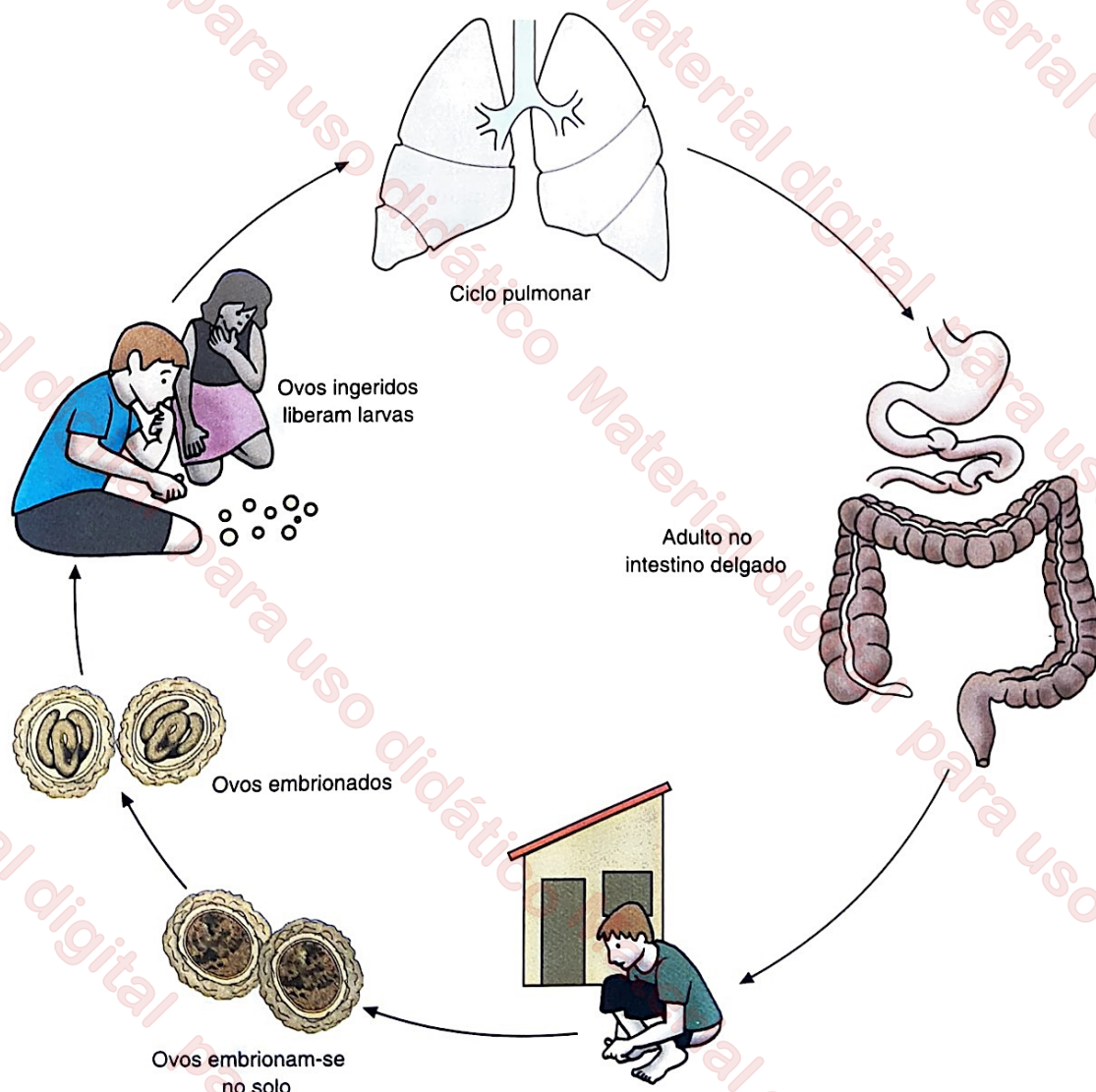


FIGURA 13.8 Ciclo vital de *Ascaris lumbricoides*.

tratamento cirúrgico (Wani et al., 2010). A migração anômala de vermes adultos pelos ductos biliares e pancreático ou pelo fígado é outra complicação grave de infecções maciças, especialmente quando há febre, que parece estimular o movimento desses helmintos. As manifestações clínicas da ascariase hepatobiliar e pancreática são a cólica biliar, a colecistite aguda, a colangite, a pancreatite e o abscesso hepático (Bethony et al., 2006). A ascariase hepatobiliar e a ascariase pancreática são mais comuns em adultos, provavelmente porque a árvore biliar dos adultos tem um diâmetro suficientemente grande para alojar os vermes adultos. Vermes adultos podem também alojar-se no apêndice, produzindo um quadro clínico indistinguível da apendicite aguda. As infecções crônicas em crianças, ainda que geralmente assintomáticas, produzem frequentemente *retardo de crescimento físico*, especialmente em comunidades em que o acesso a alimentos é relativamente restrito (Hall et al., 2008).

Embora a fase de migração pulmonar das larvas seja assintomática na maioria dos pacientes, alguns (especialmente crianças) apresentam uma pneumonite clinicamente caracterizada pela tosse não produtiva, febre e dispneia, eventualmente com reação de hipersensibilidade levando à obstrução brônquica e sibilância. Uma resposta inflamatória intensa, com infiltrado eosinofílico, produz alterações radiológicas evidentes. Conhecido como *síndrome de Loeffler*, esse quadro autolimitado pode ocorrer na infecção por *qualquer helminto com ciclo pulmonar*, e tem como característica marcante a *eosinofilia*. Na ascariase, ocorre cerca de 10 a 14 dias após a infecção. Embora as infecções por nematódeos com ciclo pulmonar sejam associadas à sibilância em crianças (Leonardi-Bee et al., 2006), esse quadro não está necessariamente ligado à ocorrência concomitante ou posterior de asma de origem alérgica.

Trichuris e a tricuriase

Trichuris trichiura é um parasito humano eventualmente encontrado também em macacos e suínos. Chimpanzés naturalmente infectados, por exemplo, podem apresentar diarreia e disenteria. Além disso, *T. suis*, um parasito originalmente descrito em suínos, pode infectar o homem. *Trichuris trichiura* foi introduzido nas Américas antes da conquista europeia, mas provavelmente não pelos primeiros migrantes que chegaram ao continente atravessando o estreito de Bering (Araujo et al., 2008). A carga de morbidade e mortalidade atribuível à tricuriase, em 2010, foi pouco superior a 500.000 DALY (Jourdan et al., 2018).

Os vermes adultos medem entre 30 e 50 mm de comprimento; as fêmeas são, em média, cerca de 5 mm maiores do que os machos. Sua principal característica morfológica é o aspecto de chicote, proporcionado por uma porção cefálica afilada e uma porção caudal mais larga (Figura 13.9). Habitam o lúmen do cólon humano, preferencialmente do ceco; ocasionalmente também são encontrados no apêndice e no reto (Figura 13.10). A fêmea fertilizada elimina diariamente 1.000 a 5.000 ovos elipsoides, em forma de barril, medindo 50 a 54 µm por 22 a 23 µm, com proeminências polares típicas em forma de rolha (Figura 13.6). Os ovos recém-eliminados pelas fezes ainda não são infectantes. Se comparados aos ovos de *Ascaris*, os de *Trichuris* são muito menos resistentes a baixas

temperaturas do ambiente e à baixa umidade do solo; não resistem à exposição direta ao sol.

O *desenvolvimento embrionário*, que compreende uma única muda, ocorre no interior dos ovos depositados no solo. Em condições favoráveis, leva cerca de 3 semanas. Quando ingeridos, os ovos embrionados eclodem no intestino delgado, liberando larvas L₂ que se abrigam nas vilosidades intestinais, junto às criptas de Lieberkühn, onde sofrem uma muda em 3 a 10 dias. A última muda ocorre no ceco, onde são preferencialmente encontrados os adultos. Em infecções maciças, podem-se achar vermes ao longo do cólon e do reto. A extremidade cefálica dos vermes adultos penetra na mucosa intestinal, com auxílio de secreções que lisam o epitélio, garantindo sua fixação. Os primeiros ovos são detectados, nas fezes, 1 a 3 meses após a infecção. As fêmeas vivem 4 a 5 anos.

As infecções leves são assintomáticas, e a intensidade dos sintomas depende da quantidade de vermes adultos presentes. As infecções maciças podem produzir colite, caracterizada por dor abdominal crônica acompanhada de diarreia com fezes sanguinolentas, náuseas, vômitos e perda de peso (Bethony et al., 2006). Os sintomas decorrem essencialmente de inflamação da mucosa do cólon. Ocasionalmente, em casos de parasitismo intenso, que levam a uma disenteria franca, ocorre prolapso retal, situação em que se encontram vermes aderidos à mucosa retal exposta. Como *não há fase de migração larvária pelo pulmão*, não se observa síndrome de Loeffler na tricuriase. Por mecanismos desconhecidos, algumas crianças com disenteria crônica por *Trichuris* apresentam *baqueteamento de dedos* (Bundy; Cooper, 1989). Nesses pacientes, as extremidades dos dedos alargam-se, assumindo a forma de baquetas de tambor. As infecções crônicas em crianças, dependendo da carga parasitária, podem produzir anemia hipocrômica por perda de ferro e retardo de crescimento, bem como alterações cognitivas (Stephenson et al., 2000). Estima-se perda diária de 5 µl de sangue por verme adulto albergado. Nas fezes disentéricas, são achados inúmeros eosinófilos, mas raramente a eosinofilia no sangue periférico é acentuada.

Ancilostomídeos e a ancilostomíase

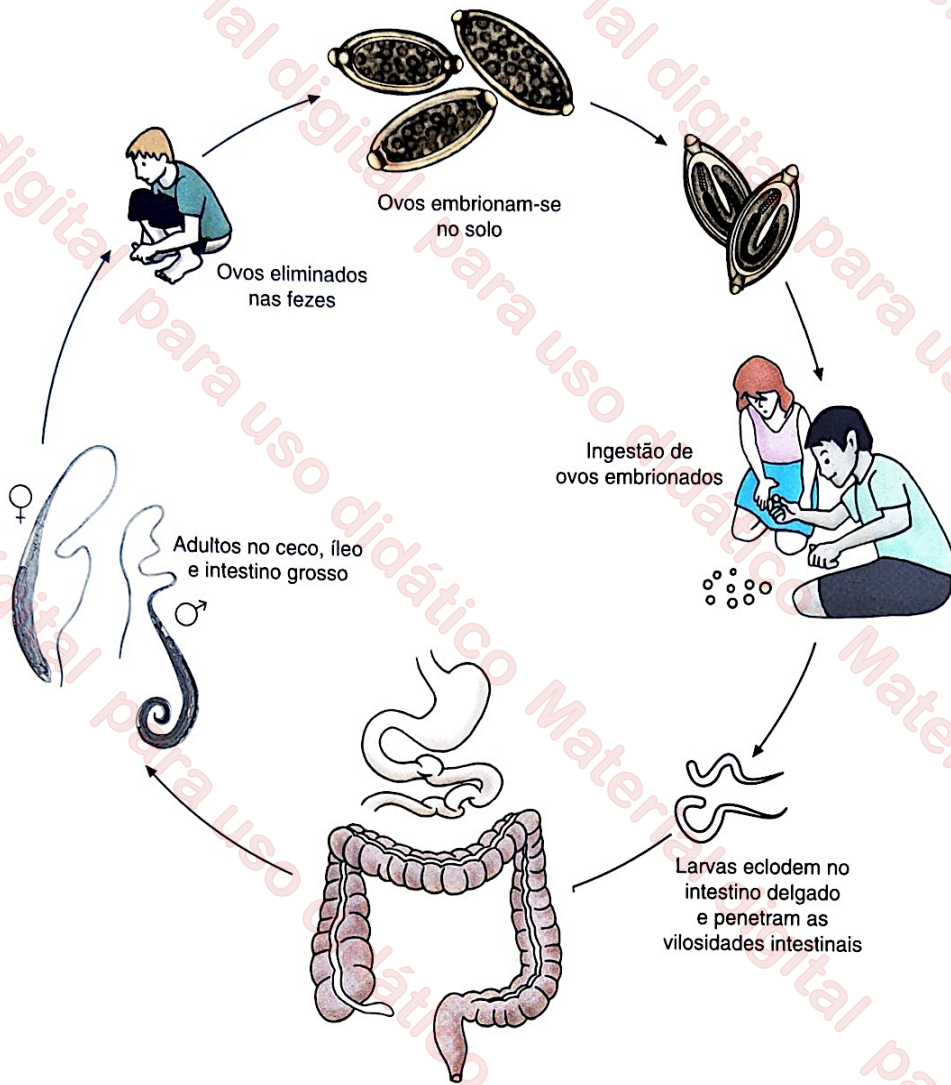
Os principais ancilostomídeos que infectam o tubo digestório humano são *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, que se desenvolvem no trato digestório humano, produzindo a ancilostomíase. *Ancylostoma duodenale* e *N. americanus* atualmente coexistem em áreas tropicais e subtropicais, mas *A. duodenale* pode sobreviver em áreas de clima seco e frio, como o norte da China, o noroeste da Índia, o norte da África, o sul da Europa e o Mediterrâneo Oriental. A carga de morbidade e mortalidade atribuível à ancilostomíase, em 2010, foi de cerca de 4 milhões de DALY, a maior entre todos os nematódeos intestinais humanos (Jourdan et al., 2018). *Ancylostoma duodenale* chegou às Américas antes da conquista europeia, tendo sido encontrado em escavações de numerosos sítios arqueológicos pré-colombianos na América, no Norte e do Sul; sua rota de introdução é desconhecida (Araujo et al., 2008). *Necator americanus* foi provavelmente introduzido no continente americano, vindo da África, com o tráfico negreiro, a partir do século XVI. *Ancylostoma braziliense*, *A. caninum*, *A. tubaeforme* e *Uncinaria stenocephala* são ancilostomídeos de cães que eventualmente causam uma doença humana conhecida como



FIGURA 13.9 Ovos e vermes adultos de *Trichuris trichiura*. Em A e B são ilustrados vermes adultos; fêmea (A) e macho (B). Em C são representados três ovos recém-eliminados, e em D, um ovo embrionado. Adaptadas de Neva; Brown, 1994. Em E e F encontram-se imagens de ovos recém-eliminados. Observe a diferença de tamanho dos dois ovos mostrados em F; o menor deles é de *T. trichiura*, e o maior, de *Trichuris vulpis*, parasito do cão e de alguns canídeos silvestres. Alterações de tamanho de ovos de *T. trichiura* também são ocasionalmente observadas após o tratamento. Fotografias de Cláudio Santos Ferreira.

larva migrans cutânea. Suas larvas filarioides são capazes de penetrar na pele, mas não completam seu ciclo no organismo humano. *Ancylostoma ceylanicum*, um parasito de cães e gatos, produz infecções intestinais humanas na Ásia, na Oceania e no norte da América do Sul (Traub, 2013), mas é raramente encontrado no Brasil. Em diversos países asiáticos, como Tailândia, Laos e Camboja, *A. ceylanicum* é responsável por mais de 10% dos casos de ancilostomíase humana.

Os vermes adultos de *A. duodenale* e *N. americanus* habitam o intestino delgado humano; *A. duodenale* é geralmente maior que *N. americanus* (Figura 13.11A e B e Tabela 13.1). As principais diferenças morfológicas entre adultos de *A. duodenale* e *N. americanus* encontram-se na cápsula bucal e na bolsa copuladora, situada na extremidade distal dos machos. Na cápsula bucal de *A. duodenale* encontram-se dois pares de dentes (Figura 13.11C e 13.12A), enquanto na cápsula bucal

FIGURA 13.10 Ciclo vital de *Trichuris trichiura*.

de *N. americanus* as estruturas correspondentes são duas lâminas de bordas cortantes (Figuras 13.11D e 13.12B). A bolsa copuladora de *A. duodenale* (Figura 13.12C) é mais alargada que a de *N. americanus*. Outras diferenças entre essas espécies estão relacionadas na Tabela 13.1.

O ciclo vital dos ancilostomídeos está representado na Figura 13.13. A morfologia dos ovos eliminados nas fezes (Figura 13.14) não torna possível distinguir entre *A. duodenale* e *N. americanus*, apesar de haver uma pequena diferença de tamanho entre essas espécies (Tabela 13.1). Ao serem eliminados, os ovos fertilizados estão geralmente em seus estágios iniciais de clivagem; têm casca fina e hialina e formato ovoide. Os ovos maturam em 1 a 10 dias, quando encontram condições favoráveis no solo (temperatura entre 23°C e 33°C, umidade elevada e oxigenação), produzindo larvas rabditóides (L₁) em seu interior. Em 12 a 24 horas, a eclosão dos ovos libera larvas L₁ de cerca de 275 µm de comprimento e 17 µm de diâmetro. No solo, as larvas alimentam-se de bactérias e material orgânico em decomposição. Sofrem mais duas mudas para transformar-se em larvas filarióides (L₃) infectantes, cerca de 1 semana depois. A cutícula ou bainha que revestia a larva L₂ pode ser eliminada ou retida por algum tempo, formando uma camada

protetora em volta do verme jovem. As larvas filarióides, com cerca de 600 µm de comprimento, permanecem no solo por até 6 semanas, em ambientes com umidade elevada e temperatura entre 25°C e 30°C, sem incidência direta de luz solar. Em condições controladas, no laboratório, as larvas filarióides podem sobreviver por até 1 ano. Em geral, movem-se ativamente, como uma serpente, mas não se alimentam. Entretanto, as larvas L₃ de *A. duodenale* podem permanecer no solo em estágio latente, fenômeno conhecido como *hipobiose*, quando submetidas a condições ambientais desfavoráveis, como baixa temperatura ou baixa umidade. A infecção humana se dá pela penetração de larvas filarióides na pele, geralmente dos pés e das mãos, que entram em contato direto com o solo contaminado com fezes humanas. O processo de penetração na pele leva cerca de 30 minutos e pode produzir prurido intenso. As larvas atingem as vênulas ou capilares ou ainda vasos linfáticos, iniciando um percurso pelo pulmão (*ciclo pulmonar*) semelhante ao de *Ascaris*. A migração larvária leva cerca de 1 semana, período em que ocorre a terceira muda. As larvas de quarto estágio (L₄) chegam ao intestino delgado e fixam sua cápsula bucal na mucosa, iniciando a *hematofagia*, que caracteriza esse grupo de nematódeos. A quarta muda ocorre

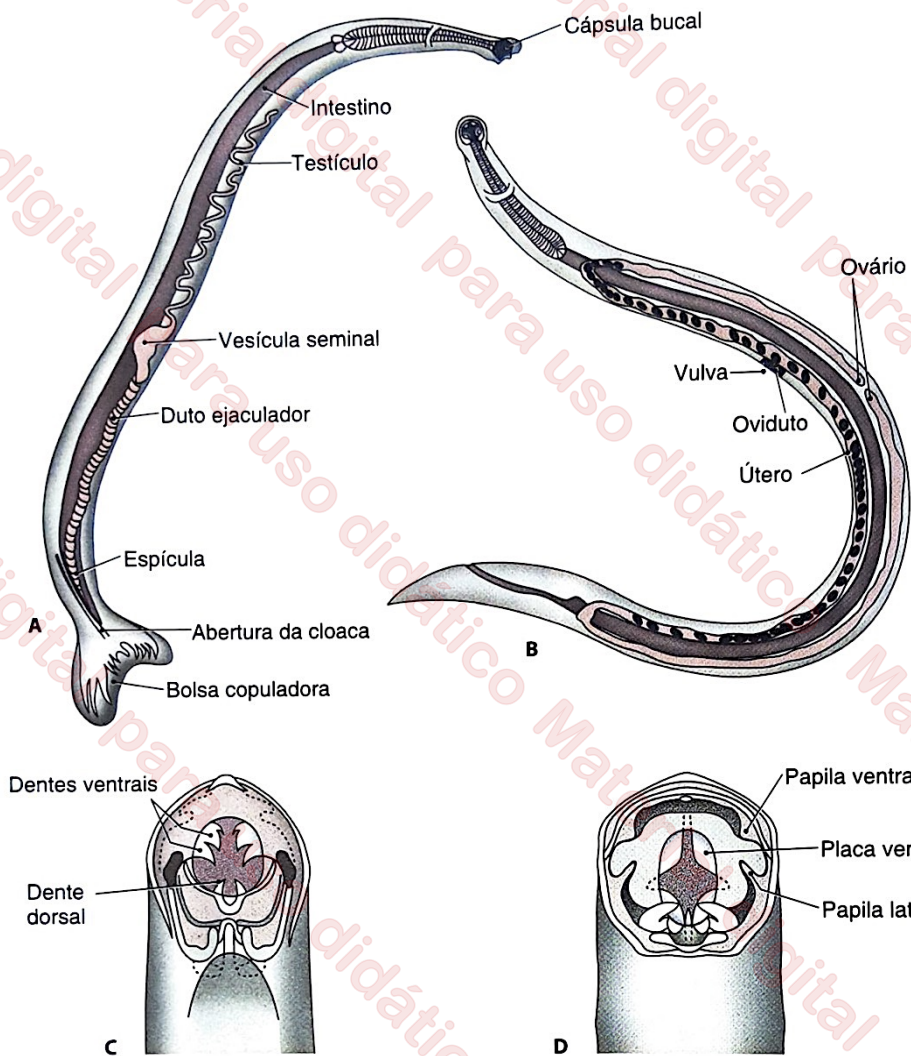


FIGURA 13.11 Morfologia de exemplares adultos de ancilostomídeos: macho (A) e fêmea (B). As diferenças encontradas na cápsula bucal de *Ancylostoma duodenale* (C) e *Necator americanus* (D) são também representadas.

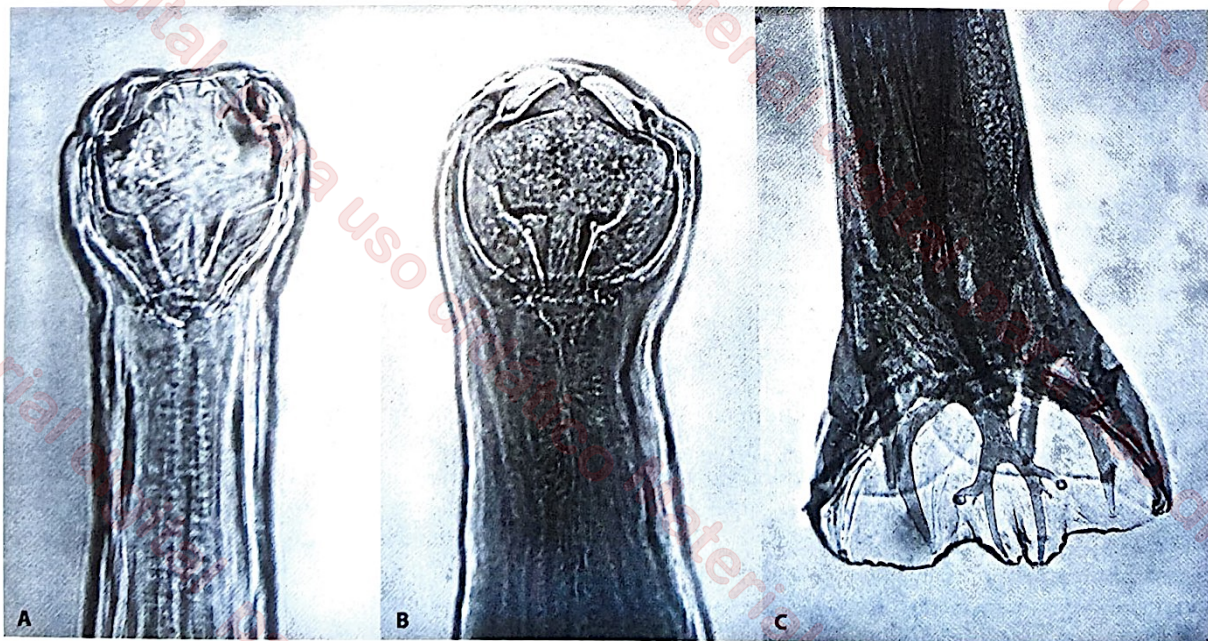


FIGURA 13.12 Cápsula bucal de *Ancylostoma duodenale* (A) e de *Necator americanus* (B) e bolsa copulatória do verme adulto macho de *A. duodenale* (C). Fotografias de Cláudio Santos Ferreira.

TABELA 13.1 Características das principais espécies de ancilostomídeos que infectam o homem.

Características	<i>Necator americanus</i>	<i>Ancylostoma duodenale</i>
Tamanho do adulto		
- Fêmea	9 a 11 mm	10 a 13 mm
- Macho	5 a 9 mm	9 a 11 mm
Estruturas da cápsula bucal	Duas placas cortantes	Dois pares de dentes grandes
Morfologia da bolsa copuladora do macho	Mais longa que larga	Mais larga que longa
Número de ovos eliminados por dia	5.000 a 10.000	10.000 a 20.000
Tamanho do ovo	64 a 76 mm por 36 a 40 mm	56 a 60 mm por 36 a 40 mm
Perda sanguínea diária por verme	0,03 ml	0,15 a 0,26 ml
Longevidade dos vermes adultos	3 a 5 anos	1 a 2 anos
Passagem transplacentária de larvas	Não comprovada	Sim
Infecção por via oral comprovada	Não	Sim
Capacidade de hipobiose* das larvas	Não	Sim

*Permanência das larvas infectantes em estado dormente, no solo, até que um hospedeiro adequado seja encontrado.

no fim da segunda semana de infecção, no intestino delgado, originando os vermes adultos. Detectam-se ovos de ancilostomídeos nas fezes 4 a 8 semanas após a infecção.

Acredita-se que *A. duodenale* também possa ser transmitido, ainda que mais raramente, por via oral, mediante a ingestão de larvas em água ou alimentos contaminados, incluindo o leite materno ou o colostro, ou pela *passagem transplacentária* de larvas infectantes, resultando em infecções congênitas, ainda que as evidências a favor dessas vias alternativas de transmissão permaneçam escassas. A passagem transplacentária de larvas L_3 é um mecanismo de infecção bem caracterizado em ascarídeos e ancilostomídeos de cães, como *Toxocara canis* e *Ancylostoma caninum*, eventualmente sugerida para explicar casos de infecção por nematódeos intestinais humanos em recém-nascidos (Boes; Helwig, 2000). Nos casos de infecção por via oral, podem ocorrer náuseas, vômito, irritação faríngea, tosse e dispnéia (Jourdan et al., 2018). Quando ingeridas, as larvas filarioides de *A. duodenale* originam vermes adultos sem passar pela etapa de migração pulmonar. Nesse caso, o período pré-patente (tempo decorrido entre a ingestão das larvas e o encontro de ovos nas fezes) é muito variável, podendo chegar a 40 semanas.

Os vermes adultos ficam aderidos à mucosa do intestino delgado, com auxílio dos *dentes* ou *lâminas* presentes na cápsula bucal. Alimentam-se de sangue. As manifestações clínicas da ancilostomíase devem-se essencialmente à *anemia ferropriva* – que, por sua vez, depende da magnitude da perda sanguínea, diretamente proporcional à quantidade de vermes adultos albergados (Figura 13.15). Considera-se, em geral, que 40 a

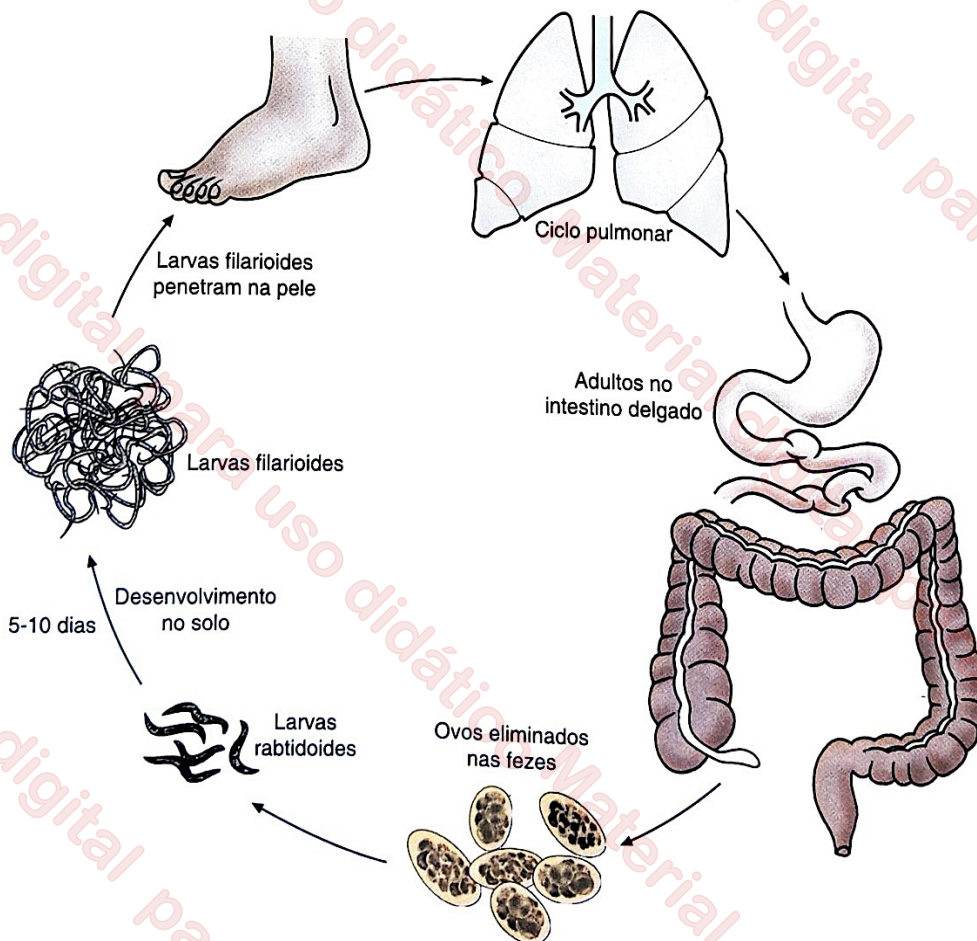


FIGURA 13.13 Ciclo vital dos ancilostomídeos.

160 vermes adultos no intestino sejam suficientes para causar anemia, embora a quantidade exata dependa também da espécie de ancilostomídeo (*A. duodenale* produz maior perda sanguínea, por verme adulto, do que *N. americanus*) e das reservas de ferro originais do hospedeiro. Entre as populações mais vulneráveis à anemia por ancilostomídeos, estão os pré-escolares e escolares e as gestantes; a infecção durante a gestação produz efeitos adversos na mãe e na criança (Bethony et al., 2006). As crianças intensamente infectadas podem também apresentar retardo de crescimento, decorrente de diarreia crônica com redução da absorção de nutrientes, bem como certo prejuízo do desenvolvimento cognitivo (Stephenson et al., 2000). Adultos têm grande perda de sua capacidade de trabalho. Nas fezes de pacientes infectados, encontram-se frequentemente estrias de sangue ou sangue digerido. Em decorrência da perda proteica

crônica, algumas infecções maciças produzem hipoalbuminemia e edema generalizado (anasarca). A migração pulmonar maciça pode resultar em *síndrome de Loeffler*, com as mesmas características clínicas e laboratoriais observadas na ascariase.

Strongyloides e a strongiloidíase

A importância clínica das infecções humanas por *Strongyloides stercoralis* foi relativamente negligenciada até 4 décadas atrás, quando se caracterizaram síndromes de *hiperinfecção* em hospedeiros imunocomprometidos (Keiser; Nutman, 2004). *Strongyloides stercoralis* é o único nematódeo intestinal cujos ovos eclodem no próprio trato digestório humano, tornando possível ao parasito *multiplicar-se no interior do hospedeiro*

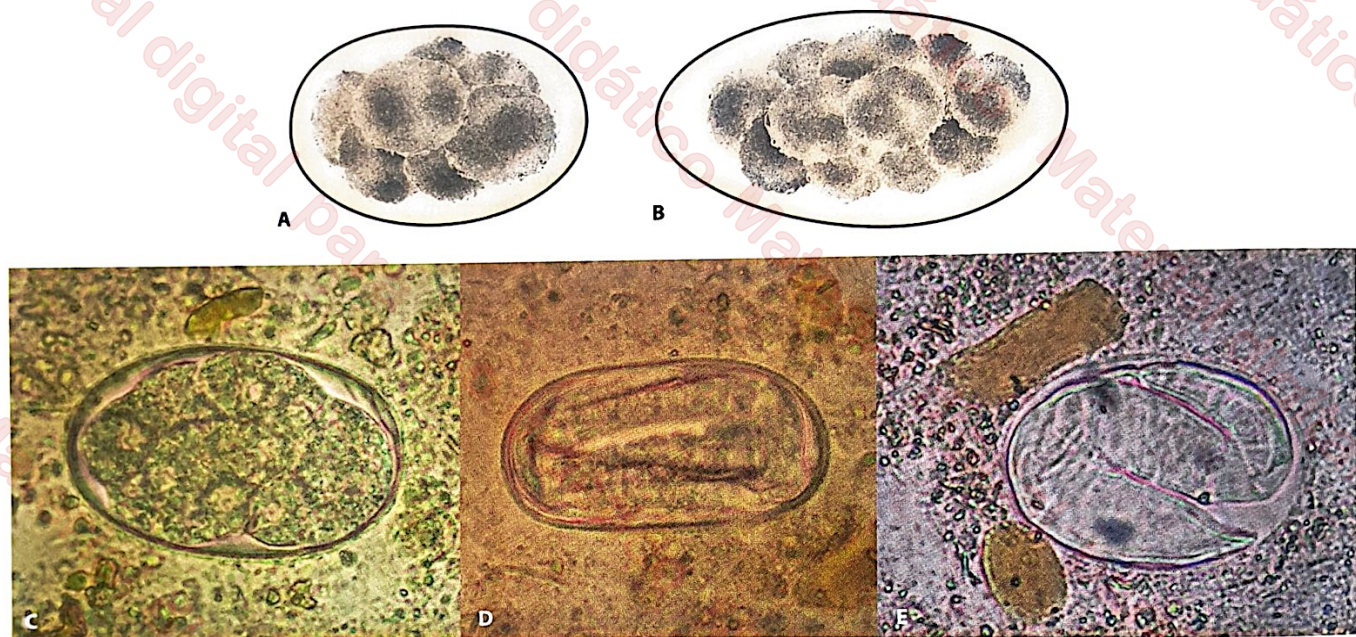


FIGURA 13.14 Ovos de ancilostomídeos. Esquema de ovo em início de segmentação (A) e com numerosos blastômeros (B). Ovo em processo avançado de segmentação (C) e ovos embrionados (D e E). Fotografias de Cláudio Santos Ferreira.

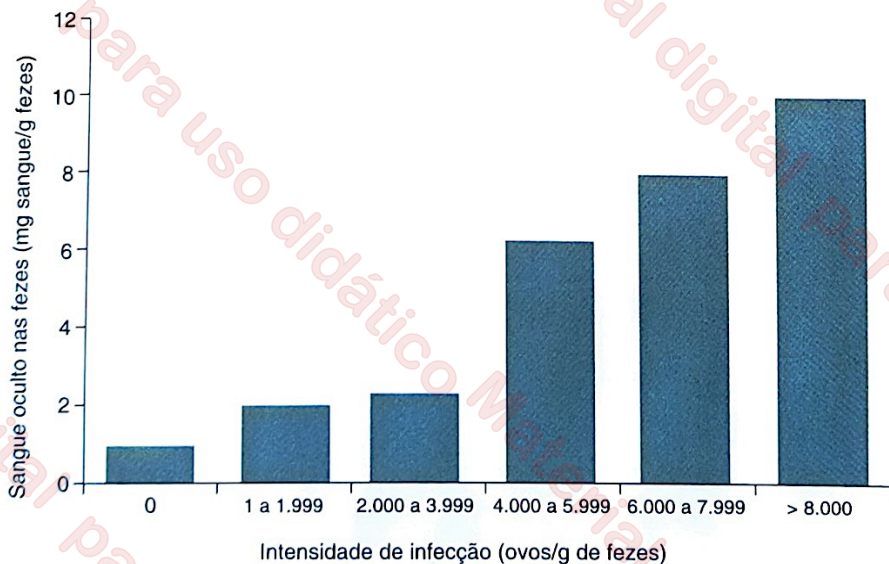


FIGURA 13.15 Relação entre intensidade de infecção por ancilostomídeos e perda sanguínea nas fezes. Adaptada de Stoltzfus et al., 1996.

pela autoinfecção. Essa multiplicação pode ser extremamente eficaz, e eventualmente fatal, em indivíduos com *comprometimento imunitário grave*, como os receptores de transplantes e os pacientes com doenças crônicas debilitantes e infecção com o retrovírus HTLV-I (do inglês, *human T-lymphotropic virus type 1*). *Strongyloides stercoralis* infecta seres humanos, primatas não humanos e cães, principalmente em regiões tropicais e subtropicais, mas também há alguns focos em regiões temperadas, em países como Japão, Itália, Austrália e EUA. Estimam-se em 100 milhões o número de indivíduos parasitados em todo o mundo (Jourdan et al., 2018). No Brasil, entre 10 e 20% dos indivíduos imunossuprimidos têm evidência laboratorial de infecção por *S. stercoralis* (Paula; Costa-Cruz, 2011). Outra espécie de *Strongyloides*, *S. fuelleborni fuelleborni*, infecta primatas não humanos africanos e, ocasionalmente, o homem. *Strongyloides fuelleborni kelleyi*, espécie restrita à Oceania, também pode causar infecções humanas esporádicas (Nutman, 2017).

No trato digestório humano encontram-se apenas exemplares adultos de *S. stercoralis* do *sexo feminino*, com 2 mm de comprimento. Esses vermes *penetram no epitélio do intestino delgado*, principalmente no duodeno e jejuno, e alojam-se na *lâmina própria*, camada de tecido conjuntivo frouxo subjacente ao epitélio. Nesse local, fecundam-se por *partenogênese* e eliminam cerca de 50 ovos por dia. A partenogênese é

um modo de reprodução mitótico, sem segregação de alelos. Consequentemente, a progênie de uma reprodução partenogênica é geneticamente idêntica à mãe. Em situações excepcionais, com grande aumento do trânsito intestinal, podem-se encontrar ovos, morfologicamente semelhantes aos dos ancilostomídeos, em meio às fezes. Como regra geral, no entanto, os ovos de *Strongyloides* eclodem ainda na mucosa intestinal, liberando *larvas rabditóides* que medem 225 μm de comprimento e que podem ser eliminadas nas fezes. Nesse caso, as larvas sofrem duas mudas no meio externo e dão origem, em 2 a 3 dias, a *larvas filarióides* com cerca de 700 μm de comprimento. As condições ambientais favoráveis ao desenvolvimento de larvas L_1 até L_3 no solo são semelhantes àquelas descritas para os ancilostomídeos: temperatura entre 25°C e 30°C, umidade elevada e ausência de luz solar direta. Novas infecções são contraídas por penetração, na pele, dessas larvas filarióides infectantes, de modo análogo ao descrito para os ancilostomídeos. A administração experimental de larvas filarióides por via oral pode resultar em infecção humana, sugerindo que essa via alternativa de aquisição do helminto possa ter alguma importância epidemiológica. O desenvolvimento descrito anteriormente, em que as larvas de *Strongyloides* eliminadas nas fezes dão origem a larvas infectantes sem alcançar a maturidade no meio externo, é conhecido como *ciclo direto* ou *homogônico* (Figura 13.16).

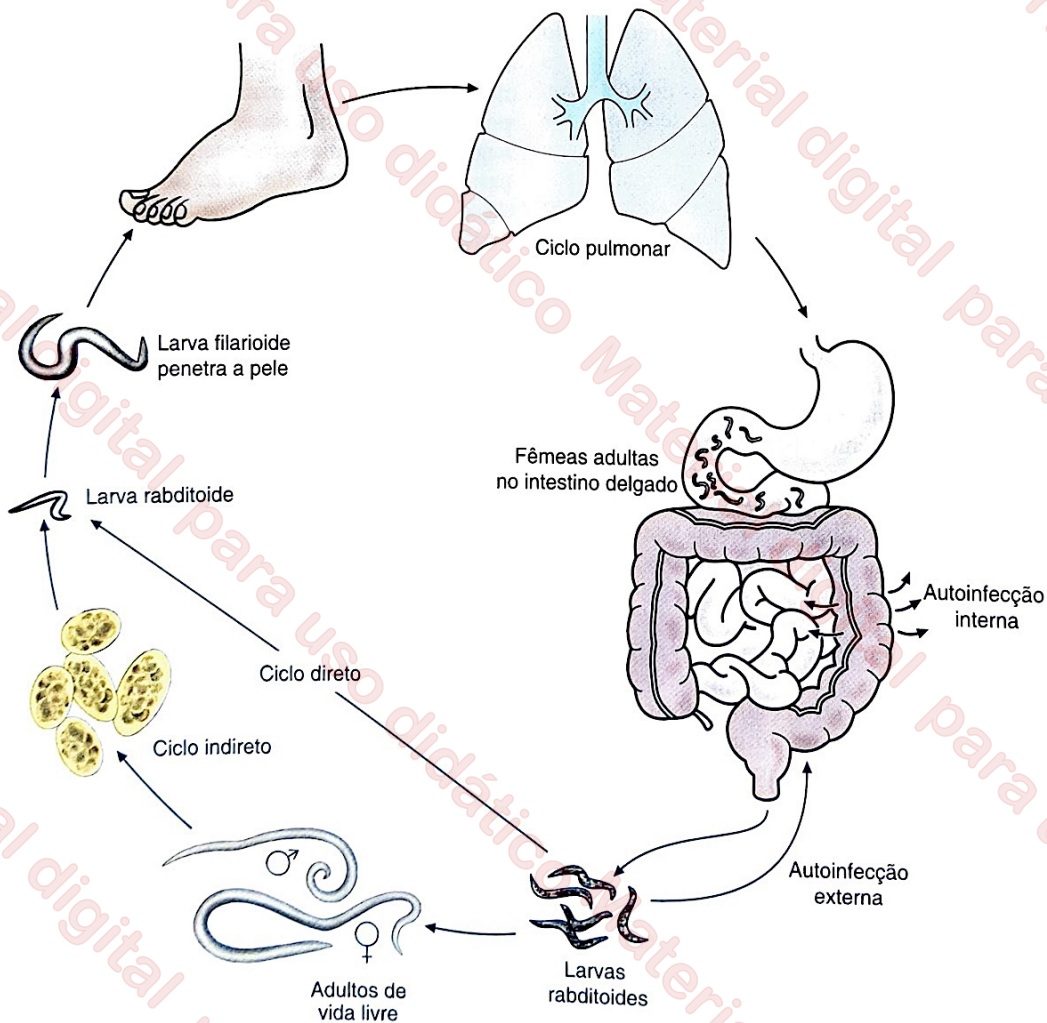


FIGURA 13.16 Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis*. Observe a existência de um ciclo direto e de um ciclo indireto no solo, em que se desenvolvem adultos de vida livre. Autoinfecções interna e externa também estão representadas.

O chamado *ciclo indireto* ou *heterogônico* requer algumas etapas adicionais durante o desenvolvimento do verme no meio externo. As larvas rabditóides eliminadas nas fezes sofrem as quatro mudas no solo e, em cerca de 24 horas, originam *adultos de vida livre*, com *dimorfismo sexual* e morfologia bastante distinta daquela da fêmea partenogenética presente no hospedeiro. Os vermes machos, que medem 0,7 mm de comprimento, são X0, em consequência da perda de um de seus cromossomos sexuais durante os estágios iniciais de desenvolvimento. Quando fertilizada por um verme macho, a fêmea de vida livre (XX), também conhecida como *estercoral*, com 1 a 1,5 mm de comprimento (cerca da metade do tamanho da fêmea parasita), produz milhares de ovos de $70 \times 40 \mu\text{m}$. Os ovos eclodem no solo e liberam novas larvas rabditóides, todas XX, com um cromossomo X de origem paterna e um de origem materna. Estas desenvolvem-se até larvas filarióides infectantes, que penetram na pele do hospedeiro (Figura 13.15).

Não se sabe como *S. stercoralis* opta pelo ciclo de vida livre, mas um dos fatores envolvidos é o sexo das larvas L_1 que chegam ao solo. Em *S. ratti*, um parasito de roedores, as larvas rabditóides do sexo masculino dão origem exclusivamente a adultos de vida livre, enquanto as larvas do sexo feminino podem desenvolver-se em fêmeas de vida livre ou em fêmeas parasitas (Harvey; Viney, 2001). Sugere-se que as *condições ambientais favoráveis* estimulem o desenvolvimento do ciclo indireto. Em infecções experimentais com *S. ratti*, a *resposta imune do hospedeiro* parece também influenciar a estratégia reprodutiva do parasito. Larvas fêmeas provenientes de hospedeiros imunes dão origem preferencialmente a fêmeas adultas de vida livre. Além disso, a proporção de larvas do sexo masculino tende a aumentar nessas circunstâncias. Desse modo, a imunidade adquirida pelo hospedeiro induz o surgimento de maior proporção de machos e fêmeas de vida livre, favorecendo o ciclo indireto (Viney, 2006). Finalmente, há evidência recente da influência de um *hormônio esteroide*, o ácido $\Delta 7$ -dafacrônico ($\Delta 7$ -DA), no desenvolvimento de *S. papillosus*, uma espécie de *Strongyloides* que infecta bovinos e ovinos. Esse hormônio liga-se a receptores nucleares de tipo DAF-12 do helminto, que controla a expressão de microRNAs envolvidos na regulação da expressão gênica, impedindo a formação *in vitro* de larvas L_3 infectantes e, portanto, de fêmeas parasitárias. Como resultado, $\Delta 7$ -DA induz a produção exclusiva de *vermes de vida livre* (Ogawa et al., 2009). Para o parasito, o ciclo indireto torna possível que se desenvolvam milhares de novas formas infectantes a partir de algumas larvas que chegam ao solo, o que aumenta as chances de transmissão. Além disso, proporciona ao parasito uma oportunidade de *reprodução meiótica*, com segregação de alelos de origem materna e paterna.

Alternativamente, as larvas rabditóides podem transformar-se em *larvas filarióides infectantes* ainda no trato digestório humano e penetrar na mucosa do intestino grosso ou na pele na região perianal, sem cair no meio externo. Esse é o modo pelo qual ocorre a *autoinfecção interna* (Figura 13.16), que resulta na multiplicação do número de vermes no hospedeiro e na perpetuação da infecção por vários anos ou décadas sem necessidade de reexposição ao parasito. Há casos relatados na literatura de veteranos da Segunda Guerra Mundial que mantiveram infecções assintomáticas por *S. stercoralis* por até 50 anos, sem retornarem a áreas endêmicas para esse parasito. Outra modalidade de autoinfecção, a *externa*, resulta na reinfecção do hospedeiro por larvas filarióides infectantes, presentes no solo, provenientes de parasitos que o próprio hospedeiro alberga cronicamente.

Independentemente do tipo de ciclo que as origina, as larvas filarióides que atravessam a pele ou a mucosa do cólon caem em vasos linfáticos e sanguíneos e realizam uma *migração pulmonar* análoga à descrita para *Ascaris* e ancilostomídeos. Durante a migração, algumas larvas podem, pela circulação pulmonar, alcançar a *circulação arterial* e disseminar-se para vários órgãos, fenômeno que não é raro nos casos de *hiperinfecção* em pacientes com comprometimento imunitário. As fêmeas partenogenéticas, alojadas na submucosa das vilosidades intestinais (Figura 13.17), eliminam ovos 25 a 30 dias após o início da infecção.

Em *hospedeiros imunocompetentes*, mais de 60% das infecções são *assintomáticas*. Na infecção aguda, a penetração das larvas na pele pode produzir uma resposta inflamatória local no sítio de entrada, com duração de algumas semanas. Suas manifestações dermatológicas são uma lesão linear, eritematosa e pruriginosa, conhecida como *larva currens*. A migração pulmonar das larvas pode produzir *síndrome de Loeffler*, com tosse, broncospasmo e irritação traqueal. Alguns pacientes com infecção crônica relatam dor epigástrica acompanhada de náuseas e vômitos ocasionais, que podem ocorrer alternadamente com diarreia ou constipação intestinal. As infecções de maior intensidade produzem eventualmente disenteria crônica, com má absorção e perda de peso.

A *hiperinfecção* corresponde a um *processo acelerado de autoinfecção interna*. A distinção entre autoinfecção e hiperinfecção é de natureza *quantitativa*, mas a fronteira entre elas não é bem delimitada. A hiperinfecção acomete o trato respiratório e gastrointestinal e manifesta-se geralmente com febre alta, pneumonia e, muitas vezes, bacteriemias por bactérias gram-negativas. O termo *estrongiloidíase disseminada* é utilizado para descrever o *encontro de larvas fora do pulmão ou do trato digestório*. Embora não necessariamente implique maior gravidade da infecção, a estrongiloidíase disseminada é geralmente observada em pacientes com hiperinfecção (Keiser; Nutman, 2004). Esse quadro ocorre quase sempre, embora não exclusivamente, em indivíduos com *comprometimento do sistema imune*, como aquele causado por coinfeções, neoplasias hematológicas, hipogamaglobulinemia ou uso de medicamentos imunossupressores. A apresentação clínica é, em grande parte,

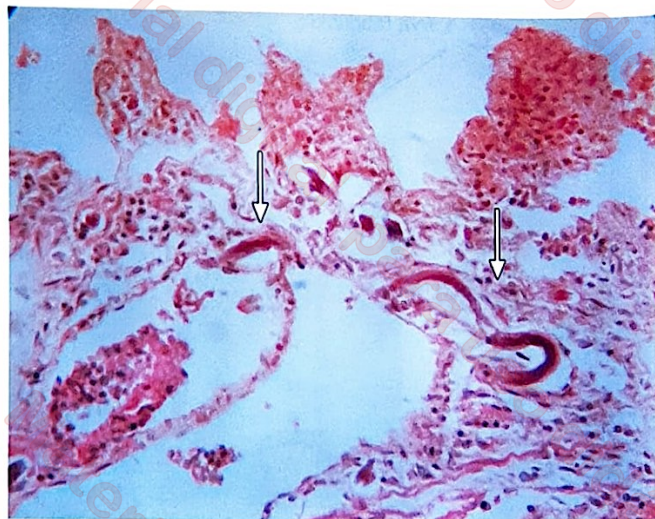


FIGURA 13.17 Corte histológico de intestino delgado mostrando exemplares adultos de *Strongyloides stercoralis* alojados na submucosa (setas). Coloração pela hematoxilina-eosina. Fotografia original de Marcelo Urbano Ferreira.

determinada pela doença de base que resultou em imunodepressão ou que exigiu tratamento com imunossuppressores, bem como pelos demais órgãos e sistemas envolvidos, nos casos de disseminação. De todos os medicamentos imunossuppressores, os corticosteroides e a vincristina são os mais frequentemente associados à hiperinfecção. Os corticosteroides endógenos e exógenos suprimem a resposta protetora de tipo T_H2 . Além disso, parecem induzir a produção de substâncias semelhantes às *ecdisonas* do parasito, hormônios que desencadeiam as suas mudas ou ecdises, levando à formação de maior número de larvas L_3 infectantes no hospedeiro e aumentando as chances de autoinfecção interna (Vadlamudi et al., 2006). A ciclosporina, por outro lado, é um imunossupressor que não predispõe a esse quadro. Entre as infecções de natureza imunossupressora associadas à hiperinfecção, destaca-se aquela pelo retrovírus humano HTLV-I (Gotuzzo et al., 1999; Chieffi et al., 2000). O vírus parece aumentar o risco de infecção crônica pelo helminto e reduzir a resposta ao tratamento convencional da infecção, possivelmente por polarizar a resposta imune do hospedeiro para um padrão T_H1 , não protetor. *Strongyloides* pode afetar a história natural da infecção pelo HTLV-1, promovendo a replicação viral e antecipando o desenvolvimento de leucemia aguda de linfócitos T. Surpreendentemente, a infecção pelo HIV não é um fator de risco evidente para a hiperinfecção por *Strongyloides*, talvez por induzir resposta imune de tipo predominantemente T_H2 (Keiser; Nutman, 2004).

O início do quadro clínico da hiperinfecção por *Strongyloides* pode ser agudo ou insidioso; sintomas inespecíficos, como fraqueza, fadiga e dores disseminadas pelo corpo, são comuns. O quadro digestivo compreende dor abdominal (em geral, cólicas), diarreia ou constipação intestinal, náuseas, vômito, anorexia e perda de peso, com eventual hemorragia gastrointestinal. Pode haver peritonite. Os principais sinais e sintomas respiratórios são sibilância, tosse, hemoptise e dispnéia. Como consequência de sua disseminação pela circulação sistêmica, podem encontrar-se larvas em amostras de escarro e outros fluidos corporais. No sistema nervoso central, as larvas produzem meningite com características líquóricas de meningite asséptica. No sangue periférico, pode-se ou não encontrar eosinofilia; os pacientes com eosinofilia pronunciada têm, em geral, melhor prognóstico. Em infecções maciças, observa-se hipoalbuminemia em decorrência de perdas proteicas pelo intestino. Na pele, podem-se encontrar urticária, púrpura, petéquias e vasculites ricas em larvas. Se não diagnosticados e tratados adequadamente, os quadros de hiperinfecção são quase sempre fatais.

Enterobius e a enterobíase

Enterobius vermicularis foi descrito pela primeira vez por Lineu, em 1758, então denominado *Oxyurus vermicularis*. Foi introduzido nas Américas antes da conquista europeia. O hábitat de exemplares adultos de *E. vermicularis* é o ceco, bem como os segmentos adjacentes do intestino delgado e grosso, incluindo o apêndice ileocecal. Os seres humanos são seus únicos hospedeiros conhecidos. A fêmea adulta mede 8 a 13 mm de comprimento e 0,3 a 0,5 mm de diâmetro (Figura 13.18C); aparentemente, permanece no lúmen intestinal, junto ao revestimento mucoso que recobre o epitélio. Quando grávida, migra para a região perianal ou perineal dos hospedeiros, durante a noite, onde ocasionalmente pode ser encontrada; em meninas e mulheres, pode penetrar na vagina. Na região

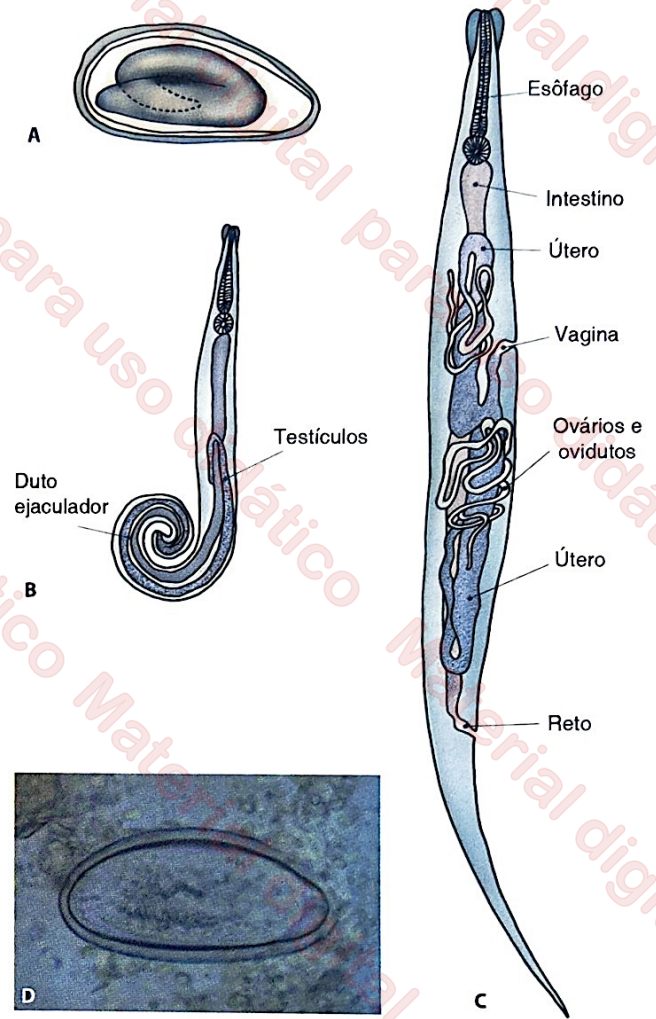


FIGURA 13.18 Ovos e exemplares adultos de *Enterobius vermicularis*. Na representação esquemática de ovo (A), macho adulto (B) e fêmea adulta (C). Adaptadas de Rey, 2001. Ovo de *Enterobius vermicularis* eliminado nas fezes (D). Fotografia de Cláudio Santos Ferreira.

perineal, são expelidos os 5.000 a 17.000 (média de 11.000) ovos existentes em seu útero; alguns destes misturam-se às fezes, enquanto os demais ficam retidos na pele da região perianal. A fêmea morre após a oviposição. Os machos são bem menores que as fêmeas (2 a 5 mm de comprimento e 0,1 a 0,2 mm de diâmetro), e raramente são vistos (Figura 13.18B).

Os ovos recém-eliminados tornam-se infectantes em 6 horas. Medem cerca de 50 a 60 μm por 20 a 30 μm ; um lado de sua casca é achatado assimetricamente (Figura 13.18A). A casca é relativamente espessa e incolor. Em condições ideais, os ovos permanecem viáveis no meio externo por até 13 dias. Quando ingeridos, os ovos liberam uma larva L_1 no duodeno, de 150 a 154 μm de comprimento. A larva rabditoide sofre duas mudas, provavelmente nas criptas da mucosa, antes de chegar ao jejuno e ao íleo superior. A cópula entre os vermes adultos ocorre no ceco. Todo o ciclo ocorre no lúmen intestinal, *sem migração visceral*. Cerca de 5 semanas depois da ingestão dos ovos (período que pode variar de 2 semanas a 2 meses) ocorre a primeira migração de fêmeas adultas para a região perianal, geralmente durante a noite, e a oviposição (Figura 13.19). As fêmeas vivem 1 a 3 meses, e os machos, cerca de 7 semanas.

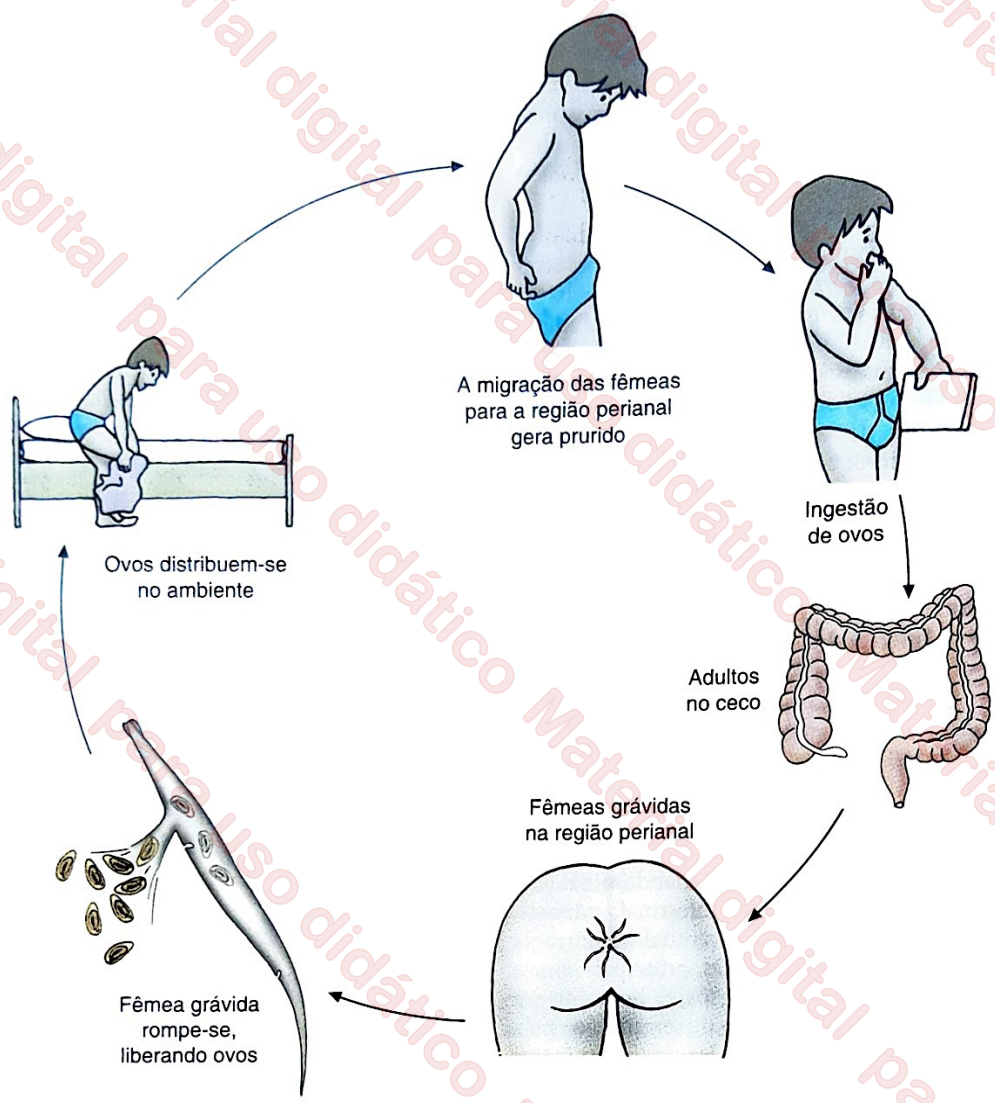


FIGURA 13.19 Ciclo vital de *Enterobius vermicularis*.

Enterobius vermicularis é um verme cosmopolita, particularmente comum em países de clima frio, cuja transmissão ocorre frequentemente no interior de unidades familiares e de instituições como creches, asilos etc. É o helminto intestinal mais comum em países desenvolvidos. As crianças são mais frequentemente infectadas do que os adultos; a carga parasitária pode chegar à média de 5.000 a 10.000 vermes por paciente. A maior parte das infecções é assintomática e autolimitada; os sintomas mais comuns são prurido e irritação da região perianal, perineal e eventualmente do vestibulo vaginal, decorrentes da migração das fêmeas grávidas. Os sintomas são mais intensos à noite, momento em que geralmente ocorre a migração. O prurido induz o ato de coçar, que aumenta o risco de autoinfecção externa pela contaminação dos dedos, especialmente do leito subungueal. Excepcionalmente, é possível encontrar vermes adultos na cavidade uterina, nas trompas, na cavidade peritoneal e na bexiga urinária. Não é raro o encontro de *E. vermicularis* no apêndice ileocecal (Figura 13.20), mas provavelmente não há uma relação causal com a apendicite aguda (Cook, 1995). Como a transmissão intrafamiliar é extremamente comum, recomenda-se tratar todos os membros da família sempre que algum de seus membros (em geral, uma criança) recebe o diagnóstico de enterobíase.

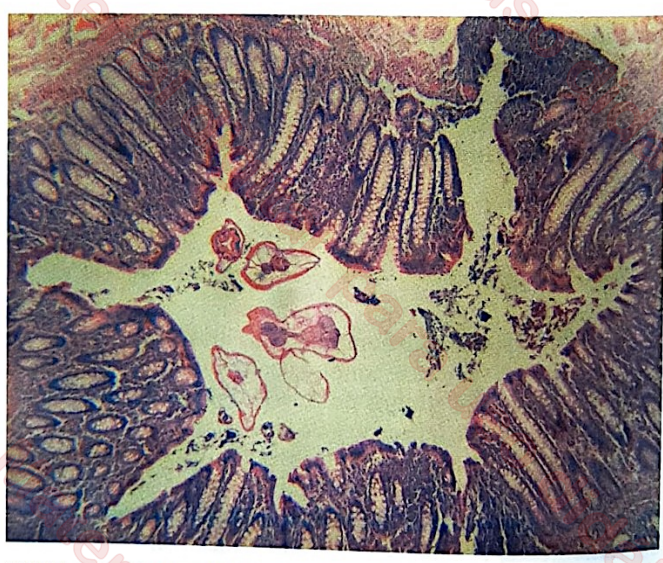


FIGURA 13.20 Corte histológico de apêndice ileocecal mostrando exemplares adultos de *Enterobius vermicularis* alojados em sua luz e seccionados transversalmente. Coloração pela hematoxilina-eosina. Fotografia de Marcelo Urbano Ferreira.

Diagnóstico laboratorial

As diversas técnicas disponíveis para a detecção de ovos de helmintos em amostras de fezes, com diferenças relevantes em termos de praticidade e sensibilidade, são descritas no Capítulo 20, *Diagnóstico Parasitológico*. A escolha de um método diagnóstico depende do contexto epidemiológico e dos objetivos de seu uso. Em áreas de alta endemicidade de geo-helmintos, por exemplo, técnicas simples e de baixo custo, ainda que de baixa sensibilidade, podem ser adequadas para identificar os portadores de grandes cargas parasitárias e orientar intervenções em larga escala. Por outro lado, na rotina laboratorial de centros de referência, o uso de métodos de maior sensibilidade, custo e complexidade é frequentemente justificado. Esses métodos de maior sensibilidade podem ser também necessários na vigilância epidemiológica e no controle de helmintos em áreas de baixa endemicidade, em indivíduos que albergam predominantemente baixas cargas parasitárias (Bergquist et al., 2009).

O *exame direto* de uma pequena porção de fezes (cerca de 2 mg), colocada sobre uma lâmina e emulsificada em solução salina, representa uma alternativa simples e rápida, porém de sensibilidade relativamente baixa para a identificação de ovos de helmintos. Não é necessária coloração para a identificação de ovos, mas pode-se adicionar *solução de Lugol* quando se tem como objetivo pesquisar cistos de protozoários na mesma preparação.

As *técnicas de concentração* procuram separar os elementos parasitários dos demais interferentes existentes nas fezes com o emprego de etapas adicionais, como *sedimentação*, *centrifugação* ou *flutuação*. Resultam, em geral, em maior sensibilidade diagnóstica. No Brasil e em outros países latino-americanos, a técnica de concentração mais frequentemente empregada na rotina clínica é aquela descrita por *Hoffman, Pons e Janer*, em 1934. Consiste na sedimentação em um tubo cônico, por ação da gravidade, de uma suspensão de fezes (2 a 4 g) em cerca de 250 ml de água. Ao final de aproximadamente 2 horas, a maioria dos ovos de helmintos e cistos de protozoários pode ser encontrada no sedimento depositado no recipiente de sedimentação, que é recolhido com uma pipeta Pasteur e examinado ao microscópio após coloração com solução de Lugol. Há diversas variações nessa técnica, que dizem respeito ao tempo de sedimentação e ao uso de diferentes recipientes de sedimentação, incluindo materiais descartáveis. Outra técnica de concentração muito popular em nosso meio é aquela descrita por Faust et al., em 1938, que consiste em algumas etapas de centrifugação de uma suspensão de fezes em água, seguida de ressuspensão e centrifugação do sedimento em uma solução de sulfato de zinco com massa específica de 1,180. Ao final da última etapa de centrifugação, os ovos de helmintos e cistos de protozoários tendem a concentrar-se na película superficial da solução de sulfato de zinco, de onde são retirados com uma alça bacteriológica (muitas vezes, referida como *alça de platina*). As amostras assim obtidas são coradas com solução de Lugol e examinadas ao microscópio.

A *quantificação de cargas parasitárias* é geralmente feita, de modo indireto, mediante *contagens de ovos* de helmintos detectados em amostras fecais (ver Capítulo 20). Com base nas contagens de ovos, estima-se de modo indireto o número de vermes adultos presentes no intestino humano e, assim, classificam-se as cargas parasitárias como leve, moderada e alta. A Tabela 13.2 apresenta as classes de intensidade de infecção por

Ascaris, *Trichuris* e ancilostomídeos, definidas por peritos da Organização Mundial da Saúde (OMS) a partir de contagens de ovos eliminados nas fezes. Evidentemente, essas estimativas não são isentas de erro. Uma de suas principais limitações reside no fenômeno da variação de fertilidade das fêmeas adultas, dependente da densidade da infecção: quanto maior é a carga parasitária, menor a produção de ovos por verme albergado. As cargas parasitárias podem também ser estimadas contando-se o número de vermes expulsos após o tratamento, mas esse procedimento é raramente realizado fora de contextos de pesquisa. A Tabela 13.3 apresenta limiares aproximados de carga parasitária (quantidade de vermes adultos albergados), segundo faixa etária; quando ultrapassados esses limiares, geralmente ocorre morbidade significativa nas infecções por *Ascaris*, *Trichuris* e ancilostomídeos (Brooker, 2010).

As técnicas quantitativas baseiam-se em diferentes estratégias para estimar massa ou volume da amostra fecal a ser examinada e de contagem dos ovos encontrados nessa amostra. Os resultados são geralmente expressos em número de ovos por grama de fezes. A técnica quantitativa de uso mais frequente é aquela conhecida como *Kato-Katz*, que emprega uma pequena placa perfurada para medir o volume da amostra a ser examinada (41,7 mg). Na técnica tradicional, a amostra passa por uma malha para a remoção de partículas de grandes dimensões, é comprimida entre lâmina e lamínula, clarificada em glicerina e corada com verde malaquita. Esse método possibilita a visualização e a contagem de ovos de helmintos, porém não de cistos de protozoários.

TABELA 13.2 Classes de intensidade de infecção (estimada com base em contagens de ovos eliminados nas fezes, expressas em ovos por grama de fezes [opg]) por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e ancilostomídeos.

Helminto	Intensidade de infecção		
	Baixa	Moderada	Alta
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1 a 4.999 opg	5.000 a 49.999 opg	≥ 50.000 opg
<i>Trichuris trichiura</i>	1 a 999 opg	1.000 a 9.999 opg	≥ 10.000 opg
Ancilostomídeos	1 a 1.999 opg	2.000 a 3.999 opg	≥ 4.000 opg

Adaptada de World Health Organization, 2002.

TABELA 13.3 Limiares de intensidade de infecção (estimada com base em contagens de vermes eliminados nas fezes após o tratamento) por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e ancilostomídeos associados a morbidade significativa.

Helminto	Grupo etário (anos)	Limite inferior	Limite superior
<i>Ascaris lumbricoides</i>	0 a 4	10	20
	5 a 9	15	30
	≥ 10	20	40
<i>Trichuris trichiura</i>	0 a 4	90	250
	5 a 9	130	375
	≥ 10	180	500
Ancilostomídeos	0 a 4	20	80
	5 a 9	30	120
	≥ 10	40	160

Adaptada de Brooker, 2010.

Realiza-se a pesquisa de *larvas de helmintos*, especialmente de ancilostomídeos e *Strongyloides*, em amostras fecais com a técnica descrita por Baermann, posteriormente simplificada por Rugai, Mattos e Brisola. A estratégia consiste em atrair as larvas presentes na amostra fecal para o fundo de um recipiente contendo água aquecida a 45°C, valendo-se de seu hidrotropismo e termotropismo. Em amostras fecais humanas frescas, as larvas de nematódeos mais comumente encontradas são larvas rabditóides de *S. stercoralis*. No entanto, amostras mantidas por alguns dias à temperatura ambiente podem também conter larvas rabditóides de ancilostomídeos, que eclodiram a partir dos ovos existentes nas fezes. Por isso, a diferenciação entre larvas de ancilostomídeos e *Strongyloides* tem grande relevância na prática diagnóstica. As características mais úteis para diferenciar essas larvas são encontradas na cavidade bucal e no primórdio genital (ver Capítulo 20).

Os ovos de *E. vermicularis* podem ser eventualmente encontrados em amostras fecais, mas a maioria deles permanece aderida à mucosa e à pele da região perianal. Por isso, o diagnóstico laboratorial da enterobiose é feito com o auxílio de uma fita adesiva de celofane, colocada em contato com a região perianal e, a seguir, transferida para uma lâmina de microscópio. Os ovos ficam aderidos à fita e são facilmente visualizados, sem coloração (Figura 13.21). Estima-se que três swabs, realizados pela manhã em dias consecutivos, detectem cerca de 90% das infecções por *E. vermicularis*, e que seis swabs detectem virtualmente todas as infecções.

Diversos métodos alternativos estão atualmente em desenvolvimento para o diagnóstico de infecções por helmintos intestinais. Baseiam-se geralmente na detecção de *antígenos* ou *ácidos nucleicos* dos helmintos em amostras fecais. Outra alternativa diagnóstica baseia-se na detecção de *anticorpos específicos* contra os helmintos. Essa abordagem não é adequada para o diagnóstico de infecções individuais, pois a presença de anticorpos não implica necessariamente a existência de infecção atual, mas pode desempenhar importante papel, em termos populacionais, nas fases finais de programas de vigilância e eliminação de infecções por geo-helmintos (Bergquist



FIGURA 13.21 Ovos de *Enterobius vermicularis* aderidos a uma fita de celofane, transferida para uma lâmina de microscopia. Fotografia de Marcelo Urbano Ferreira.

et al., 2009). Em função de seu alto custo, no entanto, é pouco provável que os métodos diagnósticos mais complexos se tornem disponíveis para uso em larga escala nas áreas em que os nematódeos intestinais são mais prevalentes.

Tratamento

Em geral, o tratamento de infecções por nematódeos que habitam o lúmen intestinal não apresenta grandes dificuldades, havendo diversas substâncias eficazes disponíveis contra a maioria dos helmintos de importância clínica (Keiser; Utzinger, 2008). No entanto, a experiência recente com anti-helmínticos de uso veterinário alerta para o risco de desenvolvimento de *resistência* contra todo o arsenal de fármacos atualmente disponíveis. O mecanismo de ação de diversos compostos não é bem conhecido e os esquemas posológicos raramente se baseiam em informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas detalhadas. A lista da OMS de medicamentos essenciais para o tratamento das infecções por nematódeos intestinais compreende dois derivados benzoimidazólicos, o albendazol e o mebendazol, além do levamisol, o pamoato de pirantel e a ivermectina. O *mebendazol* e o *albendazol* são relativamente pouco absorvidos pelo hospedeiro, conseguindo excelente concentração no lúmen intestinal, tornando-os ideais para o tratamento de nematódeos intestinais. A exceção é *S. stercoralis*, helminto capaz de penetrar no epitélio e alojar-se na lâmina própria da mucosa intestinal, que exige esquemas terapêuticos mais complexos e nem sempre muito eficazes, especialmente em casos de hiperinfecção ou estrongiloidíase disseminada. A *tribendimidina*, um derivado diamínico do amidantel, é um anti-helmíntico de amplo espectro, registrado para uso clínico na China, com boa eficácia contra a maioria dos geo-helmintos, com exceção de *Trichuris* (Steinman et al., 2008); entretanto, não está disponível no Brasil e em outros países tropicais. A nitazoxanida, um composto 5-nitotriazólico de escolha para o tratamento da criptosporidíase, é eventualmente usada para tratar infecções por outros protozoários intestinais. No Brasil, é ocasionalmente prescrita como anti-helmíntico de largo espectro; entretanto, pouco se conhece sobre sua eficácia no tratamento de nematódeos intestinais mais comuns. Os dados disponíveis provêm de ensaios clínicos pequenos, muitas vezes não controlados. A nitazoxanida *não* é relacionada entre os medicamentos essenciais da OMS para o tratamento das geo-helmintíases e não há evidência científica que justifique atualmente seu uso nesse contexto.

A Tabela 13.4 reúne informações básicas sobre os esquemas terapêuticos mais utilizados no tratamento de infecções não complicadas pelos nematódeos intestinais descritos neste capítulo. Um comitê de peritos da OMS concluiu, em 1996, que albendazol, levamisol, mebendazol e pamoato de pirantel podem ser administrados a *gestantes* e a *lactentes*, desde que o tratamento não seja feito durante o primeiro trimestre da gestação. Não se recomenda o uso rotineiro desses fármacos em crianças com idade inferior a 1 ano. Ensaios clínicos na Guatemala, no Nepal e no Sri Lanka mostraram benefícios claros do tratamento anti-helmíntico em gestantes, com redução da frequência de prematuridade e baixo peso ao nascer, bem como queda da mortalidade infantil.

TABELA 13.4 Alguns esquemas sugeridos para o tratamento de infecção pelos principais nematódeos intestinais humanos.

Substância	Indicações	Atividade relativa	Dose
Albendazol	<i>Ascaris lumbricoides</i>	+++	400 mg dose única
	<i>Trichuris trichiura</i>	++	400 mg dose única
	Ancilostomídeos	+++	400 mg dose única
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	++	400 mg/dia durante 3 dias
	<i>Enterobius vermicularis</i>	+++	400 mg dose única
Mebendazol	<i>A. lumbricoides</i>	+++	500 mg dose única
	<i>A. lumbricoides</i>	+++	200 mg/dia durante 3 dias
	<i>T. trichiura</i>	++	200 mg/dia durante 3 dias
	<i>T. trichiura</i>	+	500 mg dose única
	Ancilostomídeos	++	200 mg/dia durante 3 dias
	Ancilostomídeos	+	500 mg dose única
	<i>E. vermicularis</i>	+++	100 mg dose única
	Levamisol	<i>A. lumbricoides</i>	+++
<i>T. trichiura</i>		++	2,5 mg/kg dose única
Ancilostomídeos		+	2,5 mg/kg dose única
Pamoato de pirantel	<i>A. lumbricoides</i>	+++	10 mg/kg dose única
	<i>T. trichiura</i>	+	10 mg/kg dose única
	Ancilostomídeos	++	10 mg/kg dose única
Piperazina	<i>A. lumbricoides</i>	+++	50 a 75 mg/kg (máximo 3 g) dose única
	<i>S. stercoralis</i>	+++	200 mg/kg/dia durante 1 a 2 dias
		+++	200 mg/kg dose única
Ivermectina	<i>T. trichiura</i>	++	200 mg/kg dose única
	<i>S. stercoralis</i>	++	5 mg/kg dose única
		++	25 a 50 mg/kg/dia (máximo de 3 g) por 2 a 7 dias

Uma metanálise recente estima a eficácia do esquema terapêutico mais popular, uma dose única de 400 mg de albendazol, em 96% para *Ascaris*, 31% para *Trichuris* e 79% para ancilostomídeos (Moser et al., 2017). O mebendazol, outro medicamento muito utilizado em todo o mundo, é geralmente prescrito na dose de 200 mg/dia (dividida em duas tomadas) por 3 dias. Albendazol, mebendazol, levamisol e pamoato de pirantel têm taxas de cura semelhantes, acima de 95%, na ascariase (Moser et al., 2017); albendazol e mebendazol são também muito

eficazes contra *Enterobius*. O esquema de 3 dias de mebendazol proporciona uma taxa de cura elevada na ascariase, mas nem tanto na tricuriase (42%). A dose única de 500 mg de mebendazol é capaz de eliminar 96% das infecções por *Ascaris*, mas somente 23% das infecções por *Trichuris* e ancilostomídeos (Keiser; Utzinger, 2008). Como o mebendazol e o albendazol são pouco absorvidos, a mesma dose é empregada no tratamento de crianças a partir de 2 anos de idade e de adultos. O medicamento com maior taxa de cura na ancilostomíase é o albendazol (79%), superior ao mebendazol (32%) e ao pamoato de pirantel (50%). No Brasil, o pamoato de pirantel (utilizado em dose única de 10 mg/kg de peso) é comercializado como suspensão oral e comprimidos de 500 mg e 750 mg; a dose preconizada para adultos é de 750 mg. Outro medicamento de uso comum é o levamisol, em dose única de 2,5 mg/kg de peso. Em geral, utilizam-se 150 mg para o tratamento de adultos e 80 mg para o tratamento de crianças. Esse esquema é altamente eficaz contra *Ascaris*, mas não contra *Trichuris* (20% de cura) e ancilostomídeos (10% de cura) (Moser et al., 2017).

A ivermectina é um anti-helmíntico de amplo espectro descoberto na década de 1970, por Satoshi Omura e William C. Campbell. Omura, um microbiologista e químico orgânico do Instituto Kitasato de Tóquio, estava à procura de novos compostos antimicrobianos produzidos por microrganismos presentes no solo. Em 1971, Omura iniciou uma colaboração com os laboratórios Merck, em Nova Jersey, para testar o efeito, contra diferentes helmintos, de agentes isolados em cultura a partir de amostras de solo que ele havia trazido do Japão. Uma dessas culturas, obtida a partir do solo de um campo de golfe próximo de Tóquio, mostrou-se particularmente eficaz. Omura identificou a bactéria presente nessa cultura, *Streptomyces avermectinus*; o princípio ativo isolado a partir dela pelo grupo de Campbell foi denominado *avermectina*. A molécula original foi modificada pelo grupo de Campbell para aumentar sua eficácia contra os helmintos de interesse médico e veterinário, dando origem à ivermectina. Omura e Campbell receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 2015 por essa descoberta. Utilizada nos programas de controle da filariose linfática e da oncocercose (ver Capítulo 15, *As Filárias e as Filarioses*), a ivermectina é altamente eficaz contra *Ascaris* e *Strongyloides* e moderadamente eficaz contra *Trichuris*. Um estudo no Equador mostrou, no entanto, um impacto significativo de doses semestrais de ivermectina (como parte do programa de controle de oncocercose) na prevalência e na intensidade de infecção por *Trichuris*, mas não por *Ascaris* (Moncayo et al., 2008). A ivermectina é o medicamento de escolha contra *Strongyloides*, tanto nas infecções não complicadas como na hiperinfecção.

Os casos de obstrução intestinal por *Ascaris* exigem uma abordagem terapêutica distinta, que consiste no uso de sais de piperazina no lugar de derivados imidazólicos. Utiliza-se o hexaidrato de piperazina na dose de 50 mg/kg, sem exceder 3 g, em conjunto com 50 ml de óleo mineral, para facilitar a eliminação do helminto. Podem ser necessárias intervenções cirúrgicas para a remoção de alças intestinais obstruídas.

Prevenção e controle

As infecções pelos principais nematódeos intestinais, com exceção da enterobíase, são doenças da pobreza, que afetam predominantemente indivíduos e comunidades desprovidos

de acesso à água potável e ao saneamento ambiental. Essas infecções têm em comum a necessidade de exposição dos hospedeiros à água, ao solo ou a alimentos contaminados com fezes humanas para sua transmissão. No Brasil, a prevalência de infecção por *Ascaris*, *Trichuris* e ancilostomídeos na população geral situa-se em torno de 14%, 10% e 12%, respectivamente (Chammartin et al., 2013). As principais intervenções para a prevenção das infecções por geo-helmintos baseiam-se no tratamento dos indivíduos infectados ou expostos e na melhoria do acesso à água tratada (*water*), ao saneamento ambiental (*sanitation*) e às medidas de higiene pessoal (*hygiene*), que compõem a chamada *estratégia WASH* (Campbell et al., 2016). O suprimento de água tratada e o acesso ao saneamento ambiental, por exemplo, têm grande impacto na transmissão dos geo-helmintos em geral e de *Ascaris* e *Trichuris* em particular (Strunz et al., 2014). Trata-se de políticas de saúde pública a serem implementadas com base em políticas governamentais de médio e longo prazo. O Japão, a Coreia do Sul e o sul dos EUA são frequentemente mencionados como exemplos de sucesso da estratégia WASH. O uso regular de sabonete e o hábito de lavar as mãos após as evacuações e antes das refeições são medidas de higiene com excelente efeito contra os geo-helmintos, assim como o uso regular de calçados reduz o risco de ancilostomíase (Strunz et al., 2014). A implementação de tais medidas depende de *campanhas de educação em saúde* bem planejadas e de amplo alcance. Enfatiza-se, entretanto, a necessidade de combinar os componentes da estratégia WASH com o tratamento de indivíduos expostos ou infectados para obter resultados sustentáveis a longo prazo; não há uma única medida individual com eficácia universal e duradoura.

Embora a busca de potenciais *vacinas* contra nematódeos tenha resultado em alguns candidatos promissores (Harris, 2011), especialmente contra os ancilostomídeos, não há perspectiva de uso, a curto prazo, de estratégias de imunização para o controle dessas infecções. O primeiro protótipo vacinal contra a ancilostomíase avaliado em seres humanos baseava-se na proteína ASP-2 (do inglês, *Ancylostoma secreted protein-2*), um dos diversos antígenos secretados pelos estágios infectantes, larvas filarioides de *N. americanus*. A vacina, entretanto, induziu urticária em boa parte dos indivíduos experimentalmente imunizados, motivo pelo qual os testes em seres humanos foram interrompidos. A nova geração de vacinas contra ancilostomídeos tem como alvo a APR-1, uma aspartato-protease envolvida na digestão de hemoglobina pelo verme adulto (Loukas et al., 2016).

O tratamento dos indivíduos com infecção confirmada laboratorialmente ou de indivíduos expostos ao risco de infecção tem como principal objetivo *reduzir a morbidade* ao diminuir as cargas parasitárias médias, a despeito do risco de reinfecção. Para lidar com as reinfecções, o tratamento é geralmente *repetido a intervalos regulares*. Existem diversas experiências históricas bem-sucedidas de controle da transmissão de nematódeos intestinais em populações humanas com a *administração periódica de anti-helmínticos em larga escala* (Albonico et al., 1999). Quando o tratamento de todos os indivíduos de uma comunidade, independentemente de faixa etária, sexo ou confirmação laboratorial da infecção (*tratamento universal*), não é um objetivo factível, podem ser usadas estratégias de *tratamento direcionado* aos segmentos da população mais expostos, que supostamente albergam as maiores cargas parasitárias, ou ainda o *tratamento seletivo* de

indivíduos com infecção confirmada ou presumida. As populações-alvo do tratamento direcionado são, em geral, *escolares* – o benefício do tratamento em massa de gestantes em áreas de alta endemicidade ainda não está completamente demonstrado (Campbell et al., 2016). Os principais anti-helmínticos usados em intervenções de saúde pública são os derivados imidazólicos albendazol (dose única de 400 mg, reduzida para 200 mg em crianças com idade entre 1 e 2 anos) e mebendazol (dose única de 500 mg), embora o levamisol e o pamoato de pirantel também possam ser úteis. Em áreas de alta transmissão, a reinfecção tende a ocorrer rapidamente, especialmente para *Ascaris* e *Trichuris*; sem retratamento, a prevalência de infecção alcança níveis pré-tratamento em 12 meses. A taxa de reinfecção, no entanto, é bem menor em relação aos ancilostomídeos (Jia et al., 2012). Diante do risco de reinfecção, a OMS recomenda repetir o tratamento em larga escala, a cada 4 ou 6 meses, em áreas de alta transmissão (prevalência de infecção acima de 70% e mais de 10% de infecções com cargas parasitárias moderadas e altas) e, a cada 12 meses, em áreas com transmissão menos intensa (prevalência de infecção de 40 a 60% e menos de 10% de infecções com cargas parasitárias moderadas e altas).

A maior parte dos dados existentes refere-se ao *tratamento em massa de escolares*, que constituem uma população de fácil acesso (o tratamento pode ser administrado na própria escola, pelos professores previamente treinados) e que geralmente representam uma fonte de infecção importante para a comunidade. Em áreas de alto risco (prevalência de infecção entre escolares > 50%), recomenda-se, no Brasil (segundo as diretrizes da OMS), o *tratamento semestral*; em áreas de risco intermediário (prevalência de infecção entre escolares de 20 a 50%), recomenda-se o *tratamento anual*; finalmente, em áreas de baixo risco (prevalência de infecção entre escolares < 20%), recomenda-se o tratamento somente com a *confirmação laboratorial de infecção* (Brasil, 2018). A Figura 13.22 ilustra o efeito do tratamento periódico de escolares de Montserrat, uma ilha do Caribe, na prevalência de *A. lumbricoides* e *T. trichiura*. Observa-se grande redução de prevalência *não somente na população-alvo*, mas também *entre os adultos não tratados*, pois a população de escolares representa uma importante *fonte de infecção* para os demais membros da comunidade. Esse é um aspecto frequentemente negligenciado na discussão de estratégias de tratamento direcionado: quando adequadamente implementadas, essas estratégias têm enorme impacto em toda a comunidade, ainda que a intervenção seja restrita a um segmento da população mais exposto à infecção, mais suscetível às altas cargas parasitárias e mais acessível para tratamento em massa. Portanto, o tratamento direcionado representa uma alternativa muito atraente em termos de custo-efetividade.

O principal obstáculo ao sucesso dos programas de controle baseados em quimioterapia periódica reside em sua sustentabilidade a longo prazo, especialmente se não forem criadas, com base na melhoria das condições de saneamento, condições ambientais menos propícias à transmissão dos helmintos (Albonico et al., 1999).

Um estudo recente no Nordeste brasileiro revelou o impacto de uma intervenção de saneamento básico em larga escala na prevalência de infecções por parasitos intestinais em crianças de até 3 anos de idade. A intervenção, conhecida como *Programa Bahia Azul*, tinha como objetivo conectar cerca de 300.000 domicílios da área urbana de Salvador à rede pública

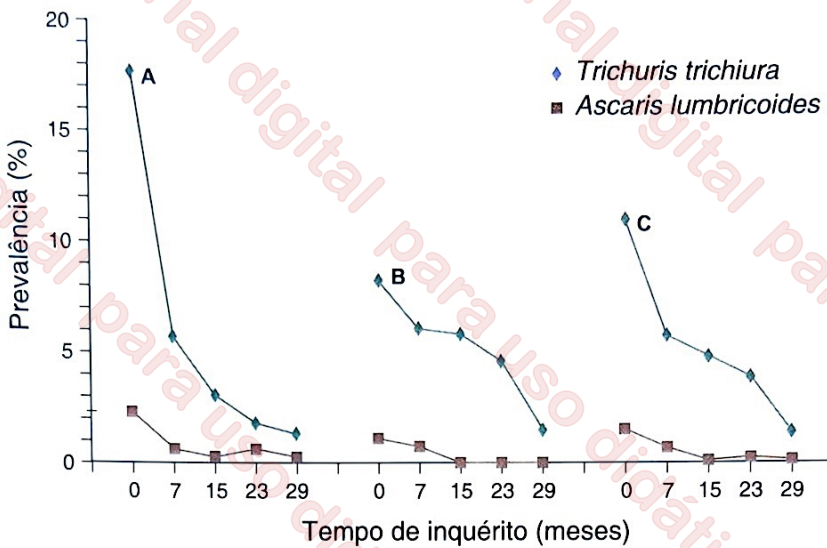


FIGURA 13.22 Efeito do tratamento em massa de pré-escolares e escolares (idade entre 2 e 12 anos) na prevalência de *Trichuris trichiura* e *Ascaris lumbricoides* em habitantes da ilha de Montserrat. A. Faixa etária que recebeu tratamento. B. Adultos não tratados. C. Toda a população. Adaptada de Bundy, 1995.

de tratamento de esgoto, aumentando a cobertura da rede de 26% em 1996 para 80% ao longo dos 8 anos subsequentes. Não foi implementada, de modo simultâneo, nenhuma nova política de diagnóstico e tratamento de infecções parasitárias na população-alvo da intervenção. Entre 1997 e 2003, a prevalência de infecção por *Ascaris*, *Trichuris* e *Giardia* em crianças da cidade foi reduzida em 50 a 70% (Barreto et al., 2010).

As medidas de *educação em saúde* são essenciais para assegurar a aderência de populações a intervenções e alterar comportamentos, especialmente aqueles relativos à *higiene pessoal*, que coloquem indivíduos e comunidades sob risco de infecção. É crucial, por outro lado, que as campanhas de educação em saúde não estigmatizem os indivíduos expostos

a maior risco – geralmente aqueles de baixa renda e baixa escolaridade, que vivem em áreas rurais remotas ou em favelas urbanas –, que supostamente não adotam hábitos de higiene adequados à manutenção de sua saúde. Os principais alvos dos geo-helmintos, em termos de prevalência e morbidade, especialmente as crianças pré-escolares e escolares, não estão nessa posição por vontade própria; são vítimas de um processo de exclusão social que lhes nega acesso à água tratada, ao saneamento básico e à educação, itens básicos de qualquer política pública na área de saúde. Portanto, a *promoção da higiene pessoal*, um dos objetivos de campanhas de saúde pública contra os geo-helmintos, deve vir acompanhada de medidas de *promoção da cidadania e da saúde* em geral.

PARASITOLOGIA EM FOCO

Nematódeos intestinais em populações humanas | Uma distribuição desigual

Os nematódeos intestinais tendem a distribuir-se na população de hospedeiros de modo extremamente heterogêneo: em geral, uma pequena proporção de hospedeiros (cerca de 20%) alberga a maior parte (cerca de 80%) dos helmintos presentes na população, enquanto a maioria dos hospedeiros está isenta de infecções ou apresenta cargas parasitárias baixas (ver Capítulo 1, *Introdução à Parasitologia*). A Figura 13.23 apresenta um exemplo de distribuição heterogênea do número de exemplares adultos de *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*, estimados por contagem de ovos eliminados nas fezes, em uma população brasileira. Em geral, a frequência de vermes albergados por hospedeiro segue uma distribuição superdispersa (com variância maior que a média), bem descrita por uma função binomial negativa (Crofton, 1971). Quando se comparam diferentes comunidades, observa-se que a carga parasitária média relaciona-se positivamente, mas não de modo linear, com a prevalência de infecção pelo parasito em questão. A Figura 13.24 ilustra esse fenômeno em relação a *A. lumbricoides*. Portanto, quanto maior a prevalência de infecção em uma comunidade, maior será a carga parasitária média encontrada em seus habitantes, até alcançar-se um platô em torno de 85% de prevalência.

O padrão heterogêneo de distribuição de nematódeos intestinais em hospedeiros de uma mesma população vem sendo descrito em relação a diversos outros parasitos, e parece consistir em um fenômeno característico do parasitismo em geral (Crofton, 1971; ver Capítulo 1). Diversos fatores, em geral divididos entre aqueles que afetam a *exposição* e a *susceptibilidade* aos helmintos, podem gerar essa agregação: (i) diferenças de comportamento dos hospedeiros e na distribuição espacial dos estágios infectantes dos parasitos (que favorecem ou não a aquisição de infecção por alguns hospedeiros em particular); (ii) diferenças de susceptibilidade natural (p. ex., genética) às infecções; e (iii) diferenças de aquisição de imunidade contra a infecção (Holland, 2009). Estima-se que a *variabilidade genética* explique 21 a 44% da variação de carga parasitária entre indivíduos de uma mesma população; os *fatores ambientais* explicariam somente 3 a 14% da variação (Quinnel, 2003).

Como a maioria dos nematódeos intestinais humanos não se multiplica no organismo do hospedeiro, a quantidade de vermes adultos albergados é diretamente proporcional à quantidade de estágios infectantes (ovos ou larvas) adquiridos. Geralmente, as maiores cargas parasitárias são encontradas entre pré-escolares e escolares, que são, portanto, os alvos preferenciais de estratégias de tratamento direcionado. Uma exceção reside nas infecções por ancilostomídeos, em que as prevalências e cargas parasitárias tendem a crescer com a idade, alcançando um platô entre adultos com cerca de 40 anos de idade (Figura 13.25).

PARASITOLOGIA EM FOCO (continuação)

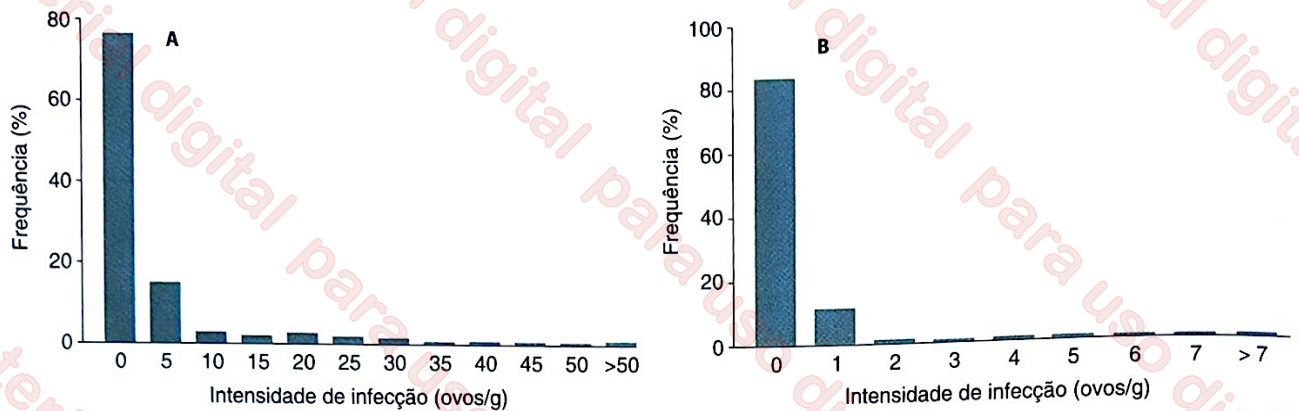


FIGURA 13.23 Distribuição de indivíduos segundo classes de contagens de ovos (estimativa indireta de carga parasitária) de *Ascaris lumbricoides* (A) e *Trichuris trichiura* (B) eliminados nas fezes por moradores de uma favela de São Paulo. Ambas as distribuições são claramente agregadas: poucos indivíduos albergam altas cargas parasitárias, enquanto a maioria dos indivíduos está livre de infecção ou apresenta baixas contagens de ovos. Adaptada de Ferreira et al., 1994.

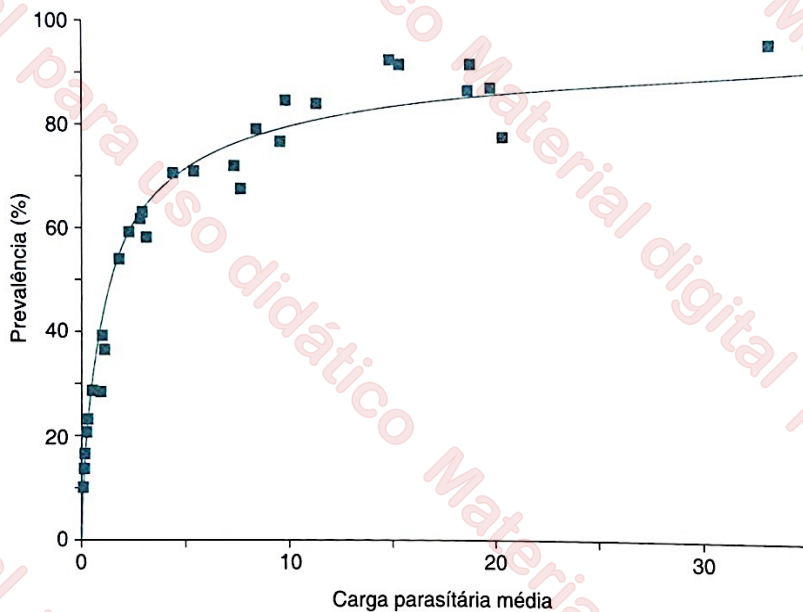


FIGURA 13.24 Relação não linear entre prevalência e intensidade de infecção por *Ascaris lumbricoides*. As cargas parasitárias foram estimadas mediante a contagem de vermes adultos expulsos após o tratamento, e são expressas como número médio de helmintos recuperados. Adaptada de Bundy, 1995.

Há evidências epidemiológicas que sugerem que os indivíduos com maiores cargas parasitárias em uma comunidade, quando tratados, tendem a se reinfetar mais rapidamente e a readquirir altas cargas parasitárias. Ou seja, existe uma forte correlação positiva entre as cargas parasitárias observadas antes do tratamento e aquelas observadas meses após o tratamento, em consequência de reinfecção. A Figura 13.26 ilustra esse fenômeno em relação a *A. lumbricoides* e *T. trichiura*.

A distribuição agregada dos parasitos na população de hospedeiros tem pelo menos duas consequências práticas. Em primeiro lugar, uma pequena quantidade de hospedeiros, muitas vezes referidos como *wormy persons* (Guyatt; Bundy, 1990), é potencialmente sujeita aos quadros clínicos de maior gravidade, por albergarem as maiores cargas parasitárias. Além disso, o pequeno número de hospedeiros com maiores cargas parasitárias, por abrigar a maior

parte dos helmintos presentes na população, é também responsável por grande parte da contaminação ambiental (eliminação de formas infectantes pelas fezes) e, portanto, pela manutenção da transmissão do parasito na comunidade. São, assim, a principal fonte de infecção para a comunidade. Se a predisposição às infecções mais intensas for uma característica constante de alguns indivíduos, em função de suas particularidades comportamentais, genéticas ou imunológicas, a identificação e o tratamento periódico desses indivíduos é uma etapa importante dos programas de controle de helmintos em comunidades (Bundy, 1995). Por isso, enfatiza-se a necessidade de usar técnicas diagnósticas que possibilitem a quantificação de cargas parasitárias (ver Capítulo 20), como o método simples e prático conhecido como *Kato-Katz* e suas variantes, em estudos epidemiológicos e programas de controle de nematódeos intestinais em populações humanas.

PARASITOLOGIA EM FOCO (continuação)

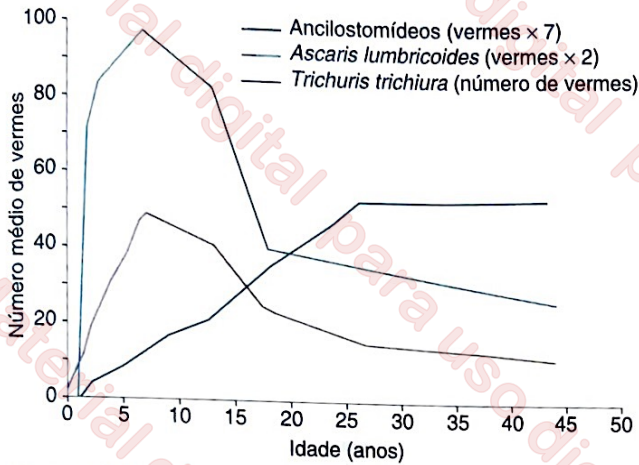


FIGURA 13.25 Distribuição etária típica das intensidades de infecção por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e ancilostomídeos, estimadas com base na contagem de vermes eliminados nas fezes após o tratamento. Adaptada de Bundy, 1995.

Referências bibliográficas

- Anderson RM. Epidemiology. In: Cox FEG (Ed.). Modern parasitology. 2. ed. Oxford: Blackwell, 1993. p.75-116.
- Bundy DAP. Epidemiology and transmission of intestinal helminths. In: Farthing MJC, Keusch GT, Wakelin D. Enteric Infections 2. Intestinal Helminths. Londres: Chapman and Hall, 1995. p.5-24.
- Crofton HD. The quantitative approach to parasitism. Parasitology. 1971;62:179-93.
- Ferreira CS, Ferreira MU, Nogueira CS. The prevalence of infection by intestinal parasites in an urban slum in São Paulo, Brazil. J Trop Med Hyg. 1994;97:121-7.
- Guyatt HL, Bundy DA. Are wormy people parasite prone or just unlucky? Parasitol Today. 1990;6:282-3.
- Holland CV. Predisposition to ascariasis: Patterns, mechanisms and implications. Parasitology. 2009;136:1537-47.
- Quinzel RJ. Genetics of susceptibility to human helminth infection. Int J Parasitol. 2003;33:1219-31.

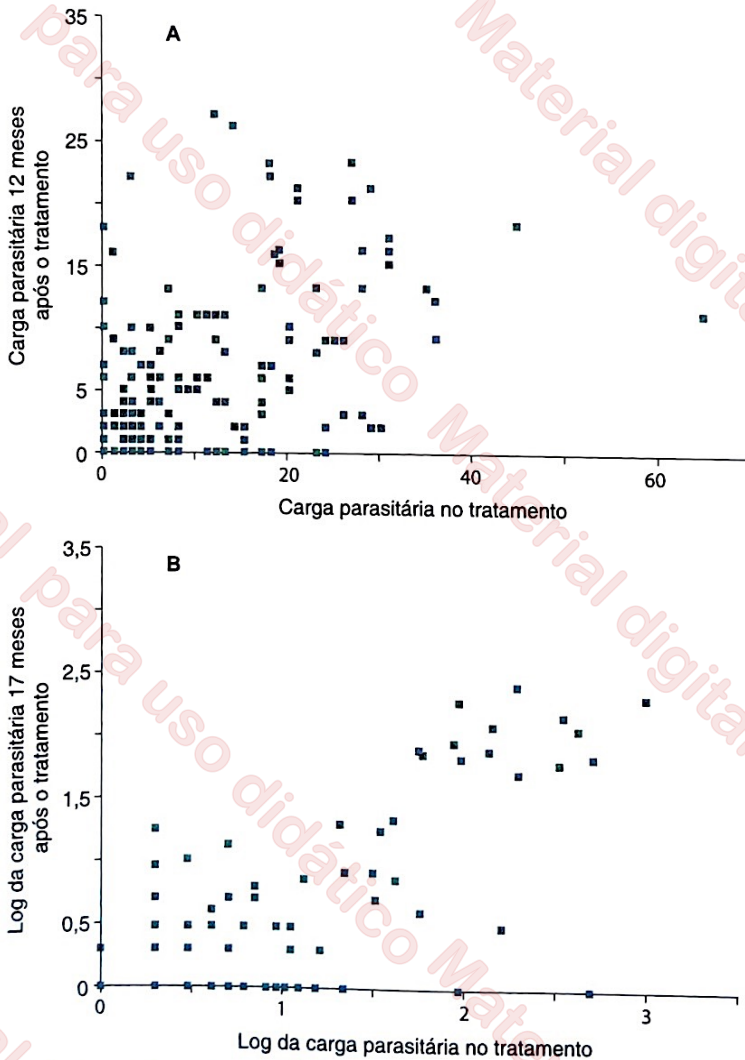


FIGURA 13.26 Exemplos de correlação positiva entre as cargas parasitárias de *Ascaris lumbricoides* (A) e *Trichuris trichiura* (B) antes e depois do tratamento. As cargas parasitárias foram estimadas mediante a contagem de vermes adultos expulsos após o tratamento. Adaptada de Anderson, 1993.

Referências bibliográficas

- Albonico M, Crompton DW, Savioli L. Control strategies for human intestinal nematode infections. *Adv Parasitol.* 1999;42:277-341.
- Anderson TJ. *Ascaris* infections in humans from North America: Molecular evidence for cross-infection. *Parasitology.* 1995;110:215-9.
- Araujo A, Reinhard KJ, Ferreira LF et al. Parasites as probes for prehistoric human migrations? *Trends Parasitol.* 2008;24:112-5.
- Barreto ML, Genser B, Strina A et al. Impact of a citywide sanitation program in Northeast Brazil on intestinal parasites infection in young children. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1637-42.
- Bergquist R, Johansen MV, Utzinger J. Diagnostic dilemmas in helminthology: What tools to use and when? *Trends Parasitol.* 2009;25:151-6.
- Bethony J, Brooker S, Albonico M et al. Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis and hookworm. *Lancet.* 2006;367:1521-32.
- Blaxter M, Koutsovoulos G. The evolution of parasitism in Nematoda. *Parasitology.* 2015;142(Suppl 1):S26-39.
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia Prático para o Controle das Geo-helmintíases. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. p.33.
- Brooker S. Estimating the global distribution and disease burden of intestinal nematode infections: Adding up the numbers – A review. *Int J Parasitol.* 2010;40:1137-44.
- Bundy DAP. Epidemiology and transmission of intestinal helminths. In: Farthing MJC, Keusch GT, Wakelin D. *Enteric Infections 2. Intestinal Helminths.* London: Chapman and Hall, 1995. p.5-24.
- Bundy DA, Cooper ES. *Trichuris* and trichuriasis in humans. *Adv Parasitol.* 1989;28:107-73.
- Bush AO, Fernández JC, Esch GW et al. Parasitism: The diversity and ecology of animal parasites. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. p.566.
- Chammartin F, Scholte RG, Guimarães LH et al. Soil-transmitted helminth infection in South America: A systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:507-18.
- Chieffi PP, Chiattonne CS, Feltrim EN et al. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo City, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2000;95:711-2.
- Cook GC. *Enterobius vermicularis* infection. In: Farthing MJC, Keusch GT, Wakelin D. *Enteric Infections 2. Intestinal Helminths.* London: Chapman and Hall, 1995. p.213-23.
- Crompton DW. *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol.* 2001;48:285-373.
- Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:146-9.
- Guerrant RL, Oriá RB, Moore SR et al. Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. *Nutr Rev.* 2008;66:487-505.
- Hall A, Hewitt G, Tuffrey V et al. A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. *Matern Child Nutr.* 2008;4:118-236.
- Harnett MM, Harnett W. Can parasitic worms cure the modern world's ills? *Trends Parasitol.* 2017;33:694-705.
- Harris NL. Advances in helminth immunology: Optimism for future vaccine design? *Trends Parasitol.* 2011;27:288-93.
- Harvey SC, Viney ME. Sex determination in the parasitic nematode *Strongyloides ratti*. *Genetics.* 2001;158:1527-33.
- Jia TW, Melville S, Utzinger J et al. Soil-transmitted helminth reinfection after drug treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1621.
- Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:208-17.
- Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;299:1937-48.
- Leles D, Gardner SL, Reinhard K et al. Are *Ascaris lumbricoides* and *Ascaris suum* a single species? *Parasit Vectors.* 2012;5:42.
- Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: Systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:514-23.
- Loukas A, Hotez PJ, Diemert D et al. Hookworm infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16088.
- Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: Cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:733-44.
- Mitreva M, Blaxter ML, Bird DM et al. Comparative genomics of nematodes. *Trends Genet.* 2005;21:573-81.
- Moncayo AL, Vaca M, Amorim L et al. Impact of long-term treatment with ivermectin on the prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e293.
- Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2017;358:j4307.
- Muniz PT, Ferreira MU, Ferreira CS et al. Intestinal parasitic infections in young children in São Paulo, Brazil: Prevalences, temporal trends and associations with physical growth. *Ann Trop Med Parasitol.* 2002;96:503-12.
- Neva FA, Brown HW. Basic clinical parasitology. 6. ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1994.
- Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology.* 2017;144:263-73.
- Ogawa A, Streit A, Antebi A et al. A conserved endocrine mechanism controls the formation of dauer and infective larvae in nematodes. *Curr Biol.* 2009;19:67-71.
- Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. *Parasitology.* 2011;138:1331-40.
- Read AF, Skorping A. The evolution of tissue migration by parasitic nematode larvae. *Parasitology.* 1995;111:359-71.
- Rey L. Parasitologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- Salgame P, Yap GS, Gause WC. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. *Nat Immunol.* 2013;14:1118-26.
- Stoltzfus RJ, Albonico M, Chwaya HM et al. Hemoquant determination of hookworm-related blood loss and its role in iron deficiency in African children. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55:399-404.
- Strunz EC, Addiss DG, Stocks ME et al. Water, sanitation, hygiene, and soil-transmitted helminth infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11:e1001620.
- Sorobetea D, Svensson-Frey M, Grecnis R. Immunity to gastrointestinal nematode infections. *Mucosal Immunol.* 2018;11:304-15.
- Steinman P, Zhou XN, Du ZW et al. Tribendimidine and albendazol for treating soil-transmitted helminths, *Strongyloides stercoralis* and *Taenia* spp.: Open-label randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e322.
- Stephenson LS, Latham MC, Ottesen EA. Malnutrition and parasitic helminth infections. *Parasitology.* 2000;121:S23-S38.
- Traub RJ. *Ancylostoma ceylanicum*, a re-emerging but neglected parasitic zoonosis. *Int J Parasitol.* 2013;43:1009-15.
- Viney M. How can we understand the genomic basis of nematode parasitism? *Trends Parasitol.* 2017;33:444-52.
- Viney ME. The biology and genomics of *Strongyloides*. *Med Microbiol Immunol.* 2006;195:49-54.
- Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy.* 2006;4:8.
- Wani I, Rather M, Naikoo G et al. Intestinal ascariasis in children. *World J Surg.* 2010;34:963-8.
- World Health Organization. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted infections. WHO Technical Report Series 912. Geneva: World Health Organization, 2002.
- Zhang S, Castro GA. Mechanisms of injury. In: Farthing MJC, Keusch GT, Wakelin D. *Enteric Infections 2. Intestinal Helminths.* London: Chapman and Hall, 1995. p.31-48.

Leitura sugerida

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia Prático para o Controle das Geo-helmintíases. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. p.33.

Brooker S. Estimating the global distribution and disease burden of intestinal nematode infections: Adding up the numbers – A review. *Int J Parasitol.* 2010;40:1137-44.

Campbell SJ, Nery SV, McCarthy JS et al. A critical appraisal of control strategies for soil-transmitted helminths. *Trends Parasitol.* 2016;32:97-107.

Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A et al. Soil-transmitted helminth infections. *Lancet.* 2018;391:252-65.

Loukas A, Hotez PJ, Diemert D et al. Hookworm infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16088.

Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2017;358:j4307.