

MARCELO URBANO FERREIRA

Parasitologia

CONTEMPORÂNEA

2ª EDIÇÃO



Introdução

Os cestoides ou cestódeos são helmintos parasitas da classe Cestoda, pertencente ao subfilo Neodermata do filo Platyhelminthes (Koziol, 2017). São extremamente *especializados no modo de vida parasitário*. Seus ciclos vitais são diversos, mas tipicamente incluem uma espécie hospedeira primária e, pelo menos, uma espécie hospedeira secundária (Parker et al., 2003). Os vermes adultos habitam o trato intestinal de vertebrados carnívoros (*hospedeiros definitivos*) e as larvas habitam os tecidos de diversos vertebrados e invertebrados (*hospedeiros intermediários*). Dependendo da espécie de cestóide em questão, tanto a forma adulta como a forma larvária do parasito podem causar doença em seres humanos ou em animais domésticos.

Os principais cestoides que infectam populações humanas no Brasil e demais países de língua portuguesa pertencem às famílias Taeniidae e Hymenolepididae, ambas da ordem Cyclophyllidea da subclasse Eucestoda, compreendendo espécies dos gêneros *Taenia* (as tênias *Taenia solium* e *T. saginata*), *Echinococcus* (*Echinococcus granulosus* e *E. vogeli*) e *Hymenolepis* (*Hymenolepis nana* e *H. diminuta*). A teníase e a cisticercose, causadas por *T. solium*, e as equinococoses, causadas por *Echinococcus* spp., fazem parte da lista de doenças tropicais negligenciadas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization, 2017), devido a seu grande impacto na saúde pública em termos globais, associado à pouca atenção que recebem das autoridades sanitárias nos países em que ocorrem.

Quanto a sua morfologia, os cestoides típicos pertencentes à subclasse Eucestoda são, no estágio adulto, helmintos *achatados dorsoventralmente*, em forma de *fita*, desprovidos de trato digestório e de sistema circulatório. O corpo dos cestoides adultos é dividido em *três porções*: na extremidade anterior, localiza-se o *escólex*, que apresenta, na sua porção apical (*rosto*), estruturas de fixação, como *ventosas* e pequenos ganchos, conhecidos como *acúleos*. No lúmen intestinal do hospedeiro definitivo, o verme adulto mantém o escólex fixado à mucosa e alimenta-se absorvendo nutrientes semidigeridos pelo seu tegumento. Ao escólex, segue-se uma porção delgada chamada de *colo*, que corresponde à região de crescimento. O *estróbilo*, que compreende toda a parte posterior do animal, consiste em uma cadeia de segmentos, denominados *proglotes* ou *proglótides*, com níveis crescentes de maturidade. As proglotes mais proximais em relação ao escólex, portanto mais jovens, exibem órgãos sexuais ainda em formação, enquanto as proglotes mais distais são sexualmente *maduras* e *hermafroditas*,

contendo simultaneamente órgãos reprodutivos masculinos e femininos. As proglotes terminais ou *grávidas* caracterizam-se por um tubo uterino com centenas a muitos milhares de ovos, dependendo da espécie. As proglotes grávidas acabam por se destacar do estróbilo, em um processo chamado de *apólise*, e desintegram-se, liberando os ovos nelas contidos. A reprodução sexual dá-se geralmente mediante *autofertilização*, embora possa ocorrer fertilização cruzada entre proglotes distintas do mesmo verme ou de outros vermes. Cada ovo liberado contém um *embrião hexacanto*, assim denominado por ter seis acúleos, também conhecido como *oncosfera*, forma que é infectante para o hospedeiro intermediário.

A forma larvária patogênica típica de cestoides é cística ou vesicular. Esse estágio do ciclo vital dos parasitos é chamado genericamente de *metacestóide* ou *metacestódeo*. Desenvolve-se em um hospedeiro intermediário vertebrado, a partir de oncosferas que são ingeridas, atravessam a mucosa intestinal, penetram no sistema circulatório venoso ou linfático e chegam a um tecido ou órgão-alvo. O sítio de desenvolvimento de um metacestóide no hospedeiro intermediário possivelmente é definido pela retenção da oncosfera, que lhe dará origem em vasos de pequeno calibre e com fluxo sanguíneo ou linfático lento. São exemplos de metacestóides os *cisticercos* de *Taenia* spp., as *hidátides* (cistos ou vesículas hidáticas) de *Echinococcus* spp. e os *cisticercóides* de *Hymenolepis* spp. (Figura 18.1). A partir da membrana celularizada que delimita o metacestóide, são geradas depois as formas pré-adultas, na

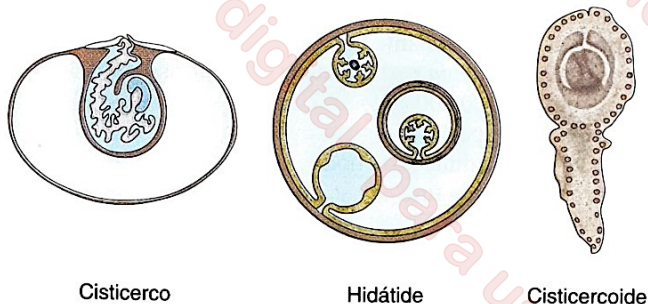


FIGURA 18.1 Representação esquemática das principais formas larvárias de cestoides (metacestóides), infectantes para seres humanos. Cisticercos, como os de *Taenia* spp., são pequenas vesículas que contêm um único escólex invaginado no seu interior. As hidátides (cistos ou vesículas hidáticas), de *Echinococcus* spp., são bem maiores e podem gerar continuamente e conter inúmeros protoescólices. Os cisticercóides, como os de *Hymenolepis* spp., consistem em um cisto caudado que envolve o escólex e o colo do futuro verme adulto.

forma de um só escólex, como no caso de *Taenia* spp., ou de inúmeros protoescólices (singular, *protoescólex*), como no caso de *Echinococcus* spp. O hospedeiro definitivo infecta-se quando ingere tecidos de hospedeiros intermediários contaminados com metacestoides. No intestino do hospedeiro definitivo, os escólices ou protoescólices ingeridos desenvolvem-se em vermes adultos, fechando o ciclo vital do parasito cestóide.

Os cestóides constituem um grupo taxonômico extremamente bem adaptado à vida parasitária (Siracusano et al., 2012; Tsai et al., 2013). Os vermes adultos, que habitam o intestino do hospedeiro definitivo, apresentam um rostelo com ventosas e acúleos, estruturas adequadas à fixação, e um tegumento espesso, resistente às enzimas digestivas do hospedeiro, e coberto por *microtríquias*, que aumentam sobremaneira a superfície de absorção de nutrientes do parasito. Como vermes intestinais, eles não causam danos significativos aos hospedeiros definitivos e as infecções por cestóides adultos podem permanecer *assintomáticas* por longos períodos. Os metacestoides císticos ou vesiculares, por sua vez, são adaptados à sobrevivência prolongada, em estreito contato com tecidos do hospedeiro intermediário. Isso é possível graças a diversos mecanismos moleculares, como os de *imunomodulação* e de *evasão da resposta imune do hospedeiro*, mediados por antígenos parasitários, bem como a *vias metabólicas especializadas de detoxificação*.

Do ponto de vista bioquímico, tanto vermes adultos quanto metacestoides têm carboidratos como a principal fonte de energia. Os carboidratos podem ser metabolizados aerobicamente ou mediante duas vias anaeróbicas complementares, de fermentação de lactato e de dismutação de malato, o que adapta os parasitos à escassez de oxigênio nos ambientes que ocupam em seus hospedeiros. Além disso, nos genomas de cestóides, faltam diversos genes necessários para a síntese de moléculas importantes, como alguns aminoácidos, ácidos graxos e colesterol. Essa redução na capacidade metabólica, contudo, foi compensada, na evolução desses parasitos, por um aumento da capacidade de absorção de nutrientes não observada em outros animais. Assim, os cestóides podem captar eficientemente de seus hospedeiros as moléculas que não são capazes de sintetizar.

O sucesso dos cestóides como parasitos deve-se também à ampliação da sua capacidade reprodutiva e à evolução de ciclos vitais complexos. Quanto à capacidade reprodutiva, a segmentação do estróbil em proglotes, que são continuamente produzidas ao longo da vida do verme adulto, determina uma fertilidade impressionante (Kozioł, 2017). Por exemplo, espécies do gênero *Taenia* podem ter até 2.000 proglotes, cada uma delas com até 100.000 ovos embrionados (Lawson; Gemmel, 1983). Já em espécies do gênero *Echinococcus*, a capacidade reprodutiva do adulto é menor, pois o verme tem tipicamente três proglotes, cada uma abrigando não mais do que 800 ovos (Romig et al., 2017). Entretanto, essa fertilidade relativamente reduzida de vermes adultos de *Echinococcus* spp. é compensada pela capacidade de *reprodução assexuada do metacestóide*. Um cisto hidático de *E. granulosus*, por exemplo, é capaz de gerar milhares de protoescólices infectantes para o hospedeiro definitivo. Em função disso, ao adquirir o parasito pela ingestão de um cisto, o hospedeiro definitivo fica com alta carga parasitária, o que assegura a transmissão.

A evolução de ciclos vitais complexos, com o envolvimento de dois ou mais hospedeiros, foi também importante para o aumento do valor adaptativo dos cestóides, por favorecer a transmissão e a dispersão dos estágios infectantes

(Mackiewicz, 1988; Parker et al., 2003). Por exemplo, a relação presa-predador entre um hospedeiro intermediário herbívoro e um hospedeiro definitivo carnívoro, como ocorre nos ciclos vitais silvestres de espécies do gênero *Echinococcus* (Romig et al., 2017), favorece a transmissão do parasito. Além disso, os ovos eliminados pelo hospedeiro definitivo, junto a suas fezes, são facilmente disseminados no ambiente. Por serem extremamente resistentes e se manterem viáveis no ambiente por meses ou anos, os ovos têm probabilidade relativamente elevada de serem ingeridos por um hospedeiro intermediário herbívoro. As dinâmicas atuais de transmissão de cestóides parasitas de seres humanos e de animais domésticos, contudo, têm forte *contribuição antrópica*, pois são influenciadas por condições sanitárias, por comportamentos relacionados à alimentação humana e animal e pelas práticas de manejo de espécies hospedeiras domésticas. São exemplos disso as condições de falta de higiene doméstica e o consumo humano de carne suína malcozida, que favorecem a transmissão de *T. solium*, e a alimentação de cães em propriedades rurais com vísceras contaminadas com cistos hidáticos de ovinos abatidos localmente, o que favorece a transmissão de *E. granulosus*.

As teníases e a cisticercose humana

As espécies *T. solium* e *T. saginata* são os principais agentes etiológicos das *teníases*, doenças causadas pelo estágio adulto (tênia) de parasitos cestóides do gênero *Taenia*. Os ciclos vitais de ambas as espécies (Figura 18.2) têm o ser humano como hospedeiro definitivo, ao abrigar os vermes adultos. Os hospedeiros intermediários habituais de *T. solium* e *T. saginata*, que abrigam as suas formas larvárias, são, respectivamente, os suínos e os bovinos. O ser humano também pode ser um *hospedeiro intermediário acidental* de *T. solium*, mas não de *T. saginata*, condição conhecida como *cisticercose*. Os ovos, eliminados nas fezes de indivíduos infectados, encontram-se no solo e na vegetação. Uma vez ingeridos pelos hospedeiros intermediários, os ovos eclodem no tubo digestório e as oncosferas liberadas penetram na parede intestinal e chegam a pequenos vasos sanguíneos ou linfáticos do intestino delgado. Pela circulação sanguínea ou linfática, as oncosferas chegam à musculatura esquelética ou ao sistema nervoso central, que são os sítios mais comuns para o desenvolvimento das formas larvárias, os cisticercos (ver Figuras 18.1 e 18.3), popularmente chamados de *canjiquinha*, *pipoquinha*, *ladraria*, *sapinho* ou *bolha*. Em 8 a 15 semanas, os cisticercos de *T. solium* (também conhecidos como *Cysticercus cellulosae* ou *C. solium*) e de *T. saginata* (também denominados *C. bovis*) tornam-se infectantes. Os cisticercos têm aproximadamente 5 mm de diâmetro e permanecem viáveis por aproximadamente 2 anos (20 a 30 meses), quando degeneram e dão origem a pequenos nódulos calcificados. Os cisticercos infectantes, cheios de fluido, contêm no seu interior um único escólex. Se ingerido pelo hospedeiro definitivo humano, o escólex dará origem a um verme adulto.

Os vermes adultos de *T. solium* e *T. saginata* são similares, mas diferem em alguns aspectos morfológicos (Figura 18.4). O adulto de *T. solium* contém 800 a 1.000 proglotes e mede de 1,5 a 4 m, podendo chegar até 8 a 9 m. O adulto de *T. saginata* é ainda maior, carregando de 1.000 a 2.000 proglotes e atingindo um comprimento total de 4 a 12 m, mas podendo chegar a 25 m. O escólex de *T. solium* contém quatro ventosas e um rostelo típico, circundado por uma fileira de

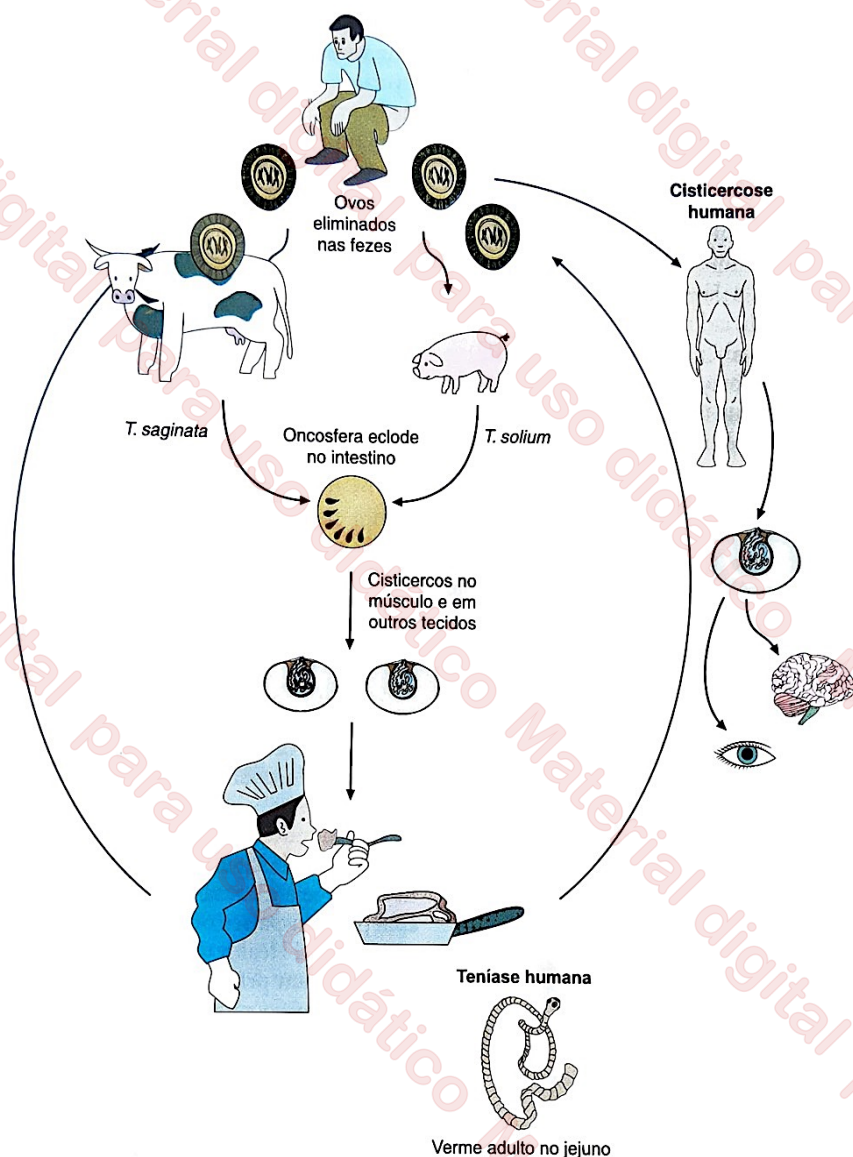


FIGURA 18.2 Ciclos vitais de *Taenia solium* (que tem suínos como hospedeiros intermediários) e *T. saginata* (que tem bovinos como hospedeiros intermediários). Nesses ciclos, o ser humano é geralmente o hospedeiro definitivo, contaminando-se com cisticercos ao ingerir carne suína ou bovina malcozida e adquirindo a infecção com o verme adulto. O ser humano pode também ser um hospedeiro intermediário acidental de *T. solium*, ao adquirir infecção por cisticercos (cisticercose) pela ingestão de ovos do parasito.

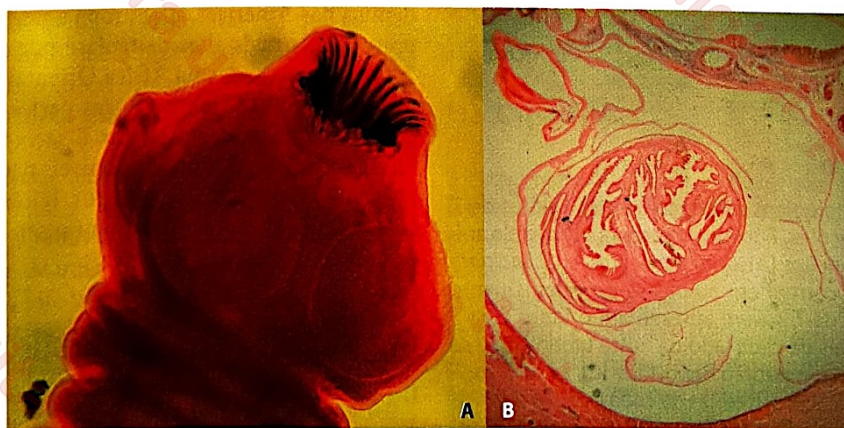


FIGURA 18.3 Cisticerco de *T. solium*, também conhecido como *Cysticercus cellulosae*. A. Escólex da forma larvária evaginada, corado com carmim, mostrando as ventosas e os acúleos. B. Corte histológico de cisticerco cerebral, corado com hematoxilina-eosina. Fotografias de Marcelo Urbano Ferreira.

acúleos (Figura 18.4A). Por ter esses acúleos, ele é chamado de *escólex armado*. O escólex de *T. saginata*, por sua vez, também conta com quatro ventosas, mas não apresenta um rostro nem os acúleos (Figura 18.4B). Por esse motivo, é chamado de *escólex desarmado*. As proglotes grávidas *T. solium* e *T. saginata* apresentam padrões distintos de ramificações uterinas, o que possibilita a diferenciação entre as espécies. Em *T. solium*, o útero grávido tem de 7 a 12 ramificações principais de cada lado da haste uterina, que se ramificam distalmente em um padrão dendrítico (Figura 18.4C). Já em *T. saginata*, há de 15 a 30 ramificações uterinas de cada lado da haste uterina, que se ramificam distalmente de modo dicotômico (Figura 18.4D).

O verme adulto fixa-se, por meio do escólex, à mucosa do jejuno do hospedeiro humano, que normalmente alberga uma única tênia. Por esse motivo, a tênia recebe o nome popular de *solitária*. Não se conhecem os mecanismos que regulam a quantidade de vermes adultos por hospedeiro, mas infecções por múltiplas tênia só ocorrem em menos de 10% dos casos. Uma tênia adulta pode viver no hospedeiro definitivo por até 25 anos. Entretanto, *T. solium* só produz e libera, por apólise, proglotes grávidas por um período em torno de 1 ano, com uma frequência de 2 a 3 vezes por semana (Flisser, 2013). As proglotes de *T. solium* desprendem-se geralmente em grupos de cinco ou seis e são eliminadas *passivamente*, junto às fezes. As de *T. saginata*, por outro lado, desprendem-se comumente uma a uma e deslocam-se *ativamente*, graças a sua

musculatura robusta; podem ser eliminadas junto às fezes ou, por vezes, forçar a sua passagem anal *independentemente da evacuação*. Ocasionalmente, algumas proglotes grávidas, ovos e eliminados são retidos na região perianal e no períneo. Em uma proglote grávida, há de 30.000 a 50.000 ovos, no caso de *T. solium*, ou até 100.000 ovos, no caso de *T. saginata*. Os ovos (*Figura 18.4E*), morfologicamente idênticos em ambas as espécies, são *embrionados* – ou seja, *contêm uma oncosfera* – e caracterizam-se por um envoltório espesso, conhecido como *embrióforo*, com *estrias radiadas*.

Taenia solium e *T. saginata* são espécies de distribuição cosmopolita. Ocorrem em quase todos os continentes, onde houver criação e consumo de suínos e bovinos. Os abates clandestinos, realizados sem a inspeção das carcaças, e a ingestão de carne malcozida favorecem a transmissão dos parasitos.

Os dados epidemiológicos mais abrangentes e atualizados são os referentes a *T. solium*. Essa espécie, por causar também a cisticercose em seres humanos, é de maior relevância para a saúde pública. Infelizmente, os dados epidemiológicos mundiais sobre infecções com *T. solium* são incompletos e, pelo menos para algumas regiões, pouco confiáveis, devido a deficiências na vigilância sanitária em muitos países. Estima-se que cerca de 20 a 50 milhões de indivíduos em todo o mundo alberguem cisticercos de *T. solium* (Pawlowski et al., 2005). Os casos mais graves são aqueles nos quais os cisticercos de *T. solium* desenvolvem-se no sistema nervoso central, causando a chamada *neurocisticercose*. Segundo as estimativas mais recentes disponíveis, a quantidade de indivíduos com *neurocisticercose* no mundo, incluindo casos sintomáticos e assintomáticos, é da ordem de 2,5 a 8,3 milhões. Acredita-se que a neurocisticercose seja a causa de aproximadamente 30% dos casos de epilepsia em países onde *T. solium* é endêmica (Bruno et al., 2013; World Health Organization, 2015a). As infecções por *T. solium* afetam principalmente países em desenvolvimento na América Latina, na África Subsaariana e no sul e no sudeste da Ásia, mas há um aumento da quantidade de infecções causada por esse parasito também nos EUA e na Europa, principalmente devido ao aumento das migrações humanas (Gabriel et al., 2017). Segundo dados compilados pela OMS, *T. solium* é responsável por 28.000 mortes anuais, e a principal causa de mortes causadas por doenças transmitidas por alimentos contaminados no mundo (World Health Organization, 2015b, 2017).

No caso de *T. saginata*, acredita-se que, em nível mundial, entre 45 e 60 milhões de pessoas estejam infectadas por esse parasito (Clinton White; Brunetti, 2012). *Taenia saginata* é endêmica nas Américas, na Europa e no Oriente Médio, mas as prevalências mais altas de *teníase* por essa espécie, acima de 20%, são registradas na África Oriental e em algumas regiões da Ásia, como o Tibete. Outras partes da Ásia também têm alta prevalência de *teníase* por *T. saginata*, porém muitos dos estudos epidemiológicos disponíveis não diferenciam as infecções por *T. saginata* daquelas por *T. asiatica*, outra espécie do mesmo gênero que também tem o ser humano como hospedeiro intermediário.

Aspectos clínicos e diagnósticos das teníases e da cisticercose

As infecções humanas pelos vermes adultos, as *teníases*, ocorrem como consequência da ingestão de carne suína ou bovina, crua ou malpassada, contendo cisticercos viáveis. Os cisticercos

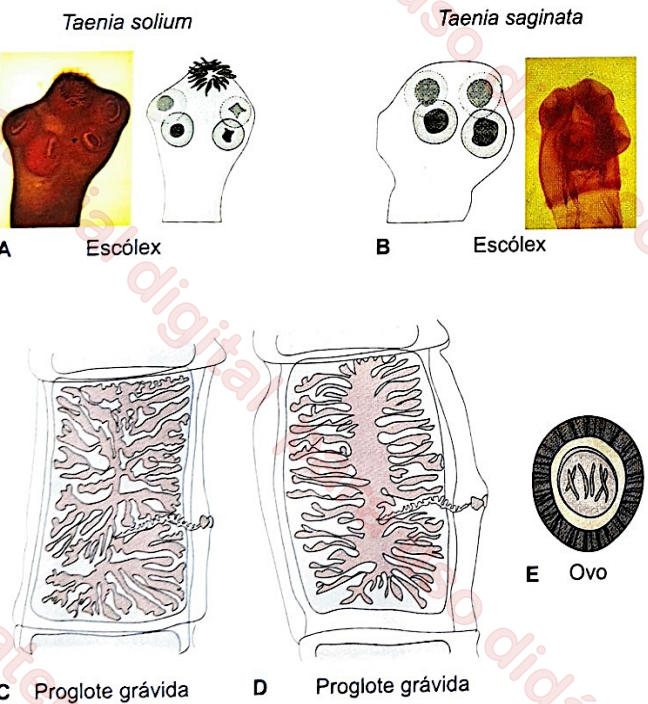


FIGURA 18.4 Aspectos morfológicos diferenciais entre adultos de *T. solium* e *T. saginata*. No escólex, *T. solium* apresenta um rostelo apical, com uma coroa de ganchos (A), que não ocorre em *T. saginata* (B); as quatro ventosas ocorrem em ambas as espécies. Quanto às proglotes grávidas, as de *T. solium* apresentam o útero com 7 a 12 ramificações principais de cada lado da haste uterina, que se ramificam distalmente em um padrão dendrítico (C); as de *T. saginata* têm de 15 a 30 ramificações uterinas de cada lado, as quais se ramificam distalmente de modo dicotômico (D). Os ovos de *T. solium* e de *T. saginata*, com 30 a 40 µm e contendo uma oncosfera, são morfologicamente indistinguíveis entre si (E). Fotografias de Marcelo Urbano Ferreira.

são destruídos, em 10 minutos, pelo aquecimento a 96°C e, em 2 horas, quando expostos à temperatura de 45°C; 12 horas de congelamento a -20°C também resultam em sua morte. O suco gástrico e os sais biliares estimulam a evaginação do escólex existente no interior do cisticerco, que se fixa na mucosa do jejuno. O verme adulto desenvolve-se em 5 a 12 semanas (*T. solium*) ou 10 a 12 semanas (*T. saginata*). A infecção pelos vermes adultos provoca pouca lesão na mucosa do jejuno; as raras biopsias realizadas evidenciaram uma reação inflamatória mínima. A maioria dos indivíduos infectados é assintomática ou apresenta queixas pouco significativas e inespecíficas, como dor abdominal (mais intensa nas primeiras horas do dia), náuseas, fraqueza, perda ou aumento de apetite etc. As crianças continuamente expostas à infecção tendem a ter menos sintomas quando infectadas, o que sugere a aquisição de certa imunidade clínica. Eosinofilia é uma característica comum, mas raramente os eosinófilos representam mais de 15% dos leucócitos circulantes. No caso de infecções por *T. saginata*, o diagnóstico parasitológico, em indivíduos assintomáticos, é frequentemente feito quando ocorre a saída espontânea de proglotes grávidas pelo reto (Wittner; Tanowitz, 1999).

A infecção humana pela forma larvária, conhecida como *cisticercose*, acontece mediante a ingestão de ovos de *T. solium*. Nesse caso, os seres humanos fazem o papel de hospedeiro intermediário acidental. Os cisticercos de *T. saginata*, no entanto, são incapazes de se desenvolver em seres humanos. O quadro clínico da cisticercose humana depende de características dos cisticercos (se são viáveis, metabolicamente ativos ou inativos), da resposta imune do hospedeiro e da quantidade e da localização dos cisticercos presentes. A *neurocisticercose* é a apresentação clínica mais comum e relevante da cisticercose humana. Os cisticercos podem localizar-se no córtex cerebral, nas meninges ou nos ventrículos. Com a morte das larvas, ocorre reação inflamatória intensa, que origina os sinais e sintomas de sua presença. A reação do hospedeiro destrói o parasito, deixando, em seu lugar, um nódulo calcificado. Os sintomas dependem essencialmente da localização dos cisticercos. A manifestação clínica mais comum é a convulsão, mas podem ocorrer outras lesões focais, como déficits motores e distúrbios visuais. Cefaleia e náuseas decorrentes de hipertensão intracraniana são observadas quando os cistos afetam a drenagem líquórica.

Outra forma clínica potencialmente grave é a *cisticercose ocular*, com sintomas que variam desde a redução discreta da acuidade visual até a cegueira unilateral. Os cisticercos geralmente alojam-se no humor vítreo, sítio em que os medicamentos antiparasitários não atingem concentrações terapêuticas. Como em outros sítios, a intensa reação inflamatória desencadeada pela morte dos cisticercos provoca extensa lesão tecidual.

O diagnóstico da *teníase* baseia-se geralmente na detecção de ovos nas fezes, com o uso de técnicas de concentração como aquelas descritas no Capítulo 20, *Diagnóstico Parasitológico*. Estima-se que o exame de uma única amostra de fezes revele cerca de dois terços das infecções; duas amostras seriadas tornam possível o diagnóstico de mais de 90% das infecções. Nas infecções por *T. saginata*, é comum encontrar ovos nas regiões perianal e perineal, liberados de proglotides grávidas que migram ativamente para as porções distais do trato digestório independentemente de evacuações. Nesse caso, a técnica de *anal swab*, frequentemente empregada para o diagnóstico da enterobíase (ver Capítulo 13, *Os Nematódeos Intestinais*)

e descrita no Capítulo 20, pode resultar em maior sensibilidade, da ordem de 90%. Existem diversos imunoensaaios enzimáticos (ELISA) de captura de antígenos parasitários em amostras de fezes que possibilitam realizar o diagnóstico com grande sensibilidade (em torno de 99%) (Allan et al., 1990). A diferenciação entre as espécies que infectam o ser humano é possível mediante a reação em cadeia da polimerase (PCR) (Nunes et al., 2003), embora esse procedimento diagnóstico não esteja disponível fora de laboratórios de pesquisa. O tratamento da *teníase*, independentemente da espécie envolvida, é feito com dose única (10 a 20 mg/kg de peso corporal) de praziquantel ou dose única (400 mg) de albendazol.

O diagnóstico da *neurocisticercose* depende de exames sorológicos e de imagem. Anticorpos contra antígenos purificados de cisticercos podem ser pesquisados por ELISA, tanto no soro quanto no líquido cefalorraquiano. A sensibilidade de ELISA é estimada em torno de 80%, mas varia segundo o antígeno empregado. Mais recentemente, preconiza-se o uso de técnicas de *immunoblot* para a pesquisa de anticorpos específicos, com ganhos em sensibilidade e especificidade (Ishida et al., 2003). Podem detectar algumas alterações líquóricas, como o aumento da concentração de proteínas, a queda da concentração de glicose e uma discreta monocitose, mas elas são inespecíficas. Os métodos diagnósticos de imagem mais úteis são a *tomografia computadorizada* e a *ressonância nuclear magnética*; esta última pode detectar cistos próximos aos ventrículos com maior sensibilidade. Em geral, as lesões císticas hipodensas, com contornos bem definidos e escólex visível em seu interior, correspondem a cisticercos vivos ou viáveis. Depois de 3 a 6 anos, esses cisticercos iniciam um processo de degeneração, caracterizado nas tomografias com contraste pela presença de um reforço em anel em torno da lesão, hipodensa ou isodensa. Segue-se a deposição progressiva de cristais de cálcio. Cerca de 25 meses depois da morte do cisticerco, a lesão calcificada é visível ao exame radiológico simples.

Há diversas controvérsias quanto ao tratamento medicamentoso da cisticercose (Singh; Sharma, 2017). Os cistos viáveis intraparenquimatosos frequentemente exigem tratamento com doses altas de albendazol (10 a 15 mg/kg/dia, durante 8 dias) ou praziquantel (50 mg/kg/dia, durante 15 a 30 dias), aos quais é possível acrescentar corticosteroides. Cistos extraparenquimatosos, nas cisternas ou nos ventrículos, e cisticercos racemosos, que correspondem a aglomerados de cistos grandes em forma de cachos de uva, exigem conduta terapêutica mais agressiva. A remoção cirúrgica dos cisticercos presentes no sistema ventricular é geralmente indicada.

As equinococoses

As *equinococoses* ou *hidatidoses* são infecções causadas pelas formas larvárias císticas ou vesiculares de cestoides do gênero *Echinococcus*. Classicamente, apenas quatro espécies faziam parte desse gênero: *E. granulosus*, causadora da equinocose cística; *E. multilocularis*, causadora da equinocose alveolar; e *E. vogeli* e *E. oligarthrus* (hoje conhecida como *E. oligarthra*), causadoras da equinocose policística. Mais recentemente, contudo, estudos genéticos baseados em marcadores moleculares mitocondriais (mtDNA) ou nucleares levaram ao reconhecimento de, pelo menos, nove espécies válidas (Eckert; Thompson, 2017). Na revisão taxonômica do gênero, foram reconhecidas as espécies *E. shiquicus*, de raposas e

roedores tibetanos, e *E. felidis*, de leões africanos, e as variantes genotípicas (de G1 a G10) de *E. granulosus* deram origem a seis espécies, coletivamente denominadas como complexo *E. granulosus sensu lato* (s.l.) (LyMBERY, 2017). Assim, *E. granulosus* s.l. inclui os genótipos G1, G2 e G3, como *E. granulosus sensu stricto* (s.s.); o genótipo G4, de equinos, como *E. equinus*; o genótipo G5, encontrado comumente em bovinos, como *E. ortleppi*; e os genótipos de camelos (G6), de suínos (G7 e G9) e de cervídeos (G8 e G10), como *E. canadensis*. Em nível mundial, *E. multilocularis*, que ocorre em todo o hemisfério norte, e o complexo *E. granulosus* s.l., de distribuição mundial, são os mais importantes em saúde pública humana. Já no Brasil, as espécies mais relevantes são *E. granulosus* s.s. e *E. ortleppi*, ambas do complexo *E. granulosus* s.l., no Sul do país, e *E. vogeli*, no Norte (D'Alessandro; Rausch, 2008; de la Rue et al., 2011). *Echinococcus oligarthra* também ocorre no Norte do Brasil, mas os casos de equinococose policística causadas por essa espécie são raros.

Quanto à morfologia, adultos de espécies do gênero *Echinococcus* (Figura 18.5) são tênias típicas, mas muito menores que aquelas do gênero *Taenia*. O parasito adulto tem apenas de 9 a 11 mm de comprimento e, tipicamente, apresenta quatro segmentos. O segmento anterior é o escólex, que, como em outros cestóides, exibe um rostelo, circundado por acúleos na porção apical, e logo a seguir, quatro ventosas. A porção basal do escólex, o colo, é mais estreita. A partir dela, são gerados os segmentos posteriores, as proglotes, que constituem o corpo do verme, o *estróbilo*. O estróbilo de adultos de *Echinococcus* spp. é tipicamente formado por três proglotes, que apresentam o aparato reprodutivo hermafrodita do verme

em estágios distintos de desenvolvimento. A primeira, onde órgãos como ovários e testículos estão ainda em formação, é chamada de *proglote imatura*. A seguinte, na qual esses órgãos já estão formados e onde a fecundação já pode ocorrer, é denominada *proglote madura*. A proglote distal, por fim, é chamada de *proglote grávida*, porque, nela, já estão presentes os ovos embrionados contendo oncosferas. As estruturas de fixação do escólex, os acúleos e as ventosas, fixam o verme adulto a microvilosidades do intestino delgado do hospedeiro definitivo.

A morfologia da fase larvária, o metacestóide, varia conforme a espécie (Díaz et al., 2011) (Figura 18.6). Os metacestóides de espécies como as do complexo *E. granulosus* s.l. são os chamados de *cistos hidáticos*, que são os agentes etiológicos da *equinococose cística*. *Echinococcus multilocularis*, por sua vez, tem uma forma de metacestóide que consiste em pequenas *vesículas hidáticas* altamente proliferativas e invasivas, e sua multiplicação e propagação no hospedeiro intermediário é comparável, até certo ponto, à propagação tumoral metastática observada no câncer. O metacestóide de *E. multilocularis* é o agente etiológico da *equinococose alveolar*. Os metacestóides de *E. vogeli* e *E. oligarthra*, por sua vez, são *policísticos*; consistem em agregados de cistos de tamanho comumente menor que o de cistos hidáticos, mas muito maiores do que as vesículas de *E. multilocularis*. São os agentes etiológicos da *equinococose policística*.

Os cistos hidáticos de *E. granulosus* s.l., de *E. vogeli* ou *E. oligarthra* consistem em três camadas (Figura 18.6A). A camada interna, celular e proliferativa, é chamada de *camada germinativa*. Ela secreta uma camada intermediária acelular e rica em polissacarídeos, denominada *camada laminar*. Externamente, os cistos são ainda delimitados por uma terceira camada, a *camada adventícia*, que é formada pelo hospedeiro e consiste em uma cápsula de colágeno que também pode ter infiltração de células inflamatórias. As vesículas de *E. multilocularis*, por sua vez, apresentam apenas as camadas germinativa e laminar, pois não induzem a formação da camada adventícia por parte do hospedeiro. Os metacestóides de *Echinococcus* spp. são preenchidos pelo *líquido hidático*, um fluido aquoso rico em proteínas secretadas ou excretadas pelas células do parasito (Santos et al., 2016; Monteiro et al., 2017). O líquido hidático pode também conter proteínas do hospedeiro intermediário, especialmente proteínas séricas, como albumina e imunoglobulinas.

O crescimento de cistos hidáticos (de *E. granulosus* s.l. ou *E. vogeli*, por exemplo) e a multiplicação de vesículas hidáticas (de *E. multilocularis*) dependem da proliferação de células da camada germinativa. Algumas células da camada germinativa de cistos ou vesículas hidáticas também proliferam e diferenciam-se localizadamente para formar as chamadas *cápsulas prolíferas*. Essas cápsulas prolíferas são pequenas vesículas que, inicialmente, ficam presas por um pedúnculo à camada germinativa. Eventualmente, as cápsulas prolíferas podem se desprender da camada germinativa, dando origem a *cistos secundários* (Figura 18.6B).

A forma pré-adulta de espécies do gênero *Echinococcus*, conhecida como *protoescólex*, é formada a partir da camada germinativa de cistos primários ou secundários e das cápsulas germinativas (Martínez et al., 2005) (Figuras 18.6A e 18.7). Cada protoescólex é, essencialmente, um escólex com sua porção anterior (incluindo rostelo e ventosas) invaginada. Os protoescólices são produzidos aos milhares pelo metacestóide

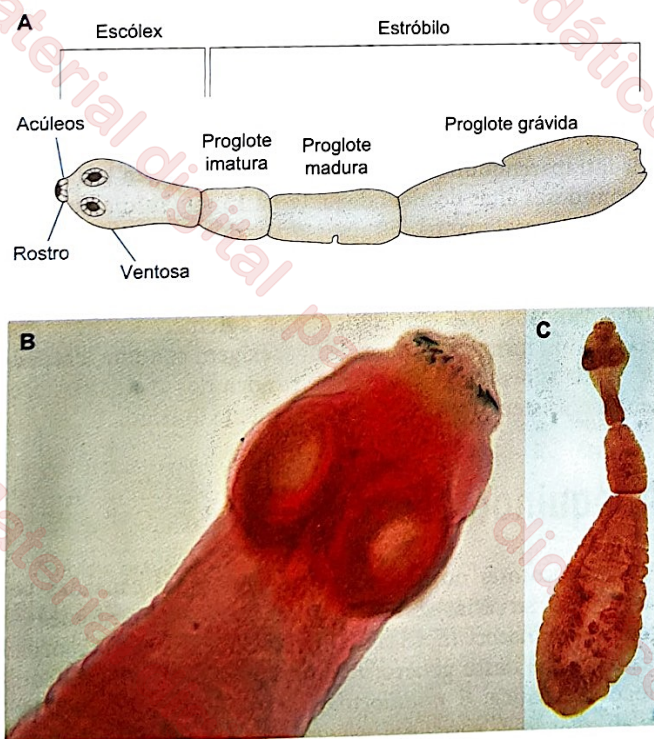


FIGURA 18.5 Verme adulto de *Echinococcus granulosus*. A. Representação esquemática do verme, que tem um comprimento total de 10 a 11 mm. B. Escólex, mostrando o rostelo com os acúleos e as ventosas. C. Verme completo, com o escólex anterior e três proglotes (imatura, madura e grávida), formando o estróbilo. Preparações coradas com carmim. Fotografias de Marcelo Urbano Ferreira.

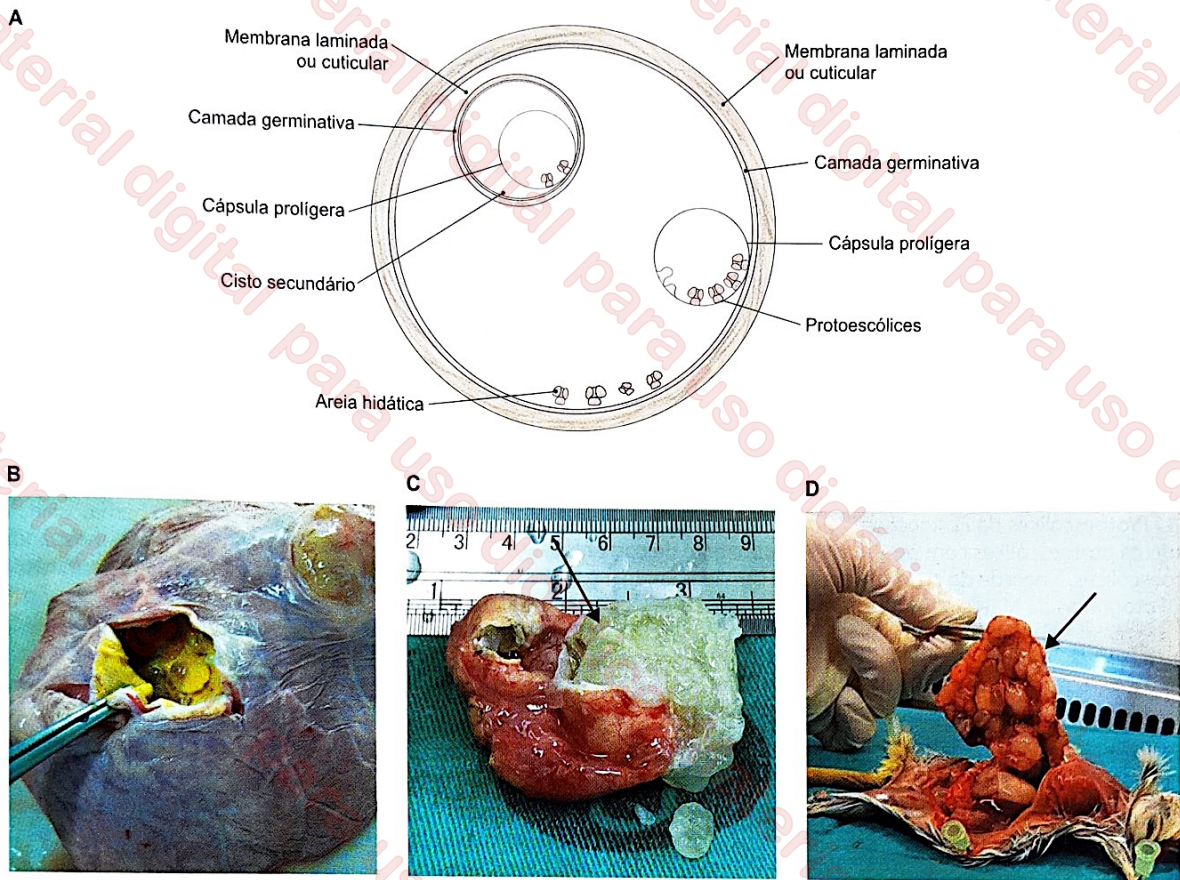


FIGURA 18.6 Metacestoides de *Echinococcus* spp. A. Representação esquemática de um cisto hidático de *Echinococcus granulosus*, mostrando a parede do cisto, formada por três camadas, uma cápsula prolígera, um cisto secundário, protoescolices, e a areia hidática. O cisto é preenchido pelo líquido hidático. B. Cistos hidáticos em fragmento de pulmão bovino; um dos cistos foi aberto e, em seu interior, pode ser visto um cisto secundário. C. Cistos hidáticos de *E. vogeli* em fragmento de tecido pulmonar humano. D. Vesículas hidáticas de *E. multilocularis* em fígado, pulmões e tecidos adjacentes de um hospedeiro experimental (o gerbilo *Meriones unguiculatus*). Em C e D, os metacestoides estão indicados por setas. B e D. Fotografias de Henrique Bunselmeyer Ferreira. C. Fotografia de Nilton Ghiotti de Siqueira (Fundação Hospital Estadual do Acre, Rio Branco, Brasil).

e ficam em suspensão no líquido hidático. Protoescolices vivos no interior de cistos hidáticos, juntamente a restos de protoescolices mortos, especialmente acúleos e corpúsculos calcáreos (estruturas microscópicas de carbonato de cálcio abundantes em cestoides), formam um material que sedimenta quando o líquido hidático é coletado (com fins diagnósticos, por exemplo), e por isso é denominado *areia hidática*.

Os ciclos vitais de cestoides do gênero *Echinococcus* envolvem dois hospedeiros mamíferos: o *hospedeiro definitivo* que abriga o parasito adulto, é um *carnívoro* (geralmente um canídeo), e o *hospedeiro intermediário* que abriga a forma larvária (o metacestóide), é um *herbívor* ou um *onívoro* (Romig et al., 2017) (Figura 18.8). No Sul do Brasil, os ciclos vitais das espécies prevalentes do gênero *Echinococcus* (*E. granulosus* s.s. e *E. ortleppi*) são tipicamente mantidos com a participação humana. O cão doméstico é o hospedeiro definitivo mais frequente, e os hospedeiros intermediários mais comuns são os ovinos, para *E. granulosus* s.s., e os bovinos, para *E. ortleppi*. Essas duas espécies podem também infectar o ser humano (de la Rue et al., 2011). No intestino do hospedeiro definitivo, o verme adulto vive aproximadamente 5 meses e causa mínima inflamação na mucosa intestinal. Cada adulto libera, a cada 2 semanas, cerca de 1.000 ovos, morfologicamente semelhantes aos de *Taenia* spp. Os ovos chegam ao meio ambiente

junto às fezes dos cães e podem permanecer viáveis por até 3 a 4 anos. Um ovo, quando ingerido por um hospedeiro intermediário (incluindo o ser humano), eclode e libera uma oncosfera. Esta penetra o epitélio intestinal e, ao alcançar o sistema venoso ou linfático, migra até um órgão-alvo, onde se estabelece. Os órgãos normalmente infectados são o fígado e os pulmões. Neles, a oncosfera diferencia-se no cisto hidático. Os cães domésticos, em geral, são infectados ao ingerirem vísceras de ovinos ou bovinos com *cistos hidáticos férteis*, com protoescolices viáveis em seu interior. No intestino delgado do cão, os protoescolices ingeridos desenvolvem-se em vermes adultos, fechando o ciclo vital do parasito.

No Norte do Brasil, o ciclo vital mais comum é o de *E. vogeli*. Esse parasito tem como hospedeiros definitivos típicos não só os cães domésticos, mas também um *canídeo silvestre*, *Speothos venaticus*, conhecido como *cachorro-vinagre*, *cachorro-do-mato-vinagre* ou, simplesmente, *cachorro-do-mato*. *Echinococcus vogeli* tem como seu hospedeiro intermediário principal um roedor, a paca (*Agouti paca*). Assim como ocorre para *E. granulosus* s.l., o ser humano é um hospedeiro intermediário acidental de *E. vogeli*, e pode infectar-se pela ingestão de ovos do parasito tanto no ambiente doméstico como no ambiente silvestre.

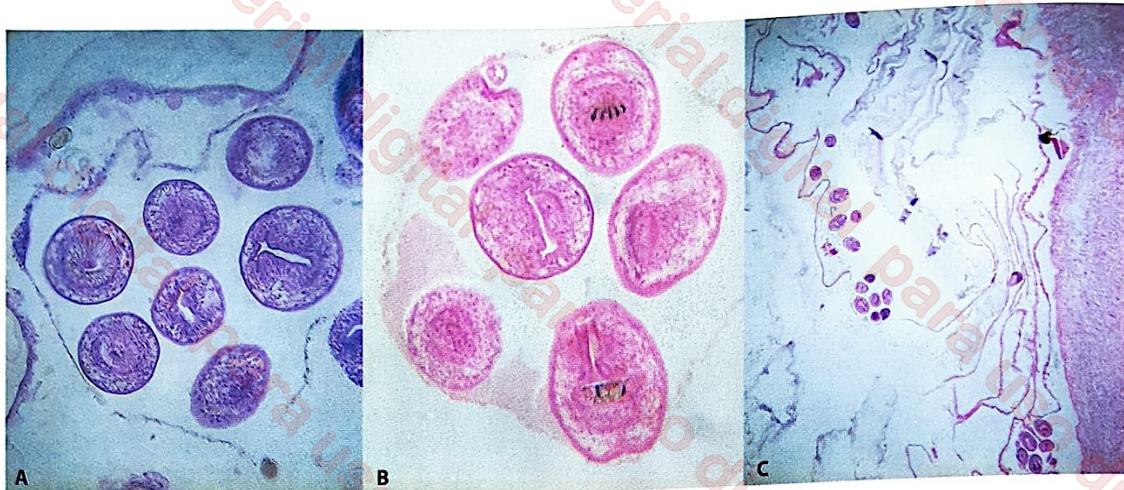


FIGURA 18.7 Protoescolices de *Echinococcus granulosus*. A e B. Cortes histol3gicos de cistos hidáticos, corados com hematoxilina-eosina, mostrando os protoescolices com seus acúleos. C. Imagem de corte histol3gico de cisto hidático em menor aumento, mostrando, além dos protoescolices, a parede do cisto, incluindo as camadas laminar e adventícia (à direita), mais espessas, e a camada germinativa, mais delgada. Fotografias de Marcelo Urbano Ferreira.

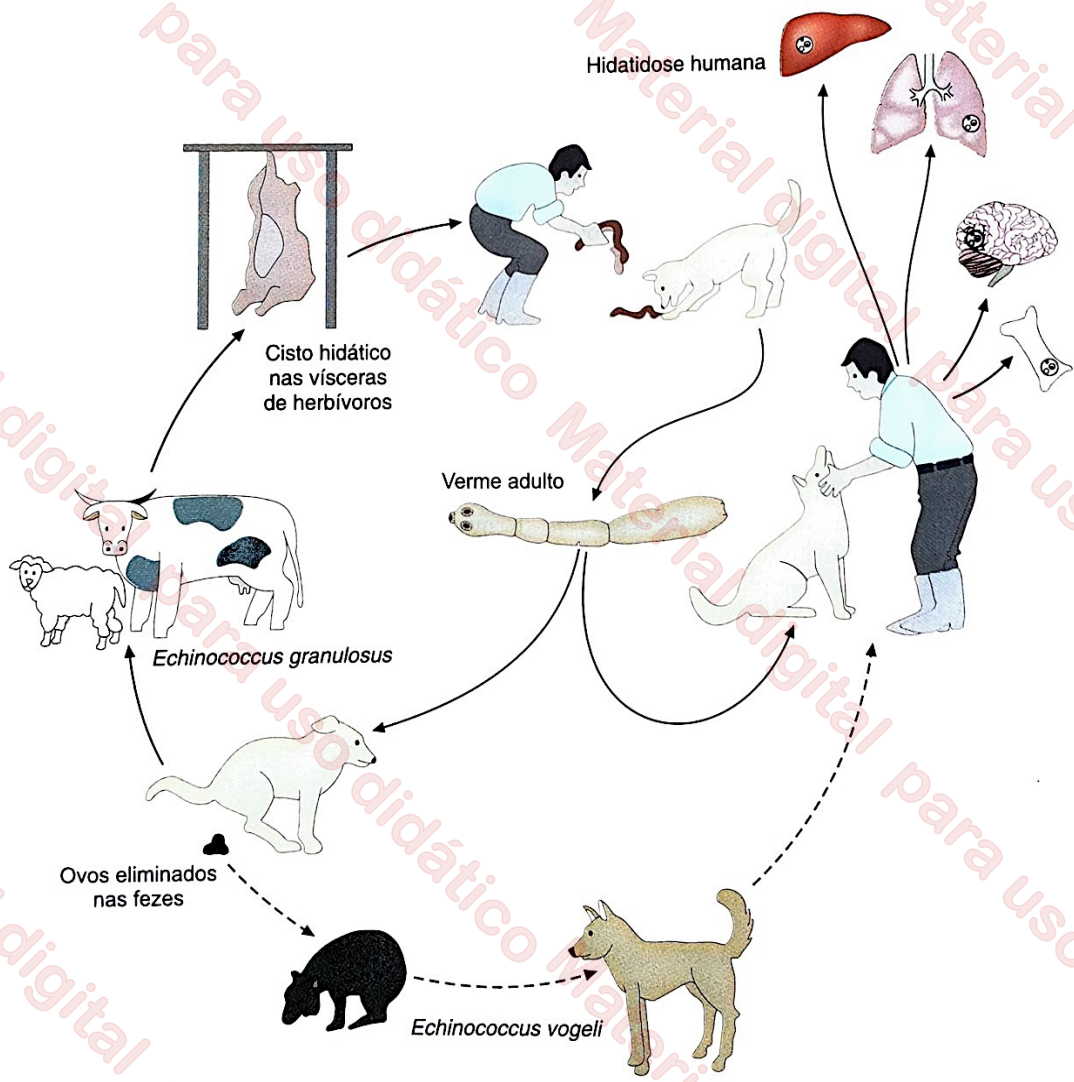


FIGURA 18.8 Ciclos vitais de *Echinococcus granulosus* s.s. e de *E. vogeli*. O ciclo vital de *E. granulosus* s.s., que tem como principal hospedeiro intermediário o carneiro, está representado com setas de linhas contínuas. O ciclo vital de *E. vogeli*, cujo principal hospedeiro intermediário é a paca, está representado com setas de linhas tracejadas. Em ambos os ciclos, o ser humano é um hospedeiro intermediário acidental.

As infecções humanas por espécies do gênero *Echinococcus* estão entre as helmintíases mais prevalentes em todo o mundo. A equinococose alveolar, causada por *E. multilocularis*, é a mais grave do ponto de vista clínico, mas se restringe a países do hemisfério norte. Já a equinococose cística, causada pelo complexo *E. granulosus* s.l., tem distribuição mundial, com casos registrados em todos os continentes, à exceção da Antártida. Estima-se que a incidência das equinococoses alveolar e cística em nível mundial seja de 18.200 e de 188.000 novos casos por ano, respectivamente (Deplazes et al., 2017). Na América do Sul, o Cone Sul, incluindo o Sul do Brasil, a Argentina, o Chile, o Uruguai e a região andina, principalmente o Peru, são consideradas regiões endêmicas ou hiperendêmicas para a equinococose cística. Estima-se para essas regiões uma incidência da ordem de 5.000 novos casos de equinococose cística por ano, com uma taxa de mortalidade de 2,9% (World Health Organization, 2017). Além disso, os casos tratados cirurgicamente (50 a 60% deles, aproximadamente) demandam, em média, 10,6 dias de hospitalização, o que implica custos elevados para os sistemas de saúde. A equinococose cística determina ainda perdas econômicas significativas a países em desenvolvimento, devido a seus efeitos sobre a produção pecuária (Budke et al., 2006). Na América do Sul, a prevalência da equinococose cística em ovinos e bovinos abatidos em frigoríficos com inspeção sanitária oscila entre 20 e 95% (World Health Organization, 2017), e as perdas econômicas ocasionadas pela infecção decorrem principalmente da redução de peso das carcaças e da condenação de vísceras, como o fígado e os pulmões. Além disso, os animais com cistos apresentam menor rendimento em termos de lã, no caso de ovinos, e de leite, especialmente no caso de bovinos.

Os dados epidemiológicos são muito mais escassos para a equinococose policística, causada por *E. vogeli*. Os casos de equinococose cística em seres humanos são encontrados sobretudo na Amazônia, tanto no Brasil como na Colômbia e no Peru, mas já há registros de casos no Cerrado brasileiro e na Província de Misiones, no Nordeste da Argentina (Vizcaychipi et al., 2013; Mayor et al., 2015; Bittencourt-Oliveira et al., 2018). Esses dados sugerem que a área de distribuição de *E. vogeli* está se estendendo da Amazônia em direção ao sul. Mais de 200 casos de equinococose policística humana já foram registrados oficialmente em 12 países das Américas do Sul e Central, a maioria deles no Brasil (Mayor et al., 2015). Acredita-se, contudo, que haja uma prevalência muito maior da doença, uma vez que grande parte dos casos não chega a ser notificada às autoridades sanitárias.

No que diz respeito às estatísticas sanitárias oficiais no Brasil, apenas a equinococose cística é uma doença de notificação compulsória e, ainda assim, apenas no estado do Rio Grande Sul e a partir de 2010. Além disso, a cobertura limitada oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de equinococose é outro determinante de subnotificação. Com isso, considera-se que os dados epidemiológicos oficiais hoje disponíveis para as equinococoses no Brasil representem subestimativas da incidência e da prevalência reais.

Aspectos clínicos e diagnósticos das equinococoses

A equinococose humana nas Américas é contraída pela ingestão de ovos de *E. granulosus* (equinococose cística) ou de *E. vogeli* e *E. oligarthra* (equinococose policística). O período

de incubação varia amplamente e a sintomatologia é comparável à observada em tumores de crescimento lento e depende essencialmente da localização e do tamanho do cisto hidático. Nos casos descritos no Brasil, a expressão clínica da hidatidose policística não se distingue daquela da hidatidose cística por *E. granulosus*. No fígado (especialmente o lobo direito), sua localização mais comum e onde se alojam cerca de 70% dos cistos, a infecção causa certo desconforto abdominal depois de alcançar um tamanho considerável. A pressão sobre as vias biliares pode levar à icterícia obstrutiva. Quando os cistos hepáticos se rompem espontaneamente, os protoescolices nele contidos espalham-se por toda a cavidade peritoneal, ocasionando a formação de numerosos cistos secundários. Nos pulmões (acometidos em cerca de 20% dos casos), um cisto pode provocar certa dispnéia, mas frequentemente sua presença é diagnosticada apenas em exames radiológicos de rotina ou quando o cisto se rompe, liberando seu conteúdo no interior dos brônquios ou da cavidade pleural. Múltiplos cistos são encontrados em cerca de 30% dos casos. Dor torácica, tosse, dispnéia e hemoptise são sinais e sintomas comuns nessa situação. A ruptura de cistos hidáticos geralmente provoca reações alérgicas, com prurido, reações cutâneas urticariformes, febre irregular e eosinofilia; podem ocorrer reações anafiláticas. A infecção bacteriana secundária dos cistos é outra situação em que é possível a ocorrência de febre. Na hidatidose cística, cerca de 5 a 10% dos cistos hidáticos localizam-se fora do fígado ou dos pulmões. O baço (1 a 3%), o cérebro (< 1%), os rins (1 a 4%), os ossos (< 1%) e a musculatura esquelética (até 2%) são alguns dos sítios alternativos descritos.

O diagnóstico da hidatidose humana é geralmente sugerido por exames de imagem: ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética do abdome e radiografia simples ou tomografia computadorizada do tórax. A ultrassonografia, método considerado padrão-ouro para a visualização de cistos intra-abdominais, possibilita a classificação dos cistos em estágios, de acordo com seus aspectos morfológicos e sua viabilidade. Com essa finalidade, utiliza-se a padronização proposta pela OMS em 2003 (Kern et al., 2017). A confirmação do diagnóstico é feita com o achado de anticorpos específicos em sorologia (Siles-Lucas et al., 2017). Em geral, o diagnóstico é feito em duas etapas. Na primeira, utilizam-se testes de alta sensibilidade, como ELISA, hemaglutinação indireta ou inibição de hemaglutinação com antígenos totais do parasito. Como esses testes exibem reatividade cruzada com outras infecções por helmintos, com consequente perda de especificidade, a segunda etapa envolve testes sorológicos confirmatórios de alta especificidade, como a imunodifusão radial e o *immunoblot*. A sensibilidade diagnóstica da sorologia situa-se entre 80 e 100% e a especificidade entre 88 e 96%. Não se recomenda a punção rotineira dos cistos com finalidade diagnóstica, pelo risco de infecção secundária, anafilaxia e disseminação dos protoescolices. No entanto, em anos recentes, essa modalidade diagnóstica vem sendo adotada com maior segurança, possibilitando o achado de restos de membranas e de areia hidática em material de punção.

O tratamento ideal depende do local de infecção e do estádio dos cistos. As opções disponíveis para o tratamento de cistos abdominais, na equinococose cística, são: (i) tratamento exclusivamente clínico com derivados benzimidazólicos; (ii) técnicas de esterilização percutânea minimamente

invasivas; e (iii) cirurgia, precedida de esterilização dos cistos. Pode-se também optar pela conduta expectante, ou seja, o seguimento dos cistos quanto ao crescimento, sem intervenção terapêutica. Cistos pequenos, com diâmetro de até 5 a 7 cm, podem ser eliminados com quimioterapia, com 60 a 80% de sucesso. O medicamento mais eficaz é o albendazol (10 a 15 mg/kg de peso corporal por dia em, pelo menos, três ciclos de 30 dias de tratamento). Tradicionalmente, os ciclos de tratamento são espaçados com intervalos de 15 dias de repouso, com o objetivo de diminuir o risco de efeitos colaterais pelo albendazol (neutropenia, hepatotoxicidade), mas talvez essa conduta reduza a eficácia do regime de tratamento. A remoção do conteúdo líquido dos cistos de até 10 cm de diâmetro pode ser obtida mediante a aspiração percutânea, seguida de injeção de agentes cisticidas. O esvaziamento do cisto pode ser feito simplesmente pela agulha de punção, durante o procedimento, ou com a instalação de um cateter de maior calibre, especialmente em cistos com mais de 10 cm de diâmetro ou um volume superior a 1 l. Algumas técnicas de cateterização percutânea tornam possível a remoção de membranas do parasito, além do conteúdo líquido dos cistos (Kern et al., 2017). A remoção cirúrgica foi considerada, até recentemente, a única terapêutica disponível para os cistos com mais de 10 cm de diâmetro. Deve ser realizada em serviços de referência, com ampla experiência no procedimento. Tradicionalmente, recomenda-se que, durante a cirurgia, parte do líquido presente no cisto seja retirado, para que um agente cisticida (solução salina hipertônica [30%] ou etanol [70 a 95%]) seja instilado, inativando a camada germinativa e impedindo a disseminação de protoescolices caso o cisto se rompa. Meia hora depois desse procedimento, o cisto pode ser removido com segurança.

Prevenção e controle de teníase, cisticercose e equinococoses

Por se tratarem de zoonoses, isto é, doenças transmitidas de animais para seres humanos e vice-versa, as teníases, cisticercoses e equinococoses estão estreitamente associadas a fatores socioculturais, como hábitos de alimentação e higiene humanos, condições sanitárias e práticas de alimentação e manejo de animais domésticos. Mas, justamente pelo fato de a transmissão dos parasitos ter forte influência humana, essas zoonoses são consideradas potencialmente erradicáveis (World Health Organization, 2017); para isso, são necessárias estratégias integradas que envolvem ações nas áreas de saúde humana, saúde animal e educação e meio ambiente.

No caso de *Taenia* spp., os ciclos vitais são especialmente vulneráveis a estratégias de controle, pois o parasito requer seres humanos como hospedeiros definitivos, e não há reservatório animal. Assim, os seres humanos são a única fonte de infecção para os hospedeiros intermediários. Além disso, há métodos adequados para o diagnóstico da infecção humana, e a vigilância sanitária animal controla as cisticercoses suína e bovina. Também há medicamentos eficazes para o tratamento em massa de populações humanas. Entretanto, a prática de abate clandestino de suínos e bovinos exclui os procedimentos rotineiros de inspeção sanitária, constituindo-se um dos principais obstáculos ao controle das teníases em regiões com padrão sanitário inadequado, especialmente em países

em desenvolvimento. Nesses países, as populações humanas infectadas são uma fonte de infecção que assegura a manutenção das cisticercoses humana e animal. O tratamento em massa é uma das medidas sugeridas em regiões de elevada endemicidade de teníases (Carpio et al., 2018). No Brasil, cada domicílio de indivíduos com quadro clínico compatível com cisticercose ou anticorpos específicos detectados é considerado um foco. Todos os indivíduos do domicílio e seus contatantes são tratados com praziquantel e orientados quanto às medidas de prevenção e controle de infecção (Brasil, 2004).

No caso de *Echinococcus* spp., as perspectivas de controle e erradicação são distintas para as diferentes formas de equinococose. A *equinococose cística* é considerada de mais fácil controle e passível de erradicação (World Health Organization, 2017). Como o ciclo vital de espécies do complexo *E. granulosus* s.l. é mantido predominantemente no ambiente doméstico, entre o cão e os animais de criação (principalmente ovinos e bovinos), o controle efetivo da transmissão dos parasitos ou até a erradicação da doença podem ser alcançados com a implementação de medidas relativamente simples. São recomendados o tratamento periódico dos cães com anti-helmínticos, como o praziquantel, e medidas de controle sanitário quando do abate de ovinos e bovinos, com a destruição de vísceras contaminadas por cistos hidáticos. Também é considerada fundamental a implementação de programas de educação, para que os cães não sejam alimentados com vísceras contaminadas por cistos hidáticos quando do abate de ovinos e bovinos em propriedades rurais. Programas de controle e erradicação da equinococose cística já se mostraram efetivos em ilhas, como a Islândia, a Nova Zelândia, a Tasmânia, o Chipre e as Malvinas argentinas (Eckert; Thompson, 2017). Contudo, no Brasil e em outros países continentais, como a Argentina, o Chile, o Uruguai e a Austrália, os programas de controle implementados têm apresentado resultados mais modestos, devido às maiores extensões territoriais a serem controladas.

As formas policística e alveolar da equinococose, por sua vez, são consideradas de controle mais difícil que a equinococose cística, pois os ciclos vitais de *E. vogeli* e *E. multilocularis* envolvem espécies selvagens como hospedeiros definitivos e intermediários (Romig et al., 2017; World Health Organization, 2017). Para a prevenção de infecções por *E. multilocularis* é preconizado o tratamento com anti-helmínticos para cães domésticos que tenham acesso a roedores silvestres e também para cães de rua e canídeos selvagens, especialmente raposas. No caso de animais de rua ou selvagens, a administração do tratamento requer o uso de iscas, em um tipo de estratégia que reduziu drasticamente a prevalência da equinococose alveolar na Europa e no Japão (Eckert; Thompson, 2017). Estratégias similares são recomendadas para o controle da equinococose policística; porém, a implementação dessas estratégias mostra-se, até o momento, inviável, considerando as limitações econômicas e as extensões territoriais das áreas endêmicas para *E. vogeli* na América do Sul.

A vacinação como forma de prevenção da cisticercose e das equinococoses é ainda uma perspectiva distante. Algumas formulações vacinais baseadas em antígenos recombinantes estão em testes para uso veterinário e se espera que, no futuro, venham a auxiliar no controle da transmissão dos parasitos. Mais detalhes sobre o desenvolvimento de vacinas contra a cisticercose e as equinococoses podem ser encontrados adiante (ver Parasitologia em Foco).

As himenolepiases

As *himenolepiases* são infecções intestinais causadas por duas espécies de cestoides do gênero *Hymenolepis*: *Hymenolepis nana* e *H. diminuta*. As himenolepiases humanas causadas por *H. nana* são bastante comuns, enquanto as causadas por *H. diminuta* são raras.

Hymenolepis nana (Figura 18.9) mede, na sua forma adulta, de 15 a 40 mm comprimento. Apesar do tamanho relativamente pequeno, o verme adulto pode ter até 200 proglotes; por isso, também é chamado de *tênia anã*, em comparação a adultos de *Taenia*. O escólex apresenta um *rostelo retrátil*, com uma única fileira de 20 a 30 *acúleos*, e *quatro ventosas*. O verme adulto habita o íleo de seres humanos e cada proglote grávida contém entre 100 e 200 ovos embrionados.

Hymenolepis nana apresenta dois tipos de ciclo vital, um deles *direto* (envolvendo apenas o hospedeiro humano), e o outro *indireto*, que envolve um hospedeiro definitivo mamífero, humano ou roedor, e um inseto como hospedeiro intermediário (Galan-Puchades, 2015). O *ciclo direto* (Figura 18.10), sem a participação de um hospedeiro intermediário, representa uma exceção em ciclos vitais de cestoides. Nele, as proglotes grávidas do verme adulto liberam ovos individualmente, pelo poro genital, ou em massa, por desintegração de toda a proglote. Os ovos liberados são eliminados com as fezes para o ambiente, onde permanecem viáveis por até 10 dias. Quando ingeridos por um novo hospedeiro humano, os ovos eclodem no intestino delgado e liberam os embriões (*oncosferas*). As oncosferas, por sua vez, penetram as vilosidades intestinais e, em 4 dias, transformam-se em *larvas cisticercoides*. Essas larvas rompem então as vilosidades e retornam ao lúmen intestinal. Lá, evaginam seus escólices, com os quais se fixam à mucosa ilíaca. Em 10 a 12 dias, desenvolvem-se em vermes adultos estrobilizados. Após mais 2 a 3 semanas, inicia-se a oviposição, fechando o ciclo. O ciclo vital direto de *H. nana* pode manter-se também por *autoinfecção interna*, que resulta

da eclosão de ovos e liberação de oncosferas no lúmen intestinal do próprio hospedeiro infectado. A longevidade média dos vermes adultos é de 4 a 6 semanas, mas a autoinfecção interna torna possível que a infecção por *H. nana* persista por anos em um hospedeiro humano.

O *ciclo indireto* de *H. nana* ocorre quando ovos do parasito são ingeridos por espécies de insetos que podem atuar como *hospedeiros intermediários*, como várias espécies de coleópteros (besouros) e de sifonápteros (pugas). Nesses insetos, os ovos eclodem e as oncosferas liberadas desenvolvem-se em larvas cisticercoides. Seres humanos e roedores, que atuam como hospedeiros definitivos, infectam-se ao ingerirem (acidentalmente, no caso do ser humano) insetos infectados com cisticercoides. Nos hospedeiros definitivos, os cisticercoides desenvolvem-se em vermes adultos, como no ciclo direto. Há evidências de que as infecções em roedores seriam causadas por uma linhagem ou subespécie do parasito, chamada de *H. nana* var. *fraterna*, mais adaptada a esse tipo de hospedeiro animal, mas ainda infectante para seres humanos. Em contrapartida, isolados de *H. nana* de seres humanos não são infectantes para roedores (Macnish et al., 2002). A possível linhagem ou subespécie de *H. nana* humana seria derivada da linhagem de roedores.

As infecções por *H. nana* são geralmente assintomáticas. Perda de apetite, dor abdominal e diarreia ocorrem ocasionalmente em crianças que albergam grande quantidade de vermes adultos, com possível repercussão em seu estado nutricional (Mirdha; Samantray, 2002). A himenolepiase por *H. nana* é a cestodíase humana mais prevalente em nível mundial, com uma estimativa de cerca de 20 milhões de indivíduos infectados em todo o mundo (Soares Magalhães et al., 2013).

Hymenolepis diminuta, por sua vez, é um cestóide que parasita o intestino delgado de ratos e camundongos e que, eventualmente, pode infectar seres humanos. O verme adulto, com 20 a 60 cm de comprimento, é semelhante a *H. nana*, embora bem maior. Seu escólex, apesar de conter um rostelo, *não tem*

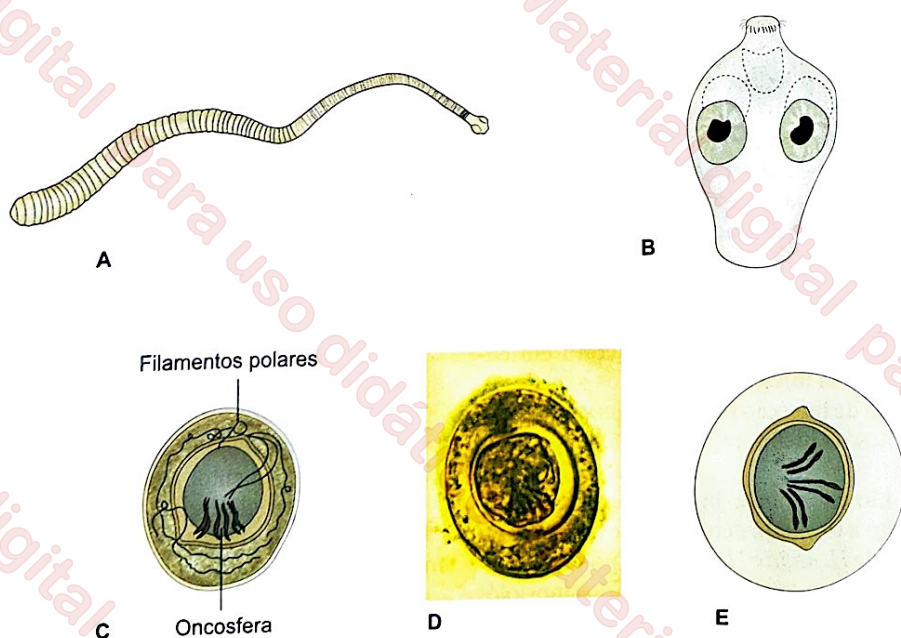


FIGURA 18.9 *Hymenolepis nana* e *H. diminuta*. A. Esquema do verme adulto completo de *H. nana*, que mede de 15 a 40 mm de comprimento. B. Escólex de *H. nana*, com ventosas e um rostelo com uma fileira de acúleos. C e D. Ovo de *H. nana* contendo uma oncosfera e os filamentos polares. E. Ovo de *H. diminuta*. Fotografia de Cláudio Santos Ferreira.

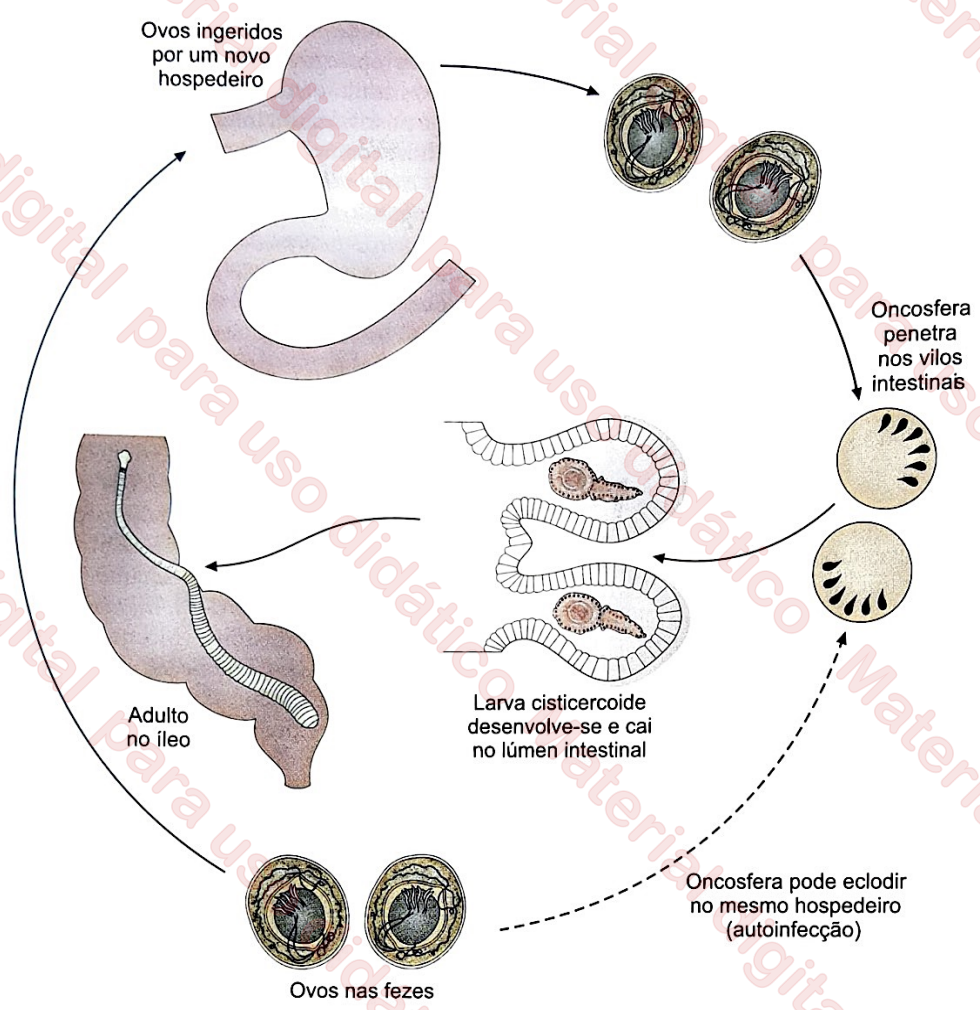


FIGURA 18.10 Ciclo vital direto de *H. nana*. A seta de linha tracejada representa o mecanismo de autoinfecção interna.

acúleos. Os hospedeiros intermediários são insetos, especialmente coleópteros, nos quais se desenvolve a larva cisticercoide. Os seres humanos adquirem o parasito acidentalmente, ao ingerirem insetos infectados, junto a alimentos contaminados ou diretamente do ambiente (p. ex., no caso de exploração oral do ambiente por parte de crianças). Do ponto de vista clínico, a infecção por *H. diminuta* é normalmente assintomática, mas sintomas como dor abdominal e diarreia leve podem ocorrer. Não havendo reinfecção, a cura ocorre espontaneamente em 5 a 7 semanas, período que corresponde à longevidade média do verme adulto.

Hymenolepis diminuta ocorre em todo o mundo, mas primariamente como um parasito de ratos domésticos. As infecções em seres humanos comumente acontecem em comunidades pobres e com alta infestação de insetos e roedores. Poucas centenas de casos de infecção por *H. diminuta* em seres humanos foram descritos na literatura, a maioria em crianças (Gupta et al., 2016).

O diagnóstico da himenolepiase, independentemente da espécie infectante, é feito a partir da detecção de ovos nas fezes (ver Capítulo 20). Ovos de *H. nana* e *H. diminuta* podem ser facilmente diferenciados entre si com base em critérios morfológicos, pois os filamentos polares presentes na membrana interna dos ovos de *H. nana* (Figura 18.9C) não são encontrados em ovos de *H. diminuta* (Figura 18.9E). O tratamento consiste em dose única (10 a 25 mg/kg de peso) de praziquantel.

As difilobotríases

As difilobotríases, ou esparganoses, são infecções causadas por espécies de cestoides do gênero *Diphyllobothrium*, membros da ordem Pseudophyllidea, da subclasse Eucestoda. Esses parasitos são os únicos cestoides pseudofilídeos que comumente têm seres humanos como hospedeiros definitivos. No ser humano, os vermes adultos são encontrados no lúmen do intestino delgado, principalmente no íleo e, menos comumente, no jejuno (Jimenez et al., 2012). Pelo menos 14 espécies do gênero *Diphyllobothrium* infectam seres humanos, mas as espécies mais comuns em casos de difilobotríase humana são *Diphyllobothrium latum*, um parasito de peixes de água doce, e *D. pacificum*, um parasito de peixes marinhos (Jimenez et al., 2012, Kuchta et al., 2013). Quando adulto, *D. latum*, também conhecido como *tênia do peixe* ou *botriocéfalo*, mede de 3 a 12 m de comprimento, e os vermes maiores podem ter de 3.000 a 4.000 proglotes. *Diphyllobothrium pacificum* e outras espécies do mesmo gênero são menores, e raramente medem mais que 1 m de comprimento.

O ciclo vital de espécies do gênero *Diphyllobothrium* (Figura 18.11) requer três espécies hospedeiras: um mamífero, como hospedeiro definitivo, e um crustáceo e um peixe, como hospedeiros intermediários (Scholz et al., 2009). Para a manutenção do ciclo, é necessário que as fezes do hospedeiro

definitivo, infectadas por ovos eliminados pelo verme adulto, sejam despejadas em águas nas quais haja hospedeiros intermediários adequados. No hospedeiro definitivo, um *D. latum* adulto elimina por dia aproximadamente 1 milhão de ovos elípticos, operculados e não embrionados. Quando os ovos entram em contato com a água, uma larva chamada de **coracídeo** desenvolve-se e eclode do ovo em cerca de 2 semanas. O coracídeo é uma **oncosfera envolta por cílios móveis**, que nada livremente até encontrar e ser ingerida por um **microcrustáceo**, que atua como **primeiro hospedeiro intermediário**. No crustáceo, o coracídeo penetra a parede intestinal e, na hemocele, desenvolve-se em uma larva **procercoide**, caracterizada por um apêndice posterior (**cercômero**) com seis acúleos. O **segundo hospedeiro intermediário**, um peixe, adquire o parasito ao ingerir crustáceos infectados por procercoides. No peixe, o procercoide dá origem à larva **plerocercóide** ou **espárgano**, que atravessa a mucosa intestinal e invade músculos, vísceras ou tecido conjuntivo. Do ponto de vista epidemiológico, a presença de plerocercóides em músculos, fígado e gônadas, mais consumidos por seres humanos, é de maior relevância, mas sabe-se também que os plerocercóides podem migrar das vísceras para os músculos mesmo após a morte do peixe hospedeiro.

O ser humano e outros mamíferos carnívoros, incluindo cães e gatos domésticos e carnívoros selvagens, infectam-se ao ingerirem carne de peixe crua ou malcozida contendo plerocercóides.

No hospedeiro definitivo mamífero, a larva plerocercóide desenvolve-se no verme adulto, fechando o ciclo do parasito. No ser humano, um verme adulto alcança a maturidade e começa a produzir ovos 2 a 6 semanas após a ingestão do plerocercóide. Adultos de *Diphyllobothrium* são considerados extremamente longevos; há registros de infecções humanas com até mais de 10 anos. Entretanto, há a possibilidade de que tais casos extremos de longevidade tenham sido, na realidade, situações nas quais houve múltiplas infecções sucessivas do mesmo hospedeiro humano ao longo de muitos anos.

Diversas espécies podem atuar como hospedeiras intermediárias ou definitivas de *Diphyllobothrium* spp. (Scholz et al., 2009). Aproximadamente 40 espécies de crustáceos copépodos de água doce ou salgada e pertencentes a diferentes gêneros, como *Acanthodiaptomus*, *Cyclops* e *Diaptomus*, podem albergar procercoides. Da mesma maneira, diversas espécies de peixes são comumente parasitadas por plerocercóides de *Diphyllobothrium* spp., incluindo peixes de água doce, marinhos e anádromos (que migram do mar para os rios, para desovar, como os salmonídeos). Parece não haver grande especificidade das diferentes espécies do gênero *Diphyllobothrium* em relação às suas espécies hospedeiras e, em muitos dos casos registrados na literatura, não há certeza da espécie do parasito encontrada em um primeiro ou segundo hospedeiro intermediário. Essa falta de especificidade do parasito mantém-se em

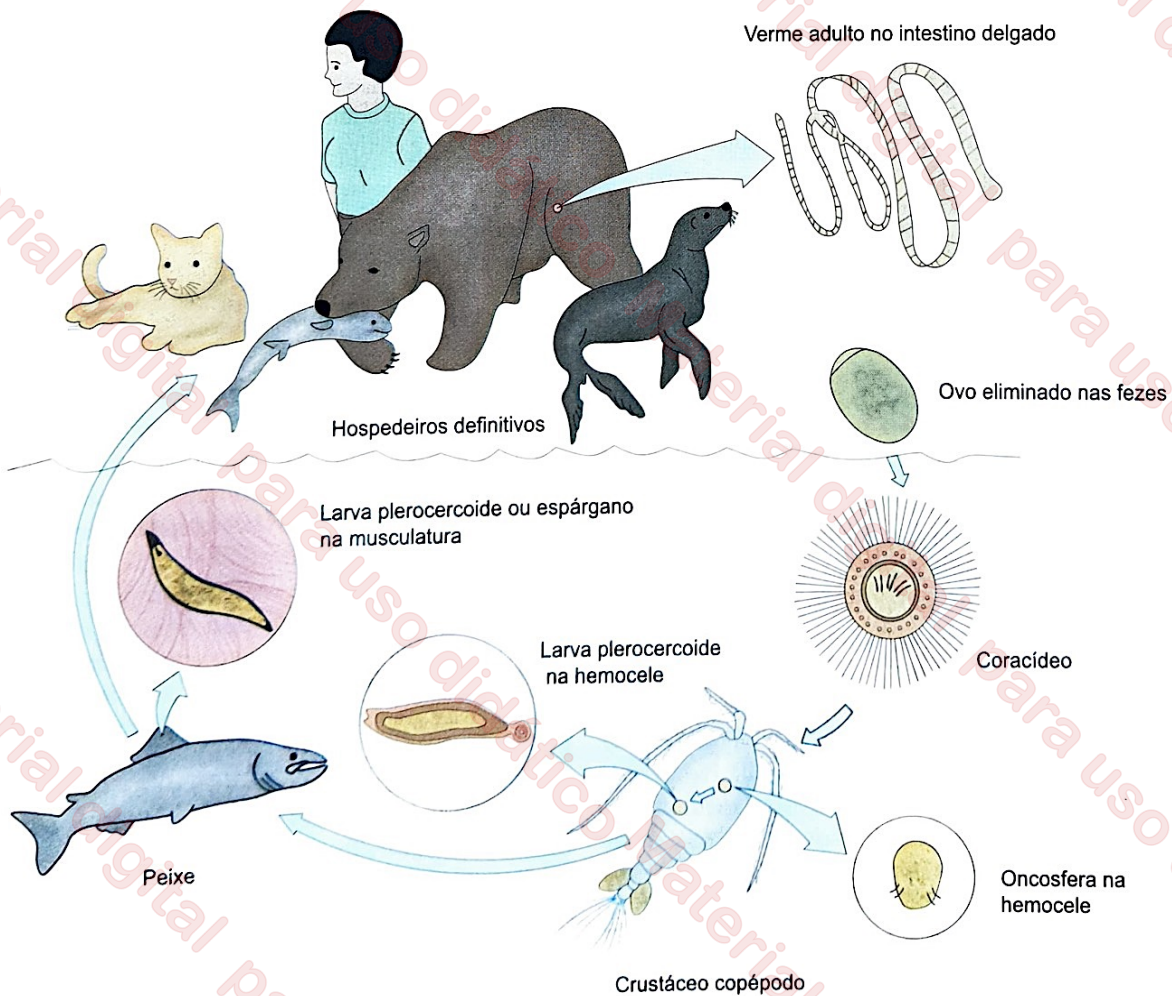


FIGURA 18.11 Ciclo vital de *Diphyllobothrium latum*. Observam-se três espécies hospedeiras: um mamífero (entre eles, o ser humano), como hospedeiro definitivo, e um crustáceo e um peixe, como hospedeiros intermediários.

relação ao hospedeiro definitivo. Assim, seres humanos podem ser infectados por espécies do gênero *Diphyllbothrium* que normalmente seriam encontradas como adultas em hospedeiros definitivos tão diversos, como felinos, ursos ou focas e leões-marinhos.

Apesar do grande comprimento dos vermes adultos, muitos casos de difilobotríase humana são assintomáticos, mas podem ocorrer desde sintomas leves até algumas complicações clínicas mais sérias (Jimenez et al., 2012). Os sintomas mais comuns são inespecíficos e se assemelham àqueles das teníases, incluindo dores abdominais, diarreia, náuseas e vômito, entre outros. Em casos de infecções intensas, podem ocorrer obstrução intestinal e inflamações na vesícula e nos ductos biliares (colecistites e colangites). Já em infecções prolongadas, especialmente por *D. latum*, pode ocorrer a denominada *anemia megaloblástica*, ocasionada por deficiência de vitamina B₁₂ em células sanguíneas. O verme compete em vantagem com o hospedeiro pela absorção dessa vitamina, absorvendo cerca de 80% da vitamina B₁₂ disponível no intestino.

Estima-se em 20 milhões o número de casos de difilobotríase humana em todo o mundo. O principal fator de risco para a contaminação humana é o consumo de carne de peixe crua, comum em muitos países (Scholz et al., 2009). A distribuição de espécies do gênero *Diphyllbothrium* é geralmente associada a águas frias, uma vez que a maioria dos casos de difilobotríase é registrada em países da região paleártica (Europa e norte da África e da Ásia) e do norte da América do Norte. Entretanto, há transmissão da difilobotríase na América do Sul, especialmente na costa do Oceano Pacífico. *Diphyllbothrium latum* é frequentemente encontrado em infecções humanas no norte da Europa, Sibéria, América do Norte, China e Japão, tendo sido introduzido na América do Sul por imigrantes europeus.

Diphyllbothrium pacificum é endêmico na costa do Oceano Pacífico, tanto na América do Sul como no Sudeste Asiático. Na América do Sul, há relatos de infecções humanas por *D. latum* ou por *D. pacificum* na Argentina, no Brasil, no Chile, no Equador e no Peru. No Brasil não existe transmissão autóctone, mas além de registros esporádicos de ocorrência de difilobotríase humana, houve surtos da doença associados ao consumo de peixe cru, entre 2004 e 2005, no Rio de Janeiro e em São Paulo (Sampaio et al., 2005).

O diagnóstico da difilobotríase humana é feito principalmente a partir da identificação microscópica de ovos operculados em amostras de fezes, o que possibilita a determinação do agente infeccioso em nível de gênero. A determinação da espécie do parasito em geral só ocorre quando há eliminação espontânea de proglotes nas fezes; pode ser feito um exame histológico, no qual são analisadas características morfológicas diferenciais no poro genital. Muitas vezes, as amostras são identificadas automaticamente como sendo de *D. latum*, o que faz com que a prevalência de infecções por outras espécies do gênero *Diphyllbothrium* seja subestimada (Scholz et al., 2009). Mais recentemente, passaram a ser utilizados também métodos moleculares no diagnóstico da difilobotríase, que tornam possível a determinação da espécie do parasito com segurança, com base na sequência do gene codificador da citocromo-oxidase 1 (*cox-1*) (Kuchta et al., 2013; Cai et al., 2017).

O tratamento da difilobotríase é comumente feito com praziquantel, em dose oral única de 25 mg/kg de peso corporal. Essa dose é altamente efetiva contra *D. latum*. Doses menores, de 10 mg/kg de peso corporal, são efetivas para infecções por *D. pacificum*, mas não para *D. latum*. A niclosamida, em doses únicas de 2 g para adultos e de 1 g para crianças de mais de 6 anos, também é efetiva contra *Diphyllbothrium* spp.

PARASITOLOGIA EM FOCO

Desenvolvimento de vacinas contra a cisticercose e a equinococose

Uma fase crítica para o estabelecimento de infecções por cestóides, em geral, é a de invasão. Nela, a oncosfera, depois de ingerida pelo hospedeiro intermediário e ativada por estímulos intestinais, penetra na parede intestinal e, por via venosa ou linfática, acomete um órgão ou tecido-alvo. Assim, antígenos expressos pela oncosfera são de especial interesse para a formulação de vacinas para imunização de hospedeiros intermediários contra *Taenia* spp. e *Echinococcus* spp. Por outro lado, antígenos larvários são de potencial interesse para o desenvolvimento de vacinas para a imunização dos hospedeiros definitivos. Diversos antígenos de potencial vacinal já foram identificados em espécies dos gêneros *Taenia* e *Echinococcus* e o repertório de candidatos tende a aumentar, a partir da exploração de dados genômicos e proteômicos que vêm sendo disponibilizados para esses parasitos (Santivañez et al., 2010; Tsai et al., 2013; Pourseif et al., 2018). Em geral, têm sido escolhidos para testes de potencial vacinal antígenos codificados por genes pertencentes a famílias multigênicas e com expressão aumentada em estágios do ciclo vital do parasito infectante para o hospedeiro definitivo ou intermediário. Devido às dificuldades para a obtenção desses antígenos em maiores quantidades e com alto grau de pureza a partir de material parasitário, estratégias de clonagem dos genes correspondentes e expressão heteróloga dos antígenos na forma recombinante têm sido invariavelmente utilizadas.

Algumas formulações vacinais com antígenos recombinantes para a imunização de suínos vêm sendo testadas para o controle da transmissão de *T. solium*. Uma dessas formulações vacinais, baseada no antígeno de oncosferas TSOL18, foi validada independentemente por grupos das Américas do Sul e Central e da África e se mostrou eficaz quando combinada à quimioterapia com oxfendazol (Lightowler; Donadeu, 2017). Está também em fase de testes uma formulação vacinal anticisticercose baseada em vários epítopos do antígeno TsKE7, presente em oncosferas, cisticercos e vermes adultos (Bobes et al., 2017). Já está sendo utilizada, para a produção na forma recombinante desses epítopos, uma plataforma de expressão em mamão papaia transgênico, visando ao futuro desenvolvimento de uma vacina anticisticercose comestível (Fragoso et al., 2017). Outros protótipos vacinais recombinantes anticisticercose mais recentes são baseados na expressão de múltiplos epítopos derivados dos antígenos TSOL18 e TsKE7 em cloroplastos de células vegetais (Rosales-Mendoza et al., 2018).

Dentre os antígenos vacinais atualmente em teste contra *E. granulosus*, podem ser citadas as proteínas EG95, EgA31, EgDf1, Eg14-3-3 e EgM (Pourseif et al., 2018). O antígeno EG95 vem sendo testado na vacinação de ovelhas, enquanto os antígenos EgA31, EgDf1 e EgM vêm sendo testados em cães. O antígeno Eg14-3-3 somente foi testado na imunização de camundongos até o momento. Os resultados da vacinação de ovelhas com EG95 têm sido promissores (Larrieu et al., 2017), mas a ocorrência de variabilidade genética na sequência codificadora do antígeno pode reduzir a eficácia da vacina em diferentes regiões endêmicas (Pan et al., 2017).

(continua)

PARASITOLOGIA EM FOCO (continuação)

Referências bibliográficas

- Bobes RJ, Navarrete-Perea J, Ochoa-Leyva A et al. Experimental and theoretical approaches to investigate the immunogenicity of *Taenia solium*-derived KE7 antigen. *Infect Immun*. 2017;85:e00395-17.
- Fragoso G, Hernández M, Cervantes-Torres J et al. Transgenic papaya: A useful platform for oral vaccines. *Planta*. 2017;245:1037-48.
- Larrieu E, Poggio TV, Mujica G et al. Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: Humoral response to the vaccine. *Parasitol Int*. 2017;66:258-61.
- Lightowers MW, Donadeu M. Designing a minimal intervention strategy to control *Taenia solium*. *Trends Parasitol*. 2017;33:426-34.
- Pan W, Chen DS, Lu YJ et al. Genetic diversity and phylogenetic analysis of EG95 sequences of *Echinococcus granulosus*: Implications for EG95 vaccine application. *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10:524-7.
- Pourseif MM, Moghaddam G, Saeedi N et al. Current status and future prospective of vaccine development against *Echinococcus granulosus*. *Biologicals*. 2018;51:1-11.
- Rosales-Mendoza S, Monreal-Escalante E, González-Ortega O et al. Transplastomic plants yield a multicomponent vaccine against cysticercosis. *J Biotechnol*. 2018;266:124-32.
- Santivañez SJ, Hernández-González A, Chile N et al. Proteomic study of activated *Taenia solium* oncospheres. *Mol Biochem Parasitol*. 2010;171:32-9.
- Tsai IJ, Zarowiecki M, Holroyd N et al. The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism. *Nature*. 2013;496:57-63.
- Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O et al. The echinococcoses: Diagnosis, clinical management and burden of disease. *Adv Parasitol*. 2017;96:259-369.
- Kozioł U. Evolutionary developmental biology (evo-devo) of cestodes. *Exp Parasitol*. 2017;180:84-100.
- Kuchta R, Brabec J, Kubáčková P et al. Tapeworm *Diphyllobothrium dendriticum* (Cestoda)-neglected or emerging human parasite? *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2535.
- Lawson JR, Gemmell MA. Hydatidosis and cysticercosis: The dynamics of transmission. *Adv Parasitol*. 1983;22:261-308.
- Lymbery AJ. Phylogenetic pattern, evolutionary processes and species delimitation in the genus *Echinococcus*. *Adv Parasitol*. 2017;95:111-45.
- Mackiewicz JS. Cestode transmission patterns. *J Parasitol*. 1988;74:60-71.
- Macnish MG, Morgan UM, Behnke JM et al. Failure to infect laboratory rodent hosts with human isolates of *Rodentolepis* (= *Hymenolepis*) *nana*. *J Helminthol*. 2002;76:37-43.
- Martínez C, Paredes R, Stock RP et al. Cellular organization and appearance of differentiated structures in developing stages of the parasitic plathyhelminth *Echinococcus granulosus*. *J Cell Biochem*. 2005;94:327-35.
- Mayor P, Baquedano LE, Sanchez E et al. Polycystic echinococcosis in Pacas, Amazon region, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:456-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias. 4. ed. Ampliada. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_bolso_4ed.pdf.
- Mirdha BR, Samantray JC. *Hymenolepis nana*: A common cause of paediatric diarrhoea in urban slum dwellers in India. *J Trop Pediatr*. 2002;48:331-4.
- Monteiro KM, Lorenzatto KR, Lima JC et al. Comparative proteomics of hydatid fluids from two *Echinococcus multilocularis* isolates. *J Proteomics*. 2017;162:40-51.
- Nunes CM, Lima LG, Manoel CS et al. *Taenia saginata*: Polymerase chain reaction for taeniasis diagnosis in human fecal samples. *Exp Parasitol*. 2003;104:67-9.
- Parker GA, Chubb JC, Ball MA et al. Evolution of complex life cycles in helminth parasites. *Nature*. 2003;425:480-4.
- Pawlowski Z, Allan J, Sarti E. Control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis: From research towards implementation. *Int J Parasitol*. 2005;35:1221-32.
- Rausch RL, Bernstein JJ. *Echinococcus vogeli* spp. n. (Cestoda: Taeniidae) from the bush dog, *Speothos venaticus* (Lund). *Z Tropenmed Parasitol*. 1972;23:25-34.
- Romig T, Deplazes P, Jenkins D et al. Ecology and life cycle patterns of *Echinococcus* species. *Adv Parasitol*. 2017;95:213-314.
- Sampaio JL, Andrade VP, Lucas MC et al. Diphyllobothriasis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1598-600.
- Santos GB, Monteiro KM, Silva ED et al. Excretory/secretory products in the *Echinococcus granulosus* metacestode: Is the intermediate host complacent with infection caused by the larval form of the parasite? *Int J Parasitol*. 2016;46:843-56.
- Allan JC, Avila G, Garcia Noval J et al. Immunodiagnosis of taeniasis by coproantigen detection. *Parasitology*. 1990;101:473-7.
- Bittencourt-Oliveira F, Teixeira P, Alencar A et al. First parasitological, histopathological and molecular characterization of *Echinococcus vogeli* Rausch and Bernstein, 1972 from *Cuniculus paca* Linnaeus, 1766 in the Cerrado biome (Mato Grosso do Sul, Brazil). *Vet Parasitol*. 2018;250:35-9.
- Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2480.
- Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:296-303.
- Cai YC, Chen SH, Yamasaki H et al. Four human cases of *Diphyllobothrium nihonkaiense* (Eucestoda: Diphyllobothriidae) in China with a brief review of Chinese cases. *Korean J Parasitol*. 2017;55:319-25.
- Carpio A, Fleury A, Romo ML et al. Neurocysticercosis: The good, the bad, and the missing. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:289-301.
- Clinton White A Jr, Brunetti E. Cestodes. In: Goldman L, Schafer AI (Eds.). *Goldman's Cecil Medicine*. 24. ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
- D'Alessandro A, Rausch RL. New aspects of neotropical polycystic (*Echinococcus vogeli*) and unicystic (*Echinococcus oligarthrus*) echinococcosis. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:380-401.
- de la Rue ML, Takano K, Brochado JF et al. Infection of humans and animals with *Echinococcus granulosus* (G1 and G3 strains) and *E. ortleppi* in Southern Brazil. *Vet Parasitol*. 2011;177:97-103.
- Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA et al. Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. *Adv Parasitol*. 2017;95:315-493.
- Díaz A, Casaravilla C, Irigoín F et al. Understanding the laminated layer of larval *Echinococcus* I: structure. *Trends Parasitol*. 2011;27:204-13.
- Eckert J, Thompson RC. Historical aspects of echinococcosis. *Adv Parasitol*. 2017;95:1-64.
- Flisser A. State of the art of *Taenia solium* as compared to *Taenia asiatica*. *Korean J Parasitol*. 2013;51:43-9.
- Gabriel S, Dorny P, Mwape KE et al. Control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis: The best way forward for sub-Saharan Africa? *Acta Trop*. 2017;165:252-60.
- Galan-Puchades MT. *Hymenolepis nana* vs. *Taenia solium* life cycle. *Parasite Immunol*. 2015;37:429.
- Gupta P, Gupta P, Bhakri BK, Kaistha N et al. *Hymenolepis diminuta* infection in a school going child: First case report from Uttarakhand. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:DD04-DD5.
- Ishida MM, Rubinsky-Elefant G, Ferreira AW et al. Helminth antigens (*Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Toxocara canis*, *Schistosoma mansoni* and *Echinococcus granulosus*) and cross-reactivities in human infections and immunized animals. *Acta Trop*. 2003;89:73-84.
- Jimenez JA, Rodriguez S, Gamboa R et al. *Diphyllobothrium pacificum* infection is seldom associated with megaloblastic anemia. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87:897-901.

- Scholz T, Garcia HH, Kuchta R et al. Update on the human broad tapeworm (genus *Diphyllobothrium*), including clinical relevance. Clin Microbiol Rev. 2009;22:146-60.
- Siles-Lucas M, Casulli A, Conraths FJ et al. Laboratory diagnosis of *Echinococcus* spp. in human patients and infected animals. Adv Parasitol. 2017;96:159-257.
- Singh G, Sharma R. Controversies in the treatment of seizures associated with neurocysticercosis. Epilepsy Behav. 2017;76:163-7.
- Siracusano A, Delunardo F, Teggi A et al. Host-parasite relationship in cystic echinococcosis: An evolving story. Clin Dev Immunol. 2012;2012:639362.
- Soares Magalhães RJ, Fañcony C, Gamboa D et al. Extending helminth control beyond STH and schistosomiasis: The case of human hymenolepiasis. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:e2321.
- Tsai IJ, Zarowiecki M, Holroyd N et al. The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism. Nature. 2013;496:57-63.
- Vizcaychipi KA, Helou M, Dematteo K et al. Primera identificación de *Echinococcus vogeli* en una paca en la provincia de Misiones, Argentina. Rev Argent Microbiol. 2013;45:169-73.
- World Health Organization. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: Fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: WHO, 2017.
- World Health Organization. Landscape analysis: Management of neurocysticercosis with an emphasis on low- and middle-income countries. Geneva: WHO, 2015a (WHO/HTM/NTD/NZD/2015.05).
- World Health Organization. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: Foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015. Geneva: WHO, 2015b.
- Wittner M, Tanowitz HB. Taeniasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (Ed.). Tropical infectious diseases. Principles, pathogens and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999. p.988-92.
- Brehm K, Koziol U. Echinococcus-host interactions at cellular and molecular levels. Adv Parasitol. 2017;95:147-212.
- Cucher MA, Macchiaroli N, Baldi G et al. Cystic echinococcosis in South America: Systematic review of species and genotypes of *Echinococcus granulosus sensu lato* in humans and natural domestic hosts. Trop Med Int Health. 2016;21:166-75.
- Del Brutto OH, Nash TE, White Jr AC et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. J Neurol Sci. 2017;372:202-10.
- Eckert J, Thompson RC. Historical aspects of echinococcosis. Adv Parasitol. 2017;95:1-64.
- Webb C, Cabada MM. Intestinal cestodes. Curr Opin Infect Dis. 2017;30:504-10.
- Zarowiecki M, Berriman M. What helminth genomes have taught us about parasite evolution. Parasitology. 2015;142(Suppl 1):S85-97.

Leitura sugerida