

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

JÉSSICA CRISTINA VIEIRA

AVANÇOS NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA
ESQUISTOSSOMOSE: REVISÃO DE LITERATURA

BAURU

2022

JÉSSICA CRISTINA VIEIRA

AVANÇOS NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA
ESQUISTOSSOMOSE: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Erica Boarato
David

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de
acordo com ISBD

V657a	<p>Vieira, Jéssica Cristina</p> <p>Avanços no desenvolvimento de vacinas contra Esquistossomose: revisão de literatura / Jéssica Cristina Vieira. -- 2022. 50f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Érica Boarato David</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Esquistossomose. 2. Vacinas contra Esquistossomose. 3. Doenças negligenciadas. 4. Antígenos candidatos. 5. Schistosoma mansoni. I. David, Érica Boarato. II. Título.</p>
-------	--

JÉSSICA CRISTINA VIEIRA

AVANÇOS NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA ESQUISTOSSOMOSE:
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Erica Boarato David (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan
Unisagrado

Dedico este trabalho a minha mãe, com
todo amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus por ter me mantido na trilha certa durante esses anos acadêmicos com saúde e forças para chegar até o final.

Agradeço a minha mãe, Katia Regina Assis Amaral, por sempre me apoiar em todas as minhas decisões, por me ensinar a ser uma mulher forte e ir atrás dos meus objetivos, por sempre me permitir sonhar sempre estando ao meu lado para realizar meus sonhos, ela é a minha força ao longo do caminho, e meu modelo a ser seguido, se estou aqui hoje escrevendo esse trabalho é graças a ela, obrigada por tanto.

Agradeço a minha orientadora, Érica Boarato David, por aceitar conduzir o meu trabalho de pesquisa, pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao meu projeto de pesquisa, foi com certeza uma honra.

A todos os meus professores do curso de Farmácia da Unisagrado pela excelência da qualidade técnica de cada um, em especial a minha coordenadora, Ana Paula Favaro Trombone Garlet, que sempre estava disponível para me ajudar em tudo.

A todas as minhas amigas, do curso de graduação que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos, sempre com o espírito colaborativo, sempre com a linda amizade que construímos, vocês tornaram tudo mais leve, pois eu sabia que poderia sempre contar com vocês.

Agradeço ao meu namorado, juntamente com sua família, que sempre estiveram ao meu lado durante o meu percurso acadêmico.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota” (Madre Teresa de Calcuta).

RESUMO

A esquistossomose é um importante problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. No Brasil a esquistossomose mansônica (EM), é uma doença endêmica causada pela espécie *Schistosoma mansoni* onde as populações acometidas estão intimamente associadas a pobreza, baixo nível de educação aliados ainda a falta de condições de sanitárias. A única droga atualmente utilizada para tratamento dessa doença é o praziquantel, sendo essa incapaz de bloquear a reinfecção e eliminar esquistossomos em desenvolvimento. Além disso, seu uso extensivo e continuado pode provocar, em alguns casos, o surgimento de parasitas resistentes a droga. Diante das considerações discutidas, é premente o desenvolvimento de vacinas como uma abordagem alternativa para diminuir a prevalência, limitar a transmissão e mitigar a morbidade da esquistossomose, o que ajudará na prevenção e qualidade de vida para a população acometida por essa parasitose. A metodologia utilizada para esse estudo de revisão bibliográfica possui caráter exploratório/explicativo, visando realizar um levantamento da literatura existente na área de desenvolvimento de vacinas contra a esquistossomose. Essa revisão teve como objetivo fornecer informações atualizadas sobre o progresso no desenvolvimento de vacinas para esquistossomose afim de desenvolver estratégias para o controle dessa doença e discutir a eficiência do tratamento com praziquantel. Os resultados apresentados foram a seleção de 18 artigos nacionais e internacionais e também diversos manuais do ministério da saúde e OMS, disponíveis online em textos completos. A conclusão se baseia no fato da vacina ser a melhor alternativa para o controle e prevenção da EM.

Palavras-chave: esquistossomose; vacinas para esquistossomose; doenças negligenciadas; antígenos candidatos; *Schistosoma mansoni*.

ABSTRACT

Schistosomiasis is an important public health problem, being one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. In Brazil, schistosomiasis mansoni (MS) is an endemic disease caused by the species *Schistosoma mansoni* where the affected populations are closely associated with poverty, low level of education allied to the lack of sanitary conditions. The only drug currently used to treat this disease is praziquantel, which is unable to block reinfection and eliminate developing schistosomes. In addition, its extensive and continued use can cause, in some cases, the emergence of drug-resistant parasites. In view of the considerations discussed, the development of vaccines is urgent as an alternative approach to reduce the prevalence, limit the transmission and mitigate the morbidity of schistosomiasis, which will help in the prevention and quality of life for the population affected by this parasitosis. The methodology used for this bibliographic review study has an exploratory/explanatory character, aiming to carry out a survey of the existing literature in the area of vaccine development against schistosomiasis. This review aimed to provide up-to-date information on progress in the development of vaccines for schistosomiasis in order to develop strategies for the control of this disease and to discuss the efficiency of treatment with praziquantel. The results presented were the selection of 18 national and international articles and also several manuals from the Ministry of Health and WHO, available online in full texts. The conclusion is based on the fact that the vaccine is the best alternative for the control and prevention of MS.

Keywords: schistosomiasis; schistosomiasis vaccines; neglected diseases; candidate antigens; *Schistosoma mansoni*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Adultos de <i>S. mansoni</i>	19
Figura 2: Ovos de <i>S. mansoni</i> em montagem úmida sem coloração.	20
Figura 3: Ovos de <i>S. mansoni</i> em tecido hepático, corados com H&E (hematoxilina e eosina)	20
Figura 4: Mapa do Brasil com a distribuição geográfica das espécies: <i>Biomphalaria glabrata</i> (A), <i>B. straminea</i> (B) e <i>B. tenagophila</i> (C).	22
Figura 5: Morfologia da concha das espécies: <i>Biomphalaria glabrata</i> (A), <i>B. straminea</i> (B) e <i>B. tenagophila</i> (C).....	23
Figura 6: Ciclo de vida do parasita do gênero <i>Schistosoma</i>	24
Figura 7: Distribuição Global da Esquistossomose.	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características aceitáveis para uma vacina profilática contra EM.....	38
Tabela 2: Vacinas candidatas à esquistossomose em ensaios clínicos em humanos	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ELISA	Teste Imunoenzimático
EM	Esquistossomose mansônica
GLA-AF	Glicopiranosil Lipídio
H&E	Hematoxilina e Eosina
IFI	Teste Imunifluorescência
MDA	Mass Drug Administration
OMS	Organizações Mundial da Saúde
PZQ	Praziquantel
RPOV	Reação Periovular

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
2.	MATERIAIS E METODOS.....	16
3.	OBJETIVOS	17
3.1	Objetivos Gerais	17
3.2	Objetivos Específicos	17
4.	REVISÃO BIBLIOGRAFICA	18
4.1	Esquistossomose mansônica (EM)	18
4.2.1	Agente Etiológico.....	18
4.2.2	Hospedeiro Definitivo	20
4.2.3	Hospedeiro Intermediário	21
4.2.4	Ciclo de Vida	23
4.2.5	Epidemiologia	26
4.2.6	Importância Clínica.....	29
4.2.7	Diagnóstico.....	30
4.2.8	Patogenia	33
4.2	Vacinas.....	37
4.2.1	Vacina Candidata - Sh28GST	40
4.2.2	Vacina Candidata – Sm14.....	41
4.2.3	Vacina Candidata – Sm-TSP-2 (Tetraspaninas).....	41
4.2.4	Vacina Candidata – Schistosoma Mansoni Calpain (Sm-p80)	43
5	CONCLUSÃO.....	45
	REFERÊNCIAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é um importante problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. É uma doença negligenciada, com registros de ocorrência em pelo menos 54 países, incluindo regiões das Américas, África e Mediterrâneo Oriental, destacando-se dentre as doenças parasitárias de maior prevalência mundial. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), existem aproximadamente 240 milhões de pessoas no mundo necessitando de tratamento, sendo que 90% dos casos se concentram na África Subsaariana (MINISTERIO DA SAUDE; 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2020; HOTEZ; ALVARADO; BASANEZ; BOLLIGER; BOURNE; BOUSSINESQ, et al; 2014).

No Brasil a esquistossomose mansônica (EM), é uma doença endêmica causada pela espécie *Schistosoma mansoni*, sendo também conhecida popularmente como barriga d'água ou xistose. Estima-se que cerca de 2 milhões de pessoas estejam contaminadas e aproximadamente 25 milhões de pessoas expostas a alto risco de infecção principalmente nas regiões nordeste e no Centro-Oeste do país (MINISTERIO DA SAUDE; 2014; PINHEIRO; 2011; KATZ et al.; 2018).

A EM é uma doença negligenciada, onde as populações acometidas estão intimamente associadas a pobreza, baixo nível de educação aliados ainda a falta de condições sanitárias e dispõe de baixa renda o que agrava ainda mais essa problemática (LUNA; CAMPOS; 2020).

Além da espécie *Schistosoma mansoni*, outras quatro espécies são reportadas em algumas regiões do mundo como causadoras das diversas formas de esquistossomose, sendo elas: *S. mekongi*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, responsáveis por causar esquistossomose intestinal, e *Schistosoma hematobium* (esquistossomose urogenital) (HOTEZ; ALVARADO; BASANEZ; BOLLIGER; BOURNE; BOUSSINESQ, et al; 2014).

Com relação ao ciclo biológico de transmissão da esquistossomose, esse inicia quando ovos do *S. mansoni* são eliminados pelas fezes do hospedeiro humano infectado e, quando fezes são lançadas acidentalmente nas coleções de água doce, eles eclodem liberando uma larva ciliada, denominada miracídio, responsável por infectar o hospedeiro intermediário, caramujo de água doce do gênero *biomphalaria*. Após quatro a seis semanas, as larvas abandonam o caramujo e ficam livres na água, na forma de cercária. Se o homem tiver contato com águas infectadas pelas cercárias,

estas penetram ativamente, pela pele e mucosa, fazendo com que o indivíduo adquira a infecção. O verme se desenvolve no organismo humano durante duas a seis semanas após a penetração das cercárias. Após esse período, o homem infectado pode transmitir a doença eliminando ovos de *S. mansoni* nas fezes, por muitos anos (ANDERSON; ENABULELE; 2021; CARVALHO; COELHO; LENZI, 2008; TEIXEIRA et al., 2018).

Para tratamento e controle da esquistossomose foi desenvolvido pela Bayer na década de 1970, Mass Drug Administration (MDA), uma quinolina-pirazina acilada conhecida como praziquantel (PZQ). Embora essa droga apresente alta efetividade contra parasitas esquistossomóticos adultos, esse tratamento administrado como monoterapia vem apresentando algumas limitações, levantando uma possível hipótese de falha do medicamento devido ao provável surgimento de parasitas resistentes, apresentando também uma baixa tolerabilidade, principalmente para crianças, sendo, portanto, ineficaz contra as formas imaturas dos vermes. Dentre outra desvantagem apresentada por esse medicamento é a possibilidade de reinfeção. (ANDREWS; 1985; TEBEJE. et al. 2016).

Diante das considerações discutidas, é premente o desenvolvimento de vacinas como uma abordagem alternativa para diminuir a prevalência, limitar a transmissão e mitigar a morbidade da esquistossomose, o que ajudará na prevenção e qualidade de vida para a população acometida por essa parasitose. É de extrema relevância ainda que uma futura vacina seja acessível a toda população, principalmente para os indivíduos que estão sempre em contato com águas contaminadas ou ainda que vivem em locais endêmicos. Além de tudo, a longo prazo, o uso da vacina acarretará uma diminuição nos gastos públicos destinados a saúde por consequência do agravamento da esquistossomose. (RICCIARDI; NDAO; 2015; UNASUS; 2014; FONSECA; OLIVEIRA; ALVES; 2015).

2. MATERIAIS E METODOS

Com caráter exploratório/explicativo, esse estudo de revisão bibliográfica realizou um levantamento da literatura existente na área de desenvolvimento de vacinas contra a esquistossomose. Para o seu desenvolvimento, foram utilizadas como fonte de busca as bases de dados: SciELO, PubMed (National Library of Medicine) e Google Acadêmico. Foram utilizados manuais do ministério as saúde e artigos nacionais e internacionais disponíveis online em textos completos, aplicando os seguintes descritores: utilizados os seguintes descritores: “esquistossomose”, “vacina para esquistossomose”, “doenças negligenciadas”. As fontes bibliográficas incluídas foram aquelas que abordavam o desenvolvimento e a importância das vacinas para esquistossomose, sendo excluídas aquelas que não se encontram dentro da temática abordada.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Fornecer informações atualizadas sobre o progresso no desenvolvimento de vacinas para esquistossomose afim de desenvolver estratégias para o controle dessa doença.

3.2 Objetivos Específicos

- Relatar o avanço das vacinas para esquistossomose;
- Verificar a eficiência do tratamento com praziquantel atualmente;
- Demonstrar a incidência da doença no Brasil e as medidas que estão sendo adotadas para um controle mais efetivo.

4. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

4.1 Esquistossomose mansônica (EM)

É provocada pelo parasita *Schistosoma mansoni*, possui como hospedeiro intermediário o caramujo aquático do gênero *Biomphalaria*, e o homem como hospedeiro definitivo de maior importância, é nele que o verme se aloja no sistema porta hepático, podendo evoluir desde formas assintomáticas até formas clínicas extremamente graves (BRASIL, 2010; VIGILÂNCIA, 2007).

A sintomatologia clínica depende de seu estágio de evolução, a fase aguda pode ser assintomática ou apresentar-se como dermatite cercariana, caracterizada por micropápulas eritematosas e pruriginosas, até cinco dias após a infecção, após seis meses de infecção, há risco de evolução do quadro clínico para a fase crônica, forma clínica habitual, onde paciente pode apresentar-se com ou sem hipertensão porta (BRASIL, 2010; VIGILÂNCIA, 2007).

4.2.1 Agente Etiológico

A esquistossomose é uma doença parasitaria, sendo de veiculação hídrica, causada pelo agente etiológico do gênero *Schistosoma*, da família *Schistosomatidae*, são platelmintos (vermes achatados), pertencente a classe do trematódeo (de forma foliácea), que apresenta como característica a existência de sexos separados, com nítido dimorfismo sexual. As espécies desses parasitas mais amplamente disseminadas possuindo assim maior relevância clínica são: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* (esquistossomose intestinal) e *Schistosoma hematobium* (esquistossomose urogenital). São vermes digenéticos, delgados, de coloração branca ou leitosa e sexos separados (característica desta família), onde a fêmea adulta, mais alongada, encontra-se alojada em uma fenda do corpo do macho, denominada de canal ginecóforo (BRASIL, 2014; GUIA, 2018; HOTEZ; ALVARADO; BASANEZ; BOLLIGER; BOURNE; BOUSSINESQ, et al; 2014).

Os vermes machos são robustos, achatados e medem 6-12 mm de comprimento, devido ao enrolamento ventral de suas bordas corporais para formar o canal ginecóforo, adquire um aspecto cilíndrico. As fêmeas são mais longas (7-17 mm de comprimento), perfeitamente cilíndricas e mais finas quando comparadas ao macho. Quando instalada no canal ginecóforo do macho, naturalmente é fecundada e com isso é possível a iniciação a oviposição no interior das vênulas da submucosa intestinal (BRASIL, 2014; VIGILÂNCIA, 2007).

Figura 1: Adultos de *S. mansoni*.

Fonte: CDC, 2019

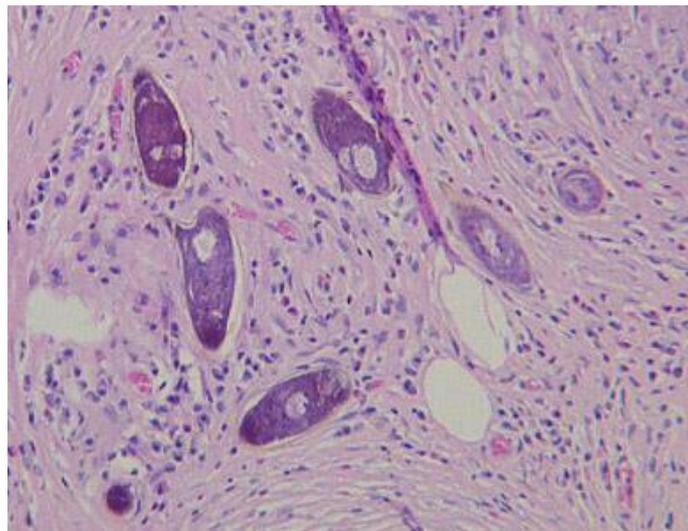
Os ovos de *Schistosoma mansoni* são grandes (114 a 180 μm de comprimento por 45-70 μm de largura) e têm uma forma característica, com um espículo lateral proeminente próximo à extremidade posterior, possuem ainda um formato oval. O ovo maduro, forma usualmente encontrada nas fezes, contém o embrião ainda em formação, sendo esse um miracídio formado no seu interior, podendo ser visível pela transparência da casca. A duração de vida dos ovos maduros nos tecidos é próxima de 20 dias. Para que os ovos continuem seu processo de evolução é necessário o contato prévio com a água. Posteriormente que a água penetra por osmose no ovo e rompe sua casca, o miracídio locomove-se efetivamente com a finalidade de encontrar o caramujo hospedeiro intermediário (BRASIL, 2014).

Figura 2: Ovos de *S. mansoni* em montagem úmida sem coloração.



Fonte: CDC, 2019

Figura 3: Ovos de *S. mansoni* em tecido hepático, corados com H&E (hematoxilina e eosina)



Fonte: CDC, 2019

4.2.2 Hospedeiro Definitivo

Suas formas adultas habitam nos vasos mesentéricos superiores e inferiores do plexo hemorroidário da porção intra-hepática da veia porta do hospedeiro definitivo, sendo o homem o hospedeiro definitivo de maior importância epidemiológica, e é nele que o parasita se reproduz sexuadamente, possibilitando a eliminação dos ovos do *S. mansoni*, no ambiente, pelas fezes, ocasionando a contaminação das coleções hídricas (BRASIL, 2010; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; VIGILÂNCIA, 2007).

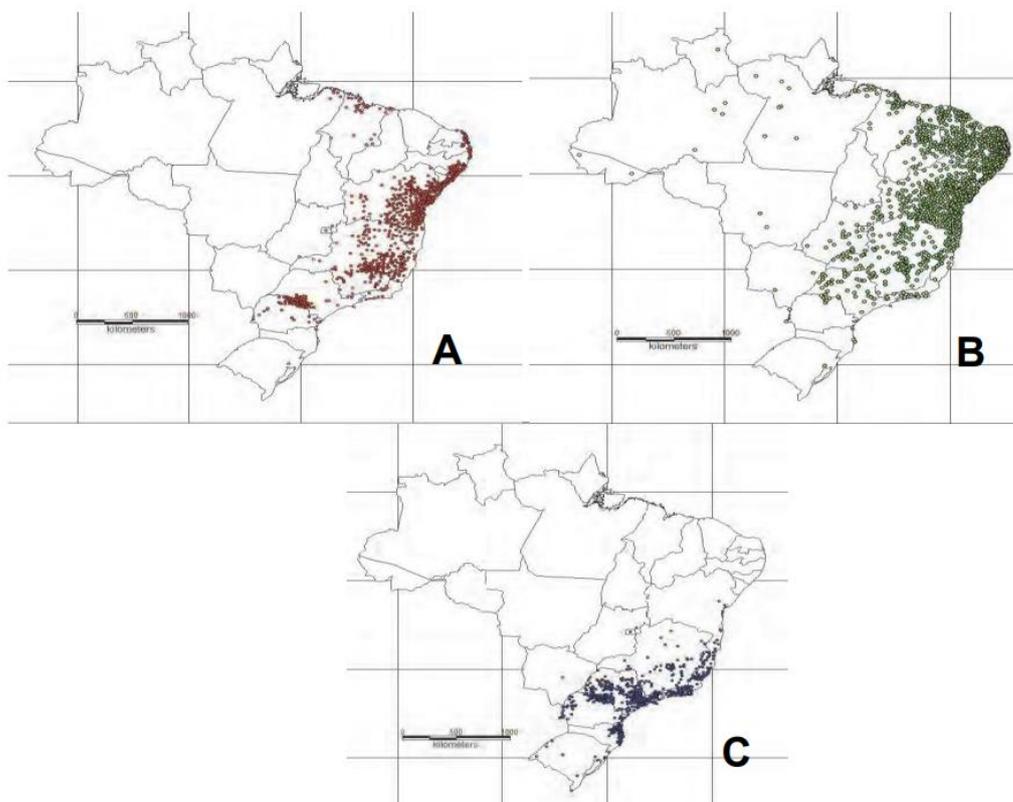
Além do homem cães, porcos, primatas, marsupiais (gambá), ruminantes, roedores e lagomorfos (lebres e coelhos), são considerados hospedeiros permissivos ou reservatórios, porém, não está clara a participação desses animais na transmissão. (BRASIL, 2010; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; VIGILÂNCIA, 2007).

4.2.3 Hospedeiro Intermediário

Para que o ciclo desse parasita continue evoluindo é necessário a presença de um hospedeiro intermediário. No Brasil, os hospedeiros intermediários naturais pertencem à família *Planorbidae*, habitam preferencialmente coleções hídricas de água doce, com pouca correnteza ou parada como, lagos, lagoas, córregos, riachos, alagados, brejos, açudes, valas, valetas de irrigação de hortas e outros (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; VIGILÂNCIA, 2007).

O gênero *Biomphalaria* possui maior importância clínica e epidemiologia, pois inclui três espécies eventualmente acometidas pelo parasita *S. mansoni*, sendo eles: *Biomphalaria glabrata* (Nordeste, Sudeste e no Norte da região Sul do país); *Biomphalaria tenagophila* (Sudeste e Sul); *Biomphalaria straminea* (alta probabilidade de ocorrência no Nordeste e Sudeste), sendo essas envolvidas na disseminação da esquistossomose (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; VIGILÂNCIA, 2007).

Figura 4: Mapa do Brasil com a distribuição geográfica das espécies: *Biomphalaria glabrata* (A), *B. straminea* (B) e *B. tenagophila* (C).



Fonte: CARVALHO et al., 2008

Dentre as espécies citadas o caramujo *B. glabrata* é considerado o mais relevante hospedeiro da esquistossomose nas américas, sendo, portanto, o mais estudado por ser considerado mais suscetível à penetração das larvas do trematódeo *S. mansoni*. Além disso, demonstra alta distribuição geográfica, visto que apresenta níveis elevados de infecções e sua distribuição no Brasil é unanimemente relacionada a registros a esquistossomose, ampla potencialidade na transmissão e também alto nível de infecção natural. Um dos destaques desse molusco é a intensa multiplicação de parasitas em seu interior, além da enorme capacidade de eliminar cerca de 4.500 cercárias por dia, o que significa que sua eliminação atinge mais de 10 vezes em comparação as outras espécies, sendo dados alarmantes para prevenção da proliferação desse caramujo (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; VIGILÂNCIA, 2007).

Figura 5: Morfologia da concha das espécies: *Biomphalaria glabrata* (A), *B. straminea* (B) e *B. tenagophila* (C)

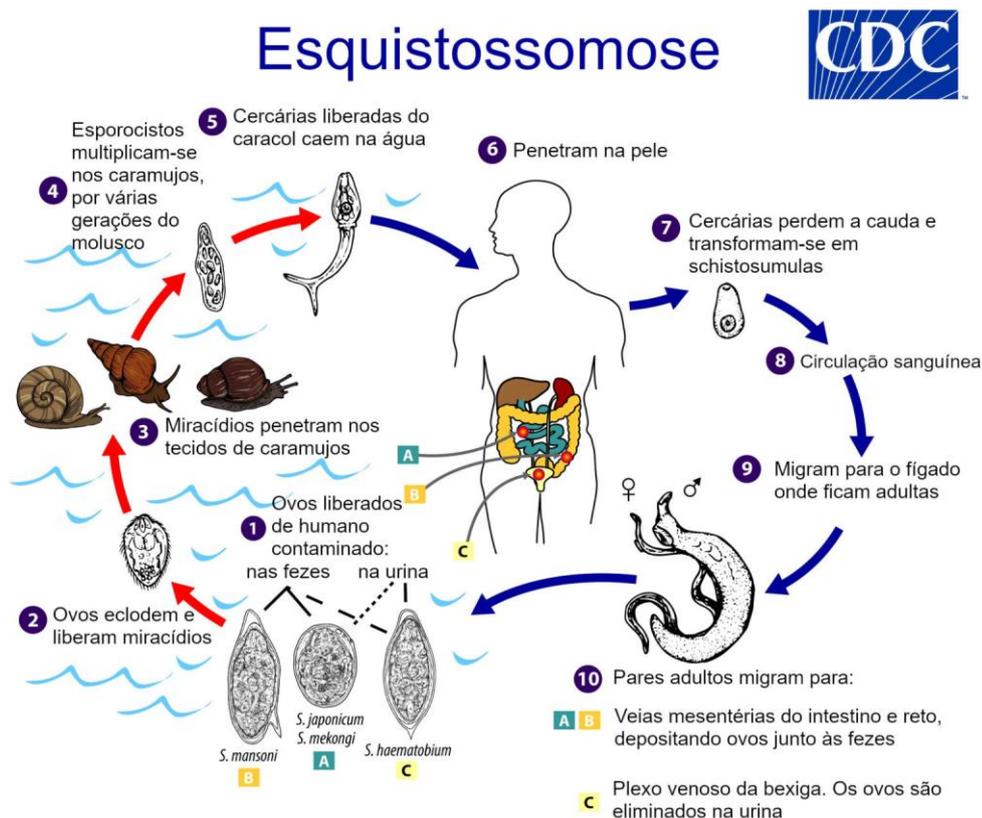


Fonte: Brasil, 2008

Quando infectados pelos miracídios do *S. mansoni*, esses hospedeiros têm a sua sobrevivência reduzida, devido à espoliação parasitária e às lesões causadas nos tecidos pelo desenvolvimento das larvas até a liberação das cercarias (BRASIL, 2014).

4.2.4 Ciclo de Vida

O ciclo de vida é heteroxênico, considerando que possui um hospedeiro intermediário sendo esse um molusco encontrado em água doce, onde esse parasita sofre reprodução assexuada e também um hospedeiro definitivo vertebrado de sangue quente, onde acontece a reprodução sexuada (BRASIL, 2014).

Figura 6: Ciclo de vida do parasita do gênero *Schistosoma*

Fonte: CDC, 2019

Os ovos do *S. mansoni* são eliminados pelas fezes do hospedeiro infectado (homem). Na água, eclodem, liberando uma larva ciliada denominada miracídio, que infecta o caramujo, na qual se representa a primeira forma larvária do *S. mansoni*, sobrevive até 24 horas na água, se as condições de temperatura forem adequadas. É um organismo móvel, graças aos numerosos cílios que revestem sua delgada cutícula e ao seu sistema muscular (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

Para que ocorra a penetração do miracídio no interior do caramujo, é necessário que aconteça uma interação entre as substâncias histolíticas secretadas pelas glândulas cefálicas do hospedeiro intermediário (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

Passados cerca de 48 horas, o miracídio perde a mobilidade onde acontece a evolução para esporocisto primário, do qual células germinativas se multiplicam se diferenciando em esporocistos secundários, quando não ocorre essa interação a sobrevivência desse parasita diminui o que leva a uma progressão na infectividade durante o tempo que permanecem livres no ambiente. O tempo de infecção para que

o molusco comece a liberar cercarias é de cerca de quatro a sete semanas. Cerca de 300.000 cercárias são geradas para cada miracídio (BRASIL, 2014; BRASIL, 2010).

Na natureza, a eclosão dessas cercárias é influenciada pela luminosidade e pela temperatura da água, geralmente entre as 11 e 15 horas, pois são nesses horários que ofertam as melhores condições para esse fenômeno (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

A forma infectante são justamente as cercárias na qual o *S. mansoni* adentra no hospedeiro definitivo, seja o homem ou qualquer outro vertebrado suscetível. Essa contaminação acontece pelo fato de o hospedeiro definitivo ter contato com águas contaminadas pela forma parasitaria cercária sendo a maneira pela qual o indivíduo adquire esquistossomose (BRASIL, 2014).

Quando a penetração ativa acontece pela pele ou mucosa do homem, a cercária, mais especificamente sua cauda, produz irritação de baixa a grande intensidade, urticária e até exsudado pápulo-eritematoso (erupção cutânea) em alguns casos. Todo o processo de inserção dessas cercárias geralmente tem sua durabilidade rápida, cerca de 2 a 15 minutos, já nos tecidos do hospedeiro definitivo, as cercárias perdem a cauda e se diferenciam em esquistossômulos. Essa forma parasitaria cai na circulação sanguínea e/ou linfática, o que vai diretamente para circulação venosa, atingindo o ventrículo direito, sendo levados aos pulmões, sendo nesse último onde permanecem um tempo determinado podendo causar certas alterações mórbidas (BRASIL, 2014; BRASIL, 2010).

Posteriormente alcançam os vasos intra-hepáticos via ventrículo esquerdo e circulação geral, sendo o fígado o órgão de preferência para permanência desse parasita. No fígado esse parasita jovem cresce se diferenciando sexualmente em macho e fêmea, sendo o sangue sua forma de alimentação. Sua completa evolução ocorre no sistema porta onde os vermes copulam e, após esse acontecimento migram para as veias mesentéricas e hemorroidárias, tendo em média a duração de 1 a 2 meses após a infecção, que corresponde à fase de penetração das cercarias, seu desenvolvimento, até a instalação dos vermes adultos no interior do hospedeiro definitivo (BRASIL, 2014; TOLEDO. et al. 1995; PRATA. et al. 2008).

Para a postura dos ovos os vermes adultos migram para as vênulas da submucosa intestinal, esse fenômeno acontece por meio de contrações musculares, sendo que alguns desses ovos são retidos na submucosa intestinal e outros, regurgitados pela circulação porta para o fígado, sendo esses responsáveis pela

formação de granulomas que pode ocluir, onde vão ocasionar manifestações de formas ainda mais graves da doença. Essa migração dos ovos para luz intestinal pode ocasionar distúrbios gastrointestinais, levando ao possível aparecimento de diarreia mucossanguinolenta. A fêmea de *S. mansoni* pode produzir aproximadamente 300 ovos diariamente, sendo que metade é eliminado pelas fezes, e são esses que serão responsáveis pela recomeço do ciclo (BRASIL, 2014; TOLEDO. et al. 1995; PRATA. et al. 2008).

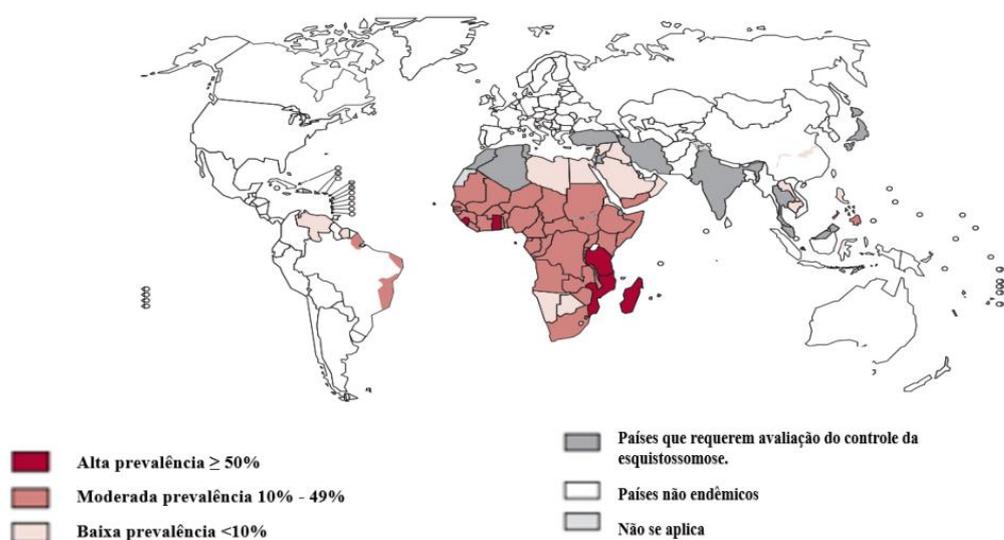
A transmissão dessa verminose não ocorre por meio de contato direto, ou seja, de homem doente para homem suscetível, bem como não ocorre por autoinfecção. O indivíduo contaminado é propício eliminar ovos de *S. mansoni* a partir de 5 semanas após a infecção e por um longo período de 6 a 10 anos, podendo atingir até mais de 20 anos. Já os moluscos hospedeiros intermediários começam a eliminar as cercárias após cerca de 4 a 7 semanas após infecção por miracídios. Os caramujos infectados eliminam cercárias por toda a vida, que é aproximadamente de 1 ano (GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

4.2.5 Epidemiologia

A esquistossomose é uma endemia parasitária típica das Américas, Ásia e África. Na África e Leste do Mediterrâneo, atinge as regiões do Delta do Nilo e países como Egito e Sudão. Na América do Sul, destacam-se a região do Caribe, Venezuela e Brasil, sendo o Brasil o país mais atingido com 95% dos casos de esquistossomose. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a esquistossomose acometa 200 milhões de pessoas em 54 países. É uma doença de grande importância em saúde pública que chega a causar cerca de 200 mil mortes por ano no mundo. E com esses dados é considerada a segunda infecção parasitária mais importante, ficando atrás apenas da malária. É uma das doenças de maior prevalência entre aquelas veiculadas pela água. Estudos científicos demonstram que nos países em desenvolvimento representa um dos principais riscos à saúde das populações rurais e das periferias das cidades, o perfil epidemiológico dessa parasitose vem sofrendo expressivas alterações nesses locais, pois é onde há precariedade na moradia e carência de saneamento ou com saneamento básico inadequado, sendo a doença adquirida em consequência do contato humano com águas contaminadas com formas infectantes de *S. mansoni*. Características socioeconômicas e também culturas dessas populações de áreas endêmicas

propiciam o contato com água que possui cercárias, pois essas pessoas utilizam essa água para consumo, afazeres necessários e até mesmo lazer, a falta de informação também propicia o aumento dessa população a ser exposta ao risco de contrair essa parasitose. Todos esses fatores quando relacionados favorecem a transmissão da doença, e sua intensidade varia de acordo com a realidade do local analisado (BRASIL, 2014; OLIVEIRA et al., 2013).

Figura 7: Distribuição Global da Esquistossomose.

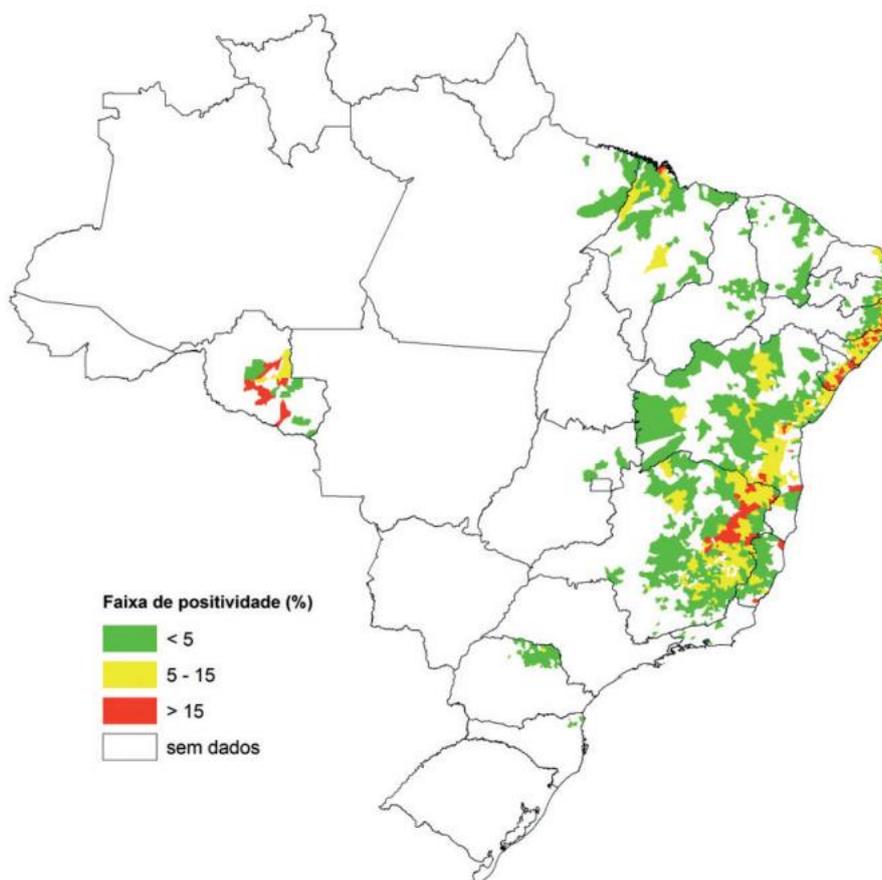


Fonte: WHO 2013 adaptado

O Brasil é identificado como um país de moderada prevalência para a esquistossomose, porém não deixa de ser um grave problema de saúde pública, é de suma importância enfatizar que a situação de higiene, tem influência no grau de contaminação ambiental por ovos de *S. mansoni* dos municípios, ou seja, onde há maior rede de esgotos a prevalência da esquistossomose é menor (BRASIL, 2014).

A distribuição da esquistossomose no Brasil é mais intensa na faixa de terras contínuas e contíguas na maior parte do percurso da costa litorânea da região Nordeste, sendo a partir do Rio Grande do Norte indo em direção ao Sul do país, sendo inclusas as zonas quentes e úmidas dos estados da Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia, onde se interioriza alcançando Minas Gerais, no Sudeste, seguindo o trajeto de importantes bacias hidrográficas (BRASIL, 2014; ROCHA. et al, 2016; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

Figura 8: Distribuição da esquistossomose segundo percentual de positividade em inquéritos coproscópicos – Brasil, 2012



Fonte: Brasil, 2014

Atualmente, as áreas endêmicas e focais abrangem 19 estados e no Distrito Federal, isso demonstra que sua ocorrência está diretamente ligada a aparição dos caramujos transmissores. Dentre os estados que mais são atingidos por essa parasitose as regiões Nordeste, Sudeste e Centro-oeste são os mais afetados, atingindo os estados: Alagoas, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte (faixa litorânea), Paraíba, Sergipe, Espírito Santo e Minas Gerais (com predominância no norte e nordeste do estado). No Pará, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e no Distrito Federal, a transmissão é focal, não atingindo grandes áreas. Contabilizasse que aproximadamente 25 milhões de pessoas vivem em áreas que são fortemente atingidas pela esquistossomose, o que aumenta consideravelmente o risco de contrair essa doença (BRASIL, 2014; ROCHA. et al, 2016; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

As determinantes da introdução e propagação da esquistossomose no Brasil apresenta vários fatores que contribuem para a maior disseminação dessa doença. Características demográficas, incluindo idade, sexo, etnia e status socioeconômico têm uma forte influência sobre a distribuição espacial da esquistossomose. Chuvas intensas e inundações podem ser responsáveis pela reintrodução de caramujos hospedeiros intermediários para as áreas a partir do qual a esquistossomose anteriormente tinha sido eliminada (BRASIL, 2014; ROCHA. et al, 2016; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

4.2.6 Importância Clínica

A esquistossomose é considerada uma epidemia global, prejudicando a vida e o trabalho de milhões de pessoas, devido a sua morbidade, causa grande danos à saúde pública levando inclusive a perdas econômicas. Normalmente apresenta-se assintomática, mas quando sintomáticas pode evoluir para formas clínicas muito mais severas, podendo ocasionar óbito. A disseminação dessa doença acontece devido a migração de pessoas da região Nordeste que são portadores da esquistossomose, que vão buscar uma vida melhor nas regiões Centro Oeste, Sudeste e Sul. Grande parte dessa população acaba se instalando em locais que não apresentam padrões adequados de saúde pública, inclusive sem saneamento básico, favorecendo a disseminação e contágio dessa doença (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

Quando descoberta na fase inicial, a esquistossomose pode ser tratada apresentando uma alta taxa de cura. Entretanto, é comum que a pessoa contaminada não apresente nenhuma sintomatologia, visto que na grande maioria dos casos pode levar anos para se manifestar. Por isso, quando surgem os primeiros sinais, os problemas provocados pelo verme já são consideráveis mais graves, o que pode levar a dificuldade do tratamento. A magnitude de sua prevalência, associada à severidade das formas clínicas e a sua evolução, conferem a esquistossomose uma grande relevância como problema de saúde pública. No Brasil, a extensa distribuição geográfica da esquistossomose por si só dimensiona a gravidade desse problema. Além disso, a ocorrência de formas graves e óbitos fazem da esquistossomose uma das parasitoses de maior transcendência, sendo que a morbidade dessa doença causa grande danos à saúde da população, à sua qualidade de vida e perdas de

natureza econômica (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018).

4.2.7 Diagnóstico

O diagnóstico confirmatório é feito por meio dos exames laboratoriais visto que a esquistossomose em suas várias formas clínicas se assimila a algumas outras doenças. Toda anamnese e também o lugar de origem ou se esse paciente viveu em regiões consideráveis endêmicas, essas informações são de grande valia para orientar na determinação de diagnóstico. As análises laboratorial básico consiste na realização de exames coprológicos, preferencialmente com uso de técnicas quantitativas de sedimentação (BRASIL, 2014; VIGILÂNCIA, 2007).

Os métodos laboratoriais utilizados para diagnosticar a esquistossomose podem ser classificados em diretos e indiretos. O método direto consiste na visualização ou na detecção do parasita, presença de ovos de *S. mansoni* nas fezes ou tecidos, substâncias antígenos circulantes do parasito ou ainda fragmentos celulares, sendo os mais frequentes os exames de fezes, biópsia retal, pesquisa de antígenos circulantes e reação de polimerase em cadeia (PCR). Para pesquisa de ovos de *S. mansoni* nas fezes podemos destacar 3 principais técnicas:

1. Técnica de Kato Katz: na qual é considerada padrão ouro para diagnóstico da esquistossomose, sendo a mais utilizada pelos programas de controle e mais recomendada pela OMS. Pois é uma técnica que permite além da visualização dos ovos, efetuar a contagem destes por grama de fezes, o que favorece a avaliação em relação a infecção visto que é um indicador quantitativo. Considerado o método de escolha para inquéritos coproscópicos de rotina e em investigações epidemiológicas. Para um resultado mais garantido é recomendado o uso de três amostras, sendo recentemente emitidas (3 a 5 gramas do início, meio e fim do bolo fecal ou aproximadamente meio frasco) no frasco fornecido pelo laboratório ou adquirido em drogarias, para realização de duas lâminas cada amostra (BRASIL, 2014; VIGILÂNCIA, 2007).
2. Técnica de sedimentação espontânea, ou de Lutz, podendo ser chamada também por HPJ (Hoffman, Pons e Janer): recomendado para identificação das diversas infestações parasitárias (ovos e larvas de helmintos e cistos de protozoários) e também na triagem das infecções intestinais. É um excelente método qualitativo de diagnóstico, além da observação da presença dos ovos nas fezes, se não

utilizados corantes, essa técnica permite a verificação da viabilidade dos ovos. Seu emprego não oferece a possibilidade de quantificação da intensidade da infecção com a contagem de ovos nas fezes, é recomendável o exame de fezes em três amostras colhidas em dias diferentes, pois a ausência de parasitas em uma amostra de fezes não elimina a possibilidade da presença do mesmo no organismo (BRASIL, 2014; VIGILÂNCIA, 2007).

3. Técnica da eclosão dos miracídios: nessa técnica consiste em depositar a amostra fecal em um recipiente transparente específico (kitasato com braço lateral) que já contém água morna e posiciona-lo próximo a uma fonte de luz. Podendo-se observar a olho nu ou com auxílio de uma lupa, os miracídios que eclodiram dos ovos de *S. mansoni* que porventura estão presentes na amostra de fezes. O exame só demonstra resultado positivo quando ao final do método contém ovos vivos, maduros e viáveis, sendo constante associado com outras técnicas ovoidoscópicas, quando se procura um critério mais seguro de cura, após tratamento dos pacientes. Todo esse processo demanda um tempo pois exige água em condições favoráveis e profissionais que tenham olho clínico para de fato diferenciar miracídios de protozoários de vida livre (BRASIL, 2014; VIGILÂNCIA, 2007).

A pesquisa de ovos também é feita nos tecidos, para isso são utilizados os seguintes métodos:

1. Biópsia Retal: compreende na retirada de fragmentos da mucosa retal sendo pontos diferentes e estratégicos das válvulas de Houston, juntamente com o exame microscópico, afim de detectar a presença de ovos em seus distintos estágios evolutivos, sendo possível a efetiva contagem possuindo nome de oograma. Nesse processo os resultados finais são de caráter qualitativo e/ou quantitativo quando expresso em ovos/grama de tecido retal biopsiado. Os ovos encontrados podem ser classificados em vivos (imaturos ou maduros) ou mortos (mortos recentemente, calcificados ou granulomas). Essa biópsia também pode ser empregada afim de avaliar a eficiência de algum novo medicamento anti-esquistossomótico, podendo servir como acompanhamento de oogramas seriados. Porém por ser uma técnica invasiva e incômoda para o paciente é de difícil aceitação pela população, não sendo, portanto, recomendada para o diagnóstico da esquistossomose (BRASIL, 2014; VIGILÂNCIA, 2007).

2. Biópsia hepática: dentre as possibilidades de biópsia é a mais utilizada, na fase aguda é o método diagnóstico definitivo da infecção sendo utilizado quando a doença se apresenta clinicamente grave e quando os outros métodos diagnósticos não tiveram a devida a efetividade para a confirmação da esquistossomose ou ainda a diferenciação de outras hepatopatias. É executado por meio do exame de fragmento de fígado, que é obtido por meio cirúrgico ou intervenção de uma punção com agulha adequada, que é guiada por ultrassom. Para um diagnóstico confirmatório é realizado pelo achado de ovos ou granulomas periovulares no material examinado (BRASIL, 2014; VIGILÂNCIA, 2007).

Os métodos indiretos dependem de marcadores bioquímicos e imunológicos correlacionados a infecção parasitaria, envolvem reações de interação entre antígeno-anticorpo associados a infecção, em alguns casos são usados em casos clínicos isolados, aqueles de difícil diagnóstico ou que apresente resultados que não sejam tão claros, pelos métodos mais tradicionais. Os que mais possuem destaques são os exames ultrassonográficos e os testes imunológicos de reação intradérmica ou sorológica. Quando esses métodos apresentam resultados positivos não quer dizer necessariamente infecção ativa, pois essa positividade, causada pela presença de anticorpo, pode permanecer por anos mesmo quando há a cura da infecção (BRASIL, 2014; BRASIL, 2010; VIGILÂNCIA, 2007).

São métodos não tão convencionais nos serviços de rotina por causa da sua alta complexidade de execução e também por necessitarem de equipamentos específicos e sofisticados. Porém são exames que podem ser usados como meio de complementação aos exames testes parasitológicos, especialmente em áreas de baixa prevalência e baixas cargas parasitárias para aumentar a detecção de portadores falso-negativos por exame de fezes (BRASIL, 2014; BRASIL, 2010; VIGILÂNCIA, 2007).

Para se realizar o diagnóstico imunológico é utilizado o soro do paciente com o objetivo de detectar anticorpos anti-*S. mansoni*, IgG e IgM (sendo esse último encontrado tanto na fase aguda como na crônica) utilizando como antígenos, vermes, ovos ou até mesmo as cercárias. As técnicas sorológicas mais realizadas ultimamente, são: ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência (IFI), reação periovular (RPOV). Dentre esses podemos destacar os mais usuais:

1. Imunoenzimático (ELISA): nessa análise são utilizadas placas de poliestireno que possuem antígenos solúveis adsorvidos para a possível identificação de

anticorpos do tipo IgG, IgM, IgA. O IgG é comum permanecer detectável por um longo período mesmo após a cura parasitológica. O resultado por esse exame não é confirmatório, mas sim utilizado como forma complementar (BRASIL, 2014; BRASIL, 2010; VIGILÂNCIA, 2007).

2. Reação Periovular (RPOV): é realizado por meio da incubação dos ovos de *S. mansoni* juntamente com soro do paciente contaminado com esquistossomose, tudo isso provoca uma reação de precipitação hialina ao redor da casca de formação globular ou alongada. É um exame que apresenta alta sensibilidade e especificidade, mas é uma técnica trabalhosa. Apresenta maior taxa de positividade em doentes crônicos (BRASIL, 2014; BRASIL, 2010; VIGILÂNCIA, 2007).

Todos os testes citados possuem sensibilidade ou especificidade suficientes e são úteis na investigação de casos autóctones, para os quais não se encontre explicação epidemiológica para a infestação da pessoa, pelo parasita. A sorologia é vista como importante ferramenta para auxiliar no esclarecimento de possíveis erros laboratoriais que, embora raros, poderiam acarretar investimentos importantes nas ações de investigação de “novos focos” não realmente existentes (BRASIL, 2014; BRASIL, 2010; VIGILÂNCIA, 2007).

O diagnóstico por imagem também é utilizado, sendo a ultrassonografia o mais recomendado para a avaliação do comprometimento anatômico causado pelas infecções por *S. mansoni*, pois informa tamanho do fígado, baço e ainda o calibre dos vasos portais, detecta alterações hepáticas causadas pela esquistossomose hepatoesplênica (BRASIL, 2014; BRASIL, 2010; VIGILÂNCIA, 2007).

4.2.8 Patogenia

A patogenia da esquistossomose pode variar de acordo com vários fatores dentre a linhagem do parasita, idade, estado nutricional e imunidade dos hospedeiros infectados e, principalmente, a carga parasitária que aquele indivíduo apresenta, ou seja, a quantidade de parasitas que o atingiu. Em síntese, a infecção parasitária é a penetração pela cercária, incluindo seu desenvolvimento e a reprodução desse parasita, enquanto a doença propriamente dita representa os danos causados no organismo do indivíduo infectado por esse parasita e pelos mecanismos de regulação do hospedeiro. A esquistossomose é classificada como tendo fase inicial ou aguda e

a fase crônica, podendo ambas ser assintomáticas, sintomáticas ou oligossintomáticas (KATZ; ALMEIDA, 2003; PRATA. et al. 2008).

A fase inicial ou esquistossomose aguda tem seu início com a penetração das cercárias e seu término com o desaparecimento da sintomatologia característicos desta fase. Quando ocorre a penetração das cercárias desencadeia uma reação inflamatória o que leva a um aparecimento de manchas avermelhadas, e em seguida prurido, mais conhecido popularmente como “coceira das lagoas”. Nessa fase, as manifestações alérgicas predominam; sendo mais intensas nos indivíduos hipersensíveis e nas reinfecções. Além das alterações dermatológicas ocorrem também manifestações gerais devido ao comprometimento em outros tecidos e órgãos (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; PRATA. et al. 2008).

A fase inicial pode ser classificada como assintomático ou sintomática.

- Assintomática: em grande parte das pessoas infectadas a doença é assintomática, oligossintomática ou pode ainda ser confundida com outras doenças. Às vezes é diagnosticada nas alterações encontradas nos exames laboratoriais de rotina (eosinofilia e ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes) em pessoas que procuram assistência médica por outro motivo (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018)
- Sintomática: decorrente ao contato infectante, alguns indivíduos apresentam manifestações de dermatite cercariana, decorrente do processo de morte da cercária que penetraram na pele, podendo ter duração de 24 a 72 horas ou em alguns casos estende-se por até 15 dias, caracteriza-se por micropápulas eritematosas e pruriginosas, que pode ter duração de até 5 dias, cedendo quase sempre espontaneamente. Nessa fase os sintomas são inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico, devendo levar em consideração a história epidemiológica e os achados clínicos para tentar averiguar melhor a possível esquistossomose. Por consequência ao grau de infecção e da sensibilidade do paciente, pode ocorrer um quadro clínico denominado como febre de Katayama ou forma toxêmica, esse sintoma pode ocorrer após 3 a 7 semanas de exposição e podem incluir: linfadenopatia, mal-estar, febre, hiporexia, tosse seca, sudorese, dores musculares, dor na região do fígado ou do intestino, diarreia, cefaleia, prostração, anorexia entre outros. A um aumento na intensidade dos sintomas entre a quinta e sexta semana, pois é o período que se inicia a oviposição. Com isso o paciente

se apresenta mais abatido, sendo no exame físico detectado hepatoesplenomegalia (aumento do baço e fígado), taquicardia e hipotensão arterial. O resultado laboratorial de eosinofilia elevada pode ser bastante sugestivo, quando associada com os dados epidemiológicos coletados (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018)

A fase tardia, também chamada de fase crônica, tem seu início a partir de 6 meses após acometimento da infecção, podendo ter sua duração por anos. Pode ocorrer o surgimento de sinais de evolução da doença para alguns órgãos de importância, elevando o grau de severidade, causando hipertensão pulmonar e portal, ascite, ruptura de varizes do esôfago. Essas manifestações clínicas podem alterar de acordo com a localização e intensidade do parasitismo, incluindo também a capacidade de resposta do indivíduo ou ainda do tratamento implementado. A fase crônica da doença é classificada de acordo com a patologia envolvida, como intestinal, hepático-intestinal e hepático-esplênica compensada e descompensada (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; PRATA. et al. 2008).

A forma hepatointestinal acomete mais as pessoas que vivem em áreas endêmicas, possui manifestações clínicas inespecíficas e variáveis como, flatulência, dor epigástrica e hiporexia. No exame físico é possível o fígado do paciente ficar palpável, podendo apresentar algumas nodulações, com superfícies irregulares, com o avanço dessa desregularidade pode ocasionar área de fibrose consequente de granulomatose periportal ou efibrose de Symmers (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; PRATA. et al. 2008).

Forma hepática da doença tem como característica a sintomatologia assintomática ou com sintomas da forma hepatointestinal. O resultado observado no exame físico consta com o fígado palpável e com aspecto mais endurecido, sendo comparado com o que ocorre na forma hepatoesplênica. No exame de ultrassonografia é observado o aspecto de fibrose hepática, podendo ser moderada ou exorbitante (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; PRATA. et al. 2008).

Forma hepatoesplênica compensada, é onde a presença da doença apresenta forma hepática de maior importância, sendo essa a mais avançada, o aspecto primordial é a aparição de hipertensão portal, o que pode ocasionar a esplenomegalia e ao também o surgimento de varizes no esôfago. Para os indivíduos contaminados por esse parasita é comum a presença de sintomas inespecíficos, podem ser eles,

dores abdominais atípicas, alterações das funções intestinais e percepção de peso ou desconforto no hipocôndrio esquerdo, decorrente ao aumento do baço. Esporadicamente a primeira indicação do desequilíbrio da doença é a hemorragia digestiva com a existência de hematêmese e/ou melena. O exame físico pode indicar o fígado dilatado, com dominância do lobo esquerdo, o baço também se demonstra aumentado com aspecto endurecido e sem a presença de dor à palpação. A forma hepatoesplênica tem sua maior intensidade nos adolescentes e adultos jovens (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; PRATA. et al. 2008).

Forma hepatoesplênica descompensada, sendo a forma mais crítica da esquistossomose. Se define por manifestar uma enfática diminuição da condição funcional do fígado, possuindo suas relações devido a diversos fatores como, intensificação de hemorragia digestiva levando a uma isquemia hepática e fatores ligados (hepatite viral, alcoolismo). Como principal manifestação pode-se destacar a ascite, sendo essa a mais comum entre o descompensação da doença (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; PRATA. et al. 2008).

A patogenia da esquistossomose ainda pode se apresentar de outras formas, vasculopulmonar, hipertensão pulmonar, verificadas em estágios avançados da doença, e a glomerulopatia. As formas ectópicas da esquistossomose demonstram que o parasita pode se locomover para fora do sistema porta-cava. A forma mais grave é a neuroesquistossomose (mielorradiculite esquistossomótica), onde existe a presença dos ovos e de granulomas no sistema nervoso central. Existem ainda a forma pseudoneoplásica, onde a doença provoca tumores que se assemelha a neoplasias, podendo também desenvolver doença linfoproliferativa (BRASIL, 2014; GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2018; PRATA. et al. 2008).

4.2 Vacinas

O cenário apresentado pela esquistossomose tanto em caráter epidemiológico quanto as altas taxas de mortalidade e morbidade demonstra que apesar de décadas de efetivos programas de terapia farmacológicas, com o uso do praziquantel, destinados a uma maior medida de controle, essa parasitose não foi disseminada e por consequência continua a se alastrar para novas áreas geografias, elevando cada vez mais o número de pessoas contaminadas. Em demanda a encontrar uma solução mais primorosa, a vacina contra o parasita *S. mansoni* pode vir a desempenhar uma maior solução como componente de um avanço de controle multifacetada (TEBEJE. et al. 2016).

A principal razão para a disseminação da esquistossomose é a incapacidade do sistema imunológico de distinguir e dissipar larvas migratórias e vermes adultos. A vacina contra essa doença atenuada por radiação apresentou eficiência para induzir de forma consistente altas respostas imunes protetoras (Th1 e Th2) em animais testados em laboratórios. Nos últimos 50 anos a ciência vem realizando experimentos em camundongos infectados com esquistossomose, com bons resultados, mas mesmo com essa resposta imune protetora semelhante em humanos, determinados mecanismos de defesas são distintos e com isso o uso prematuro dessas vacinas poderia levar a efeitos inesperado (LUNA .et al 2020; AI-NASERI. et al).

O contágio pelo *Schistosoma mansoni*, se demonstrou capaz de provocar uma resposta imune que estabelece um tipo de “memória imunológica”, ativando anticorpos que vão responder com muito mais agilidade perante uma reinfecção, proporcionando uma cura mais rápida. Essa descoberta ocorreu em testes clínicos realizados em macacos contaminados com o parasita que após uma segunda infecção, esses helmintos não conseguiram amadurecer e nem se reproduzir (TEBEJE. et al. 2016; MOLEHIN, 2016).

Para o tratamento, a droga mais utilizada é o Praziquantel, geralmente prescreve-se dose única (40mg/kg), como indicado pela OMS, entretanto, esse tratamento resulta em algumas limitações, como resistência do parasito e baixa tolerabilidade, sua administração também não previne a reinfecção, e, com isso, tem se tornado ineficiente contra o parasita (MOLEHIN, 2016; MOLEHIN, 2020; TEBEJE. et al. 2016).

Uma das dificuldades encontradas para avanço na validação de uma vacina é a falta de financiamento juntamente com a falta de infraestrutura, prejudicando o

desenvolvimento das tecnologias para descobertas de antígenos de importância clínica. Estudos demonstram que uma vacina contra essa doença parasitária seria uma forma de profilaxia, podendo ser eficaz para reduzir os níveis de vermes adultos em cerca de 75% em pessoas imunizadas, também sugere que diminuiria a excreção de ovos por esses mesmos indivíduos contaminados podendo atingir aproximadamente também 75% (MOLEHIN, 2016; MOLEHIN, 2020; TEBEJE. et al. 2016).

Tabela 1: Características aceitáveis para uma vacina profilática contra EM

Indicação	Prevenção da infecção por um dos três parasitas esquistossomóticos humanos
Populações-alvo	População em países endêmicos Adultos: 18-59 anos de idade em ocupações ou áreas de alto risco Crianças em idade escolar de alto risco, 3-12 anos de idade
Eficácia	Reduzir pelo menos 75% de infecção por uma das espécies de esquistossomose (leitura de eficácia: saída de ovos e/ou carga de vermes)
Duração da proteção	2-3 anos após a última dosagem
Dosagem	Administração parenteral, administração de 2 doses O antígeno da vacina não deve reagir a IgE da população-alvo
Fabricação	Inicialmente adequado para o estudo da Fase 1

Fonte: MOLEHIN 2016, adaptado

Os antígenos candidatos mais relevantes para as vacinas contra *S. mansoni* são embasados no uso de proteínas recombinantes e cada uma está em diferentes fases de testes clínicos. Dentre eles, quatro devem receber destaque por apresentarem melhor desempenho nos testes clínicos:

- *Schistosoma haematobium* 28-kD glutathione S-transferase (rSh28GST), com Alhydrogel é produzida em *Saccharomyces cerevisiae* e tem o nome comercial Bilhvax;
- *Schistosoma mansoni* 14-kDa proteína de ligação a ácidos graxos (Sm14);
- *Schistosoma mansoni* tetraspanina, um antígeno de superfície de 9 kDa (Sm-TSP-2);

- Outro antígeno em destaque é a grande subunidade da calpaína de *Schistosoma mansoni* (Sm-p80) (MOLEHIN, 2020).

Tabela 2: Vacinas candidatas à esquistossomose em ensaios clínicos em humanos

Vacina Candidata	Espécies Visadas	Fase Clínica	Eficiência em humanos e/ou animais	Patrocinador
Sh28GST/Alhydrogel® recombinante (Bilharvax)	<i>Schistosoma haematobium</i>	Fases 1, 2 e 3 concluídas	Nenhuma proteção em humanos imunizados. Nenhum efeito na carga de vermes em macacos imunizados, mas redução de 50% na carga de ovos nos tecidos e redução de até 77% nos ovos excretados.	Hospital Universitário, Lille & Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
Sm14/GLA-SE recombinante	<i>Schistosoma mansoni</i>	Fases 1, 2 e 3 concluídas, fase 2b iniciada	67 e 93% de redução de vermes em camundongos e coelhos imunizados, respectivamente	Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Sm-TSP-2/Alhydrogel® recombinante	<i>Schistosoma mansoni</i>	Fase 1a concluída, fase 1b iniciada	Camundongos imunizados tiveram redução de 57 e 64% na carga de ovos de vermes e fígado, respectivamente	Faculdade de Medicina de Baylor
Sm-p80/GLA-SE recombinante	<i>Schistosoma mansoni</i>	Fase 1 iniciada	Redução de 93% em veres fêmeas adultas em babuínos imunizados. Redução de 90% na carga de ovos de tecidos e redução de 81% na taxa de eclosão de ovos	Centro de Ciências da Saúde da Texas Tech University

Fonte: MOLEHIN, 2020 adaptado

4.2.1 Vacina Candidata - Sh28GST

Schistosoma haematobium 28-kD glutathione S-transferase (Sh28GST), para essa vacina foi observado enzimas compreendidas, sendo ela glutathione S-transferases de 28 kDa (28GST) nos sistemas metabólicos do parasita em questão e na modulação imune do hospedeiro, sendo enzimas chave envolvidas na desintoxicação do parasita. Nos diversos modelos experimentais pré-clínicos, a Sh28GST apresentou uma proteção parcial em diminuir a proliferação dos vermes, inibindo também a fecundidade dos parasitas fêmeas e menor viabilidade dos ovos. A partir do momento do seu progresso, a Sh28GST foi amplamente testada como possível vacina contra esquistossomose em vários modelos animais, dando maior destaque nos primatas, neles a vacina se mostrou sem nenhum efeito na carga de vermes, porém apresentou um maior efeito na carga de ovos teciduais e também na excreção de ovos fecais. No ensaio clínico de Fase 1 realizado em humanos, revelou-se segura e imunogênica, impulsionou altos índices de IgG total específico, gerando resposta imune dependente de citocinas do tipo, como IL-5 e IL-13 em pessoa saudável imunizado, demonstrando ser tolerante. Na Fase 2, realizado no Senegal, sua metodologia constituiu em coadministração com o medicamento Praziquantel, apresentando resultado satisfatórios e boa taxa de segurança (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

O estudo clínico da Fase 3, tinha o intuito de um projeto de estudo para investigar a segurança, imunogenicidade e eficácia dessa vacina, sendo também realizado no Senegal, entre os anos de 2009 e 2012 com aproximadamente 250 crianças, determinou que a Sh28GST apresentou padrão satisfatório de efetividade mas, sendo incapaz de compor níveis consideráveis de proteção, não possuindo também nenhuma redução significativa nos casos de esquistossomose entre os grupos que receberam essa vacina e os outros que receberam placebo. Essa falta de eficiência pode ter ocorrido por possíveis efeitos colaterais decorridos pela administração repetida do Praziquantel e regime de vacina direcionado para impedir a produção de IgG4 ao invés de indução os anticorpos IgG3 protetores. Mesmo com esses resultados, com algumas modificações do estudo ou utilizar um adjuvante alternativo talvez pudesse ser possível um aumento nos níveis de eficácia da Sh28GST (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

4.2.2 Vacina Candidata – Sm14

O recombinante Sm14, possui proteína de ligação a ácidos graxos de 14kDa de *Schistosoma mansoni*, alguns dos estudos foram realizados em camundongos tendo resultado final cerca de 67% de proteção em relação a redução da carga parasitaria da doença, isso sem o uso do adjuvante e com isso nenhuma resposta imune foi ponderada. No ensaio clínico da Fase 1, essa candidata a vacina foi testada em 20 voluntários, sendo todos homens saudáveis de área não endêmica usando Sm14 formulado com adjuvante glucopiranosil lipídico, resultando em nenhuma análise de evento adversos crítico. Ainda que a vacina se mostrou em caráter imunogênica, não houve produção considerável de anticorpos IgE específico. Houve ainda outro teste de Fase 1, dessa vez realizado em 10 mulheres saudáveis, atestando segurança e imunogenicidade da Sm14, tendo seu final no ano de 2012. Logo após já se começou os estudos referentes a Fase 2, onde cerca de 30 homens adultos saudáveis que residindo em áreas altamente endêmicas, tanto para *S. mansoni* como para *S. haematobium* na bacia do Rio Senegal. Ao final desse teste teve a validação da segurança e desenvolvida imunogenicidade tendo uma longa duração da vacina em questão, esse ensaio clínico teve sua conclusão no ano de 2017 (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

Fundamentados a esses resultados, um outro teste de estudo em Fase 2b, sendo desempenhada em 2019 abrangendo 95 crianças senegalesas com faixa etária entre 7 e 11 anos infectadas que vivem em áreas endêmicas para os parasitas *S. mansoni* e para *S. haematobium*, mas os resultados ainda não foram divulgados (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03799510>). Para o próximo passo estão planejados estudos de Fase 2 no Brasil e Fase 3 no Senegal (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

4.2.3 Vacina Candidata – Sm-TSP-2 (Tetraspaninas)

As tetraspaninas (TSP) são descritas como proteínas de membrana que estão presentes na membrana superficial do *S. mansoni*, estando envolvidas nas devidas funções reguladoras de outras proteínas de membrana, demonstrando com isso que são evidenciadas ao sistema imunológico do hospedeiro, sendo de forma abundante na membrana tegumentar na fase em que o parasita está presente no hospedeiro

definitivo. Os dois principais antígenos encontrados no parasita são Sm-TSP-1 e Sm-TSP-2. De característica estrutural essas tetraspaninas possuem sua composição por quatro domínios transmembranares ligados por duas alças extracelulares - uma alça curta e outra longa, sendo essas acessíveis ao sistema imunológico do hospedeiro. Experimentos de eficácia demonstrou que somente o TSP-2 apresentou de maneira satisfatória um alto nível de proteção com anticorpos protetores, IgG (IgG1 e IgG3) de pacientes resistentes e não por indivíduos virgens de infecção ou cronicamente infectados, com isso os estudos pré-clínicos se concentraram no desenvolvimento e aprimoramento da Sm-TSP-2 (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

Alguns dos experimentos de eficácia foram realizados em camundongos, e os resultados da Sm-TSP-2 foram bons, apresentando proteção imunológica significativa e uma redução do verme *S. mansoni* adulto, cerca de 57%, e resultados expressivos na carga de ovos no fígado, 64%. Este imunógeno possui atualmente um estudo em Fase 1 ocorrendo em áreas endêmicas no Brasil, na qual possui objetivo de testar a segurança e imunogenicidade em adultos saudáveis que podem ter sido previamente expostos a esquistossomose. E outro em Fase 2 testando a segurança e imunogenicidade nos Estados Unidos. Na Fase 1a foi conduzido um teste formulado em adjuvante de hidróxido de alumínio (Alhydrogel) com ou sem adjuvante de glicopiranosil lipídio em uma formulação aquosa (GLA-AF) em adultos saudáveis que residem em uma área não endêmica de *S. mansoni*, com intuito de avaliar a segurança, imunogenicidade e tolerabilidade. Os resultados objetivos a partir dos testes mostraram que a vacina se demonstrou segura e bem tolerada, não apresentando efeitos adversos, a aplicação induziu um alto nível de IgG específico (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

Outro estudo subsequente de Fase 1b, ocorreu-se fazendo o uso do escalonamento de dose, sendo efetuada afim de observar e avaliar a segurança, imunogenicidade e tolerabilidade de SmTSP-2/Alhydrogel[®] com ou sem AP 10-701 (nova nomenclatura de GLA-AF) em adultos saudáveis de Uganda, que foram expostos a *S. mansoni*, porem os resultados desses estudos ainda não foram concluídos e nem descritos em literatura ([//clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03910972](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03910972) .) (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

4.2.4 Vacina Candidata – *Schistosoma Mansoni* Calpain (Sm-p80)

A calpaína, considerada uma cisteína protease que possui uma subunidade catalítica, grande, e outra subunidade proteolítica, considerada pequena, sendo altamente pronunciada no tegumento do parasita *S. mansoni* adulto, podendo estar presente em outros estágios do ciclo de vida. Essa cisteína, desempenha um papel essencial na biogênese e/ou renovação do tegumento, sendo esse um meio aplicado por helmintos que se depositam no sangue para com isso evadir e/ou modular suas respostas imunes do hospedeiro. Em razão a essa acessibilidade ao sistema imunológico do hospedeiro e a importância apresentada na atuação na sobrevivência dos parasitas em ambiente hostil, foi destacada a grande subunidade Sm-p80, sendo este um possível potencial candidata a vacina contra esquistossomose (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

Estudos com o objetivo de efetuar a quantificação de efetividade foi realizado vacinas baseadas no antígeno Sm-p80 com várias formulações juntamente com estratégias de vacina/adjuvante usando como modelos murinos e primatas não humanos, o resultado determinou que se obteve uma boa taxa de eficácia profilática, terapêutica, antipatologia e de bloqueio de transmissão, resultando também boa redução na quantidade de vermes adultos, podendo levar a morte de vermes estabelecidos, apresentando uma redução na carga de ovos teciduais e excreção fecal de ovos. A realização de um ensaio pré-clínico também foi efetuada em babuínos livres de patógenos específicos mostrou-se uma redução preferencial mediada por Sm-p80 de parasitas fêmeas adultas, cerca de 93%, consecutivo de redução de aproximadamente 89% na carga de ovos nos tecidos, além disso o estudo apresentou uma menor taxa de eclosão de ovos excretados nas fezes do indivíduo contaminado (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AI-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

A eficiente da vacina passou por outro teste afim de avaliação, tendo um cenário de campo de implantação da vacina contra esquistossomose, sendo demonstrado que esse panorama vacinal em junção ao tratamento com o medicamento praziquantel em babuínos cronicamente infectados por *S. mansoni* causou uma redução de 38%, 72% e 49% nas cargas de ovos do fígado e do intestino delgado e grosso, respectivamente, com reduções correspondentes na viabilidade dos ovos de 60%, 49% e 82%. É necessário considerar e destacar que anticorpos IgE

específicos para Sm-p80 não foram expressadas em soros de populações infectadas que vivem em áreas endêmicas, o que indica uma eliminação de reações hipersensibilidade induzidas por vacinas (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AL-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

Com a utilização da vacina Sm-p80 associada a GLA-SE (SchistoShield[®]) foram iniciados ensaio clínico de Fase 1a, sendo aplicadas em adultos nunca infectados pelo *S. mansoni* nas localidades dos Estados Unidos, possuindo uma sequência de outro estudo de Fase 1b, na qual irá aumentar a dose adulta entre indivíduos adultos africanos, com outro estudo futuro projetado, sendo o público-alvo as crianças em idade escolar (MOLEHIN, 2020; MOLEHIN. et al, 2022; AL-NASERI. et al, 2021; LUNA .et al 2020; DRICIRU. et al, 2021).

5 CONCLUSÃO

Esta revisão bibliográfica teve como principal foco o desenvolvimento da vacina contra esquistossomose e suas futuras aplicações. A esquistossomose é uma doença negligenciada que causa grande impacto e afeta milhões de pessoas no mundo, sendo assim, a vacina ainda é a melhor opção para imunização, demonstrando que alguns antígenos candidatos se destacam por apresentar em testes robustos de eficiência.

A vacinação poderia mudar a forma que a esquistossomose é tratada hoje, além de prevenir a população contra essa doença, trazendo assim a melhoria de vida de pessoas de baixa renda e que não possuem saneamento básico, pois são essas as mais afetadas por essa doença. O imunizante se torna importante pois tem a capacidade de alterar o cenário epidemiológico de países em desenvolvimento, como forma de controle, promovendo melhor qualidade de vida, saúde e avanço econômico.

Diante do que foi exposto, esse trabalho visa chamar atenção dos gestores públicos e comunidade para a temática, já que essa doença precisa de mais atenção e mais estudos para desenvolvimento de novos fármacos. Sabemos que embora muitos esforços tenham sido alcançados no desenvolvimento de vacinas contra a esquistossomose, essa questão ainda tem se mostrado muito desafiadora, mas ainda há motivos para sermos otimista.

REFERÊNCIAS

AL-NASERI A, AL-ABSI S, EL RIDI R, MAHANA N. **A comprehensive and critical overview of schistosomiasis vaccine candidates.** J Parasit Dis. 2021 Jun;45(2):557-580. doi: 10.1007/s12639-021-01387-w. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33935395; PMCID: PMC8068781.

ANDERSON TJC, ENABULELE EE. **Schistosoma mansoni.** Trends Parasitol. 2021 Feb;37(2):176-177. doi: 10.1016/j.pt.2020.06.003. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32713763; PMCID: PMC8101330.

ANDREWS P. **Praziquantel: mechanisms of anti-schistosomal activity.** Pharmacol Ther. 1985;29(1):129–56.

BRASIL, Ministério da Saúde. 2008. 2 ed. **Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 144 p. : il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 444 p. : Il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

CARVALHO OS, SCHOLTE RGC, AMARAL RS. **Distribuição dos moluscos hospedeiros intermediários de Schistosoma mansoni no Brasil, Biomphalaria glabrata, B. straminea e B. tenagophila.** In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica: diretrizes técnicas. 2. ed. Brasília: Ed. MS. Cap. 8. P.111-126. (Série A: Normas e Manuais Técnicos), 2008.

CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. 1.124 p.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Schistosomiasis. *In*: **Schistosomiasis**. CDC: Centers for Disease Control and Prevention, 14 ago. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html>. Acesso em: 15 out. 2022.

Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2018/03/GUIA-DE-VIGIL%C3%82NCIA-EPIDEMIOL%C3%93GICA-ESQUISTOSSOMOSE-MANS%C3%94NICA.pdf>. Acesso em: 14 out. 2022.

DRICIRU E, KOOPMAN JPR, COSE S, SIDDIQUI AA, YAZDANBAKHSH M, ELLIOTT AM, ROESTENBERG M. **Immunological Considerations for *Schistosoma* Vaccine Development: Transitioning to Endemic Settings**. *Front Immunol*. 2021 Mar 4;12:635985. doi: 10.3389/fimmu.2021.635985. PMID: 33746974; PMCID: PMC7970007.

FONSECA CT, OLIVEIRA SC, ALVES CC. **Eliminating Schistosomes through vaccination: what are the best immune weapons?** *Front Immunol*. 2015.

GUIA de Vigilância Epidemiológica - Esquistossomose: **Esquistossomose Mansônica**. Caderno 10. ed. Secretaria de Vigilância em Saúde / M: [s. n.], 2018. 12 p.

KATZ, Naftale et al... **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-Helmintoses**. Fundação Oswaldo Cruz, 2018

KATZ, Naftale; ALMEIDA, Karina. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. **Cienc. Cult.**, São Paulo , v. 55, n. 1, p. 38-43, Jan. 2003 . Available from <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252003000100024&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Oct. 2022.

Luna, Expedito José de Albuquerque e Campos, Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa - **O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas**. *Cadernos de Saúde Pública* 2020 [online]. v. 36, n. Suppl 2 [Acessado 26 Outubro 2022], e00215720. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1590/0102-311X00215720>>. ISSN 1678-4464.
<https://doi.org/10.1590/0102-311X00215720>.

LUNA, Expedito José de Albuquerque; CAMPOS, Sergio Roberto de Souza Leão da Costa. **O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas**. Caderno de Saúde Pública, v. 36, p. e00215720, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância da Esquistossomose Mansônica: Diretrizes Técnicas**. 4. Ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2014.

MOLEHIN AJ, MCMANUS DP, YOU H. **Vaccines for Human Schistosomiasis: Recent Progress, New Developments and Future Prospects**. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(4):2255.
<https://doi.org/10.3390/ijms23042255>

MOLEHIN AJ, ROJO JU, SIDDIQUI SZ, GRAY SA, CARTER D, SIDDIQUI AA. **Development of a schistosomiasis vaccine**. *Expert Rev Vaccines*. 2016 May;15(5):619-27. doi: 10.1586/14760584.2016.1131127. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26651503; PMCID: PMC5070536.

MOLEHIN, A.J. **Schistosomiasis vaccine development: update on human clinical trials**. *J Biomed Sci* **27**, 28 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12929-020-0621-y>

Oliveira, D. S., Santos, V. B., Melo, A. G. S., Lima, A. S., Carvalho, C. D., Allegretti, S. M., Melo, C. M., Madi R. R. & Jeraldo, V. L. S. (2013). **Schistosomiasis mansoni in urban Northeast Brazil: influence of rainfall regime on the population dynamics of *Biomphalaria* sp.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(5), 654-657.

P.J. HOTEZ, M. ALVARADO, M.G. BASANEZ, I. BOLLIGER, R. BOURNE, M. BOUS SINESQ, et al. **The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases**. *PLoS Negl Trop Dis*, 8 (2014), p. e2865.

PINHEIRO, D R. P **Doenças infectocontagiosas, parasitoses**; 2011 Editor-chefe mdsau.de.com 2008. Disponível em: Acesso em: 29 de agosto 2022.

PRATA, AR., and COURA, JR. **Fases e formas clínicas da Esquistossomose mansoni**. In: CARVALHO, OS., COELHO, PMZ., and LENZI, HL., orgs. **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 739-787. ISBN 978- 85-7541-370-8. Available from SciELO Books.

RICCIARDI, M. NDAO; **Still hope for schistosomiasis vaccine**; Hum Vaccines Immunother, 11 (2015), pp. 2504-2508.

ROCHA, Thiago José Matos et al. Aspectos epidemiológicos e distribuição dos casos de infecção pelo *Schistosoma mansoni* em municípios do Estado de Alagoas, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 7, n. 2, p. 27-32, jun. 2016. Disponível em http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000200027&lng=pt&nrm=iso. acessos em 15 out. 2022. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232016000200003>.

TEBEJE BM, HARVIE M, YOU H, LOUKAS A, MCMANUS DP. **Schistosomiasis vaccines: where do we stand?** Parasit Vectors. 2016;9(1):528.

TEIXEIRA M.G.T.P **Esquistossomose**; Joinville SC (2018, 2019). Disponível em: <<http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/ESQUISTOSSOMO SE.pdf>> Acesso em: 02 de set de 2022.

TOLEDO, C. F. et al. **Esquistossomose mansoni**. In: **Manual de doenças do aparelho digestivo, diagnóstico e tratamento, I Fígado**. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 1995. p. 20-27.

UNASUS, **Projeto da Fiocruz de vacina contra a esquistossomose**; 2014 Agencia Brasil. Brasília 11 de fevereiro de 2014. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/noticia/projetoda-fiocruz-de-vacina-contraesquistossomose-e-selecionado-pela-oms>> Acesso em: 04 de setembro de 2022

VIGILÂNCIA Epidemiológica e Controle da Esquistossomose: **Normas e Instruções**. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA “Prof. Alexandre Vranjac”: [s. n.], 2007. 56 p. Disponível em: <https://www.novaconcursos.com.br/arquivos-digitais/erratas/14621/18730/esquistossomose-normas.pdf>. Acesso em: 14 out. 2022.

WHO. **Sustaining the Drive to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases**. Geneva. WHO. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schistosomiasis** [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [29 agosto 2022]. Available from: Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>.