



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

MATHEUS HENRIQUE DE SOUZA LEÃO MIRANDA

**RESPOSTA IMUNE DURANTE A ESQUISTOSSOMOSE:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Recife
2025

MATHEUS HENRIQUE DE SOUZA LEÃO MIRANDA

**RESPOSTA IMUNE DURANTE A ESQUISTOSSOMOSE:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Vláudia Maria Assis Costa

Co-orientador: Hallysson Douglas
Andrade de Araújo

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Miranda, Matheus Henrique de Souza Leão .
RESPOSTA IMUNE DURANTE A ESQUISTOSSOMOSE: UMA
REVISÃO DA LITERATURA / Matheus Henrique de Souza Leão Miranda. -
Recife, 2025.

52 p. : il., tab.

Orientador(a): Vláudia Maria Assis Costa

Coorientador(a): Hallysson Douglas Andrade de Araújo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. Esquistossomose. 2. Imunologia. 3. Inflamação. 4. Células imunes. 5.
Anticorpos. I. Costa, Vláudia Maria Assis . (Orientação). II. Araújo, Hallysson
Douglas Andrade de. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

MATHEUS HENRIQUE DE SOUZA LEÃO MIRANDA

**RESPOSTA IMUNE DURANTE A ESQUISTOSSOMOSE:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 01/04/2025

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dra. Vladia Maria Assis Costa
UFPE/ Área Acadêmica de Medicina Tropical

Prof. Dra. Mônica Camelo Pessoa de Azevedo Albuquerque
UFPE/ Área Acadêmica de Medicina Tropical

Prof. Dra. Francisca Janaína Soares Rocha
UFPE/ Área Acadêmica de Medicina Tropical

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, Dra. Vláudia Maria Assis Costa, por todo suporte e orientação durante a execução deste trabalho.

Agradeço também ao meu co-orientador, Dr. Hallysson Douglas Andrade de Araújo, pelo auxílio durante a execução deste trabalho.

Agradeço a minha noiva, Stephanie Leão, por não me deixar cair mesmo quando eu achava que o mundo estava contra mim, por me levantar e me apoiar nesta árdua jornada que foi a graduação. Agradeço a oportunidade de compartilhar a vida contigo. Obrigado por ter sido a luz quando eu só podia ver escuridão.

Agradeço ao meu pai, Flávio Miranda Misael, que quando eu tinha dúvidas, ele me trazia a certeza. Obrigado por todos os ensinamentos sobre a vida, sobre o amor e por todo suporte que o senhor nunca me negou. Eu faria tudo de novo, sem nem pensar. Tu és eterno em meu coração.

Agradeço a minha mãe, por todo suporte, por sempre me cobrar mais do que eu imaginava que poderia fazer. Agradeço por seu coração gigante, que pôde me acolher até quando eu estava distante. Agradeço a minha querida irmã, que mesmo nos altos e baixos esteve comigo, me apoiando.

Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, com que se sintam humildes.

(Leonardo da Vinci)

DE SOUZA LEÃO MIRANDA, Matheus Henrique. **Resposta Imune Durante a Esquistossomose: uma Revisão da Literatura.** 2025. 52 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025

RESUMO

A esquistossomose, causada pelo *Schistosoma mansoni*, é uma doença parasitária que afeta milhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais. O presente estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre a resposta imune na infecção por *S. mansoni*, analisando suas diferentes fases e os mecanismos imunológicos envolvidos. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com buscas em bases de dados como PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados descritores como “esquistossomose”, “resposta imune” e “inflamação”, resultando na seleção de 14 artigos que abordam aspectos imunológicos da infecção. A análise focou na interação entre o parasita e o sistema imune, incluindo a modulação da resposta inflamatória e os impactos na saúde do hospedeiro. Os resultados indicam que a infecção apresenta duas fases imunológicas distintas. Na fase aguda, ocorre uma resposta inflamatória intensa do tipo Th1, mediada por citocinas como IFN- γ e TNF- α . Com a deposição dos ovos, há uma mudança para um perfil Th2, caracterizado pela produção de IL-4, IL-5 e IL-13, que induzem a formação de granulomas ao redor dos ovos para conter o dano tecidual. No entanto, a inflamação pode levar à fibrose hepática e hipertensão portal. Além disso, mecanismos regulatórios mediados por IL-10 e TGF- β ajudam a equilibrar a resposta imune, evitando inflamações excessivas. Outro achado relevante é a influência da infecção sobre doenças alérgicas. Indivíduos infectados por *S. mansoni* apresentam menor incidência de asma e rinite, possivelmente devido à regulação da resposta Th2. Entretanto, a infecção também pode comprometer a eficácia de vacinas, reduzindo a produção de anticorpos protetores. Além disso, estudos indicam que proteínas do tegumento do parasita, como Sm29, possuem propriedades imunomoduladoras que podem ser exploradas para tratamentos de doenças inflamatórias. Desta forma fica claro que resposta imune na esquistossomose é um processo dinâmico, que envolve a ativação e regulação de diferentes células e citocinas. A compreensão desses mecanismos pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo vacinas e imunoterapias, que possam auxiliar no controle da doença e de outras condições inflamatórias associadas.

Palavras-chave: Esquistossomose. Imunologia. Infamação. Células imunes. Anticorpos.

DE SOUZA LEÃO MIRANDA, Matheus Henrique. **Immune response during schistosomiasis: A literature review**. 2025. 52 pages. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025

ABSTRACT

Schistosomiasis, caused by *Schistosoma mansoni*, is a chronic parasitic disease that affects millions of people in tropical and subtropical regions. This study aims to review the literature on the immune response in *S. mansoni* infection, analyzing its different phases and the immunological mechanisms involved. To achieve this, a narrative literature review was conducted, with searches in databases such as PubMed, SciELO, and BVS. Keywords such as “schistosomiasis,” “immune response,” and “inflammation” were used, resulting in the selection of 13 articles addressing immunological aspects of the infection. The analysis focused on the interaction between the parasite and the immune system, including the modulation of the inflammatory response and its impact on host health. The results indicate that the infection presents two distinct immunological phases. In the acute phase, there is an intense Th1-type inflammatory response, mediated by cytokines such as IFN- γ and TNF- α . With egg deposition, there is a shift to a Th2 profile, characterized by the production of IL-4, IL-5, and IL-13, which induce granuloma formation around the eggs to contain tissue damage. However, chronic inflammation can lead to liver fibrosis and portal hypertension. Additionally, regulatory mechanisms mediated by IL-10 and TGF- β help balance the immune response, preventing excessive inflammation. Another relevant finding is the influence of infection on allergic diseases. Individuals infected with *S. mansoni* show a lower incidence of asthma and rhinitis, possibly due to the regulation of the Th2 response. However, the infection may also impair vaccine efficacy by reducing the production of protective antibodies. Furthermore, studies indicate that parasite tegument proteins, such as Sm29, have immunomodulatory properties that could be explored for treating inflammatory diseases. Thus, it is clear that the immune response in schistosomiasis is a dynamic process involving the activation and regulation of different cells and cytokines. Understanding these mechanisms may contribute to the development of new therapeutic strategies, including vaccines and immunotherapies, that could aid in controlling the disease and other associated inflammatory conditions.

Keywords: Schistosomiasis. Immunology. Inflammation. Immune cells. Antibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição da esquistossomose de acordo com a área de endemicidade.	16
Figura 2 – Ovos de Schistossoma Mansoni.	18
Figura 3 – Ciclo de vida Schistossoma Mansoni, imagem traduzida.	20
Figura 4 – Granuloma hepático causado pelo Schistossoma Mansoni.	22
Figura 5 – Fibrose de Symmers.	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Artigos selecionados para compor a revisão.

31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- APC** – Células Apresentadoras de Antígenos
- ATTENA** – Repositório Digital da UFPE
- BVS** – Biblioteca Virtual em Saúde
- CD11c+** – Molécula de superfície presente em células dendríticas e macrófagos
- CCL2** – Chemokine (C-C motif) ligand
- CTLs** – Linfócitos T Citotóxicos
- CTLA-4** – Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
- CXCL8** – C-X-C motif chemokine ligand
- DCs** – Células Dendríticas
- DNA** – Ácido Desoxirribonucleico
- DTNs** – Doenças Tropicais Negligenciadas
- ECDC** – Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças
- epg** – Ovos por grama de fezes
- Fiocruz** – Fundação Oswaldo Cruz
- GGT** – Gama Glutamil Transferase
- HLA-DR** – Antígeno Leucocitário Humano
- HP** – Hipertensão Pulmonar
- ICAM-1** – Intercellular Adhesion Molecule 1
- IFN- γ** – Interferon Gama
- IgE** – Imunoglobulina E
- IgG** – Imunoglobulina G
- IgG4** – Subclasse de Imunoglobulina G
- IgM** – Imunoglobulina M
- IL-1** – Interleucina 1
- IL-2** – Interleucina 2
- IL-4** – Interleucina 4
- IL-5** – Interleucina 5
- IL-6** – Interleucina 6
- IL-9** – Interleucina 9
- IL-10** – Interleucina 10
- IL-13** – Interleucina 13
- IL-17** – Interleucina 17

IL-22 – Interleucina 22

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LFA-1 – Lymphocyte Function-Associated Antigen 1

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

MIP-1 α – Macrophage Inflammatory Protein 1 Alpha

NK – Natural Killer (Células NK)

OMS – Organização Mundial da Saúde

OVA – Ovalbumina

PAMPs – Padrões Moleculares Associados a Patógenos

PRMs – Moléculas de Reconhecimento de Padrão

SEA – Antígenos Solúveis de Ovos de *Schistosoma mansoni*

sCD23 – Soluble CD23

SciELO – Scientific Electronic Library Online

Sm14 – Proteína recombinante de *Schistosoma mansoni*

Sm29 – Proteína de *Schistosoma mansoni*

Smtg – Tegumento de Esquistossômulos de *Schistosoma mansoni*

smCKBP – *Schistosoma mansoni* Chemokine Binding

ShGST – Glutathione S-Transferase de *Schistosoma haematobium*

STING – Stimulator of Interferon Genes

TCR – Receptor de Células T

TGF- β – Fator de Crescimento Transformador Beta

Th1 – Células T Auxiliares Tipo 1

Th2 – Células T Auxiliares Tipo 2

Th9 – Células T Auxiliares Tipo 9

Th17 – Células T Auxiliares Tipo 17

Th22 – Células T Auxiliares Tipo 22

Tfh – Células T Auxiliares Foliculares

TLRs – Toll-Like Receptors

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

Tregs – Células T Reguladoras

TSP-1 – Trombospondina 1

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

β -D-GalpNAc – N-acetilgalactosamina β -D

β -D-GlcpA – Ácido glucurônico β -D

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
32	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	Aspectos gerais da esquistossomose	14
2.1.1	Epidemiologia da esquistossomose	15
2.1.2	Biologia do <i>Schistosoma mansoni</i>	17
2.1.3	Manifestações clínicas da esquistossomose	20
2.1.4	Diagnóstico, tratamento e prevenção da esquistossomose	22
2.2	Aspectos gerais do sistema imune	24
2.2.1	Imunidade inata	24
2.2.2	Imunidade adaptativa	25
2.2.3	Resposta contra o <i>S. mansoni</i>	27
2.3	Modulação da resposta imune na presença de helmintos	27
3	OBJETIVOS	29
3.1	Objetivo geral	29
3.2	Objetivos específicos	29
4	METODOLOGIA	30
4.1	Tipo de pesquisa	30
4.2	Plataformas de pesquisa	30
4.2.1	Estratégia de busca	30
4.2.2	Critérios de inclusão e exclusão	29
4.3	Organização dos artigos selecionados	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma das doenças tropicais mais relevantes, afetando mais de 236 milhões de pessoas no mundo, com uma expressiva prevalência na África Subsaariana, América do Sul e Caribe (WHO, 2023). No Brasil, a doença é endêmica em diversas áreas, especialmente no Nordeste, onde condições como acesso limitado ao saneamento básico e exposição à água contaminada aumentam o risco de infecção (Brasil, 2024). Estima-se que, no Brasil, pelo menos 1,5 milhões de pessoas estejam infectadas e 25 milhões de pessoas vivam em áreas de alto risco de contrair a doença (Cruz *et al.*, 2020).

A esquistossomose apresenta fases aguda e crônica, cada uma com características imunológicas e clínicas distintas. Na fase aguda, a resposta inflamatória pode ser intensa e acompanhada de sinais clínicos como febre e dores abdominais, ou assintomáticas, como observado em áreas endêmicas, onde o primeiro contato ocorre na infância. No decorrer da doença, há uma modulação da resposta imune, levando ao desenvolvimento de granulomas em torno dos ovos do parasita e à fibrose hepática, na qual observa-se a ascite, causada pela hipertensão portal. Essas duas fases evidenciam diferenças fundamentais na resposta imunológica da infecção, que vão desde a intensidade da resposta inflamatória até a formação de lesões teciduais que agravam os sintomas, levando a complicações severas à longo prazo (Souza, 2011).

A esquistossomose é caracterizada por uma interação complexa entre o parasita e o sistema imune humano. A resposta imune começa com a ativação do sistema imune inato, quando o parasita penetra na pele do hospedeiro definitivo, o homem. Células como macrófagos, neutrófilos e células dendríticas são recrutados ao local da infecção, liberando citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α (Oliveira, 2005). Além disso, receptores de pathogen-associated molecular pattern (PAMPs), como os Toll-like (TLRs), detectam proteínas e carboidratos do parasita, desencadeando respostas inflamatórias locais (De Jesus *et al.*, 2002).

Posteriormente, a resposta adaptativa é ativada, na qual os antígenos do parasita estimulam linfócitos T, com destaque às células T auxiliares. Na fase inicial da infecção, há predominância de uma resposta Th1, caracterizada pela produção de citocinas como IFN- γ , ativando macrófagos e promovendo a destruição do parasita. Com cronicidade da infecção, ocorre um desvio para uma resposta Th2,

marcada pela liberação de IL-4, IL-5 e IL-13 (Grazzinelli; Colley, 1992; Willians *et al.*, 1994), que estimulam a produção de anticorpos IgE e ativam eosinófilos (Ottesen *et al.*, 1981; Cheever *et al.*, 2000).

O *S. mansoni* desenvolveu estratégias sofisticadas para modular a resposta imune do hospedeiro, garantindo sua sobrevivência e reprodução. O parasita libera moléculas que mimetizam proteínas humanas, dificultando o reconhecimento pelo sistema imune. Além disso, ele induz a produção de células T reguladoras (Tregs) e citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF- β , que suprimem a resposta inflamatória e evitam danos excessivos ao próprio parasita. Essa modulação favorece a manutenção de uma infecção crônica e limita os danos teciduais no hospedeiro (Montenegro *et al.*, 1999).

As estratégias de controle da doença incluem medidas preventivas e ações de saúde pública voltadas para a melhoria do saneamento e a redução da exposição a águas contaminadas (Vieira, 2021). Comumente a esquistossomose é tratada com praziquantel, o único tratamento disponível. Portanto, há necessidade de alternativas terapêuticas e de imunoterapias, bem como de desenvolvimento de vacinas que visem a manipulação da resposta imune para prevenir ou atenuar a infecção pelo parasito *S. mansoni* e conseqüentemente a esquistossomose (Brasil, 2024).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos gerais da esquistossomose

O *Schistosoma* foi identificado pela primeira vez em 1851, no Egito, pelo médico alemão Theodor Maximilian Bilharz, que observou um organismo longo e branco no sangue da veia porta hepática de um jovem durante uma autópsia. Este achado foi posteriormente descrito em 1853, sendo fundamental para dar início ao estudo da esquistossomose (Bilharz, 1853; Di Bella, 2018).

Acredita-se que a esquistossomose foi introduzida no Brasil durante o período colonial, por meio do comércio de escravos provenientes da costa ocidental da África, trazidos para trabalhar nos engenhos de açúcar, especialmente na região Nordeste do país. Os portos de Recife e Salvador foram os principais pontos de desembarque, facilitando a transmissão inicial da doença nos estados nordestinos. Posteriormente, com o fim da era açucareira e o início do ciclo do ouro e diamantes no século XVIII, a esquistossomose expandiu-se para outras regiões do país, devido

ao intenso fluxo migratório relacionado às novas atividades econômicas, resultando na formação de focos endêmicos em estados como Minas Gerais e Paraná (Brasil, 2024).

As condições ambientais dessas áreas, ainda hoje, favorecem o desenvolvimento de moluscos do gênero *Biomphalaria* spp., que atuam como hospedeiros intermediários do helminto causador da esquistossomose. No Brasil, destacam-se três espécies principais: *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea* (Barreto; Lobo, 2021). Entre elas, a *B. straminea* é a espécie geograficamente mais distribuída, tornando-a importante na epidemiologia da esquistossomose (BARBOSA et al., 2014b). Já a *B. glabrata* é a espécie mais importante para a transmissão do *S. mansoni*, pois tem alta suscetibilidade a diversas cepas do parasita e não morre durante a infecção, além de poder liberar até 18 mil cercarias todos os dias (BARBOSA et al., 2014b).

2.1.1 Epidemiologia da esquistossomose

A esquistossomose, uma das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) de maior relevância em saúde pública, é uma parasitose crônica causada por trematódeos sanguíneos do gênero *Schistosoma* spp. Predomina em regiões tropicais e subtropicais, afetando principalmente populações socialmente vulneráveis e com baixo poder socioeconômico (Bodimeade, Marks e Mabey, 2019; Engels e Zhou, 2020). A erradicação dessa doença é considerada uma prioridade, uma vez que, à longo prazo, pode causar consequências graves ao indivíduo (WHO, 2023). A enfermidade é endêmica em 78 países, com mais de 236 milhões de pessoas infectadas e aproximadamente 775 milhões vivendo em áreas de alto risco de infecção (WHO, 2023).

No Brasil, é estimado que 1,5 milhão de indivíduos estão infectados, distribuídos em 18 estados, com maior concentração na região Nordeste, especialmente em áreas costeiras e próximo a rios (Barreto; Lobo, 2021; Dubeux et al., 2019; Brasil, 2017). O estado de Pernambuco destaca-se apresentando uma das maiores taxas de mortalidade por esquistossomose do país, contando com 102 municípios endêmicos para a doença, especialmente na Zona da Mata, no litoral e na região metropolitana do Recife (De Araújo Soares et al., 2019). É endêmica também no Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas, Sergipe, Maranhão e Bahia, alcançando Minas Gerais, no Sudeste, seguindo o trajeto de bacias hidrográficas

(Figura 1) (Brasil, 2024).

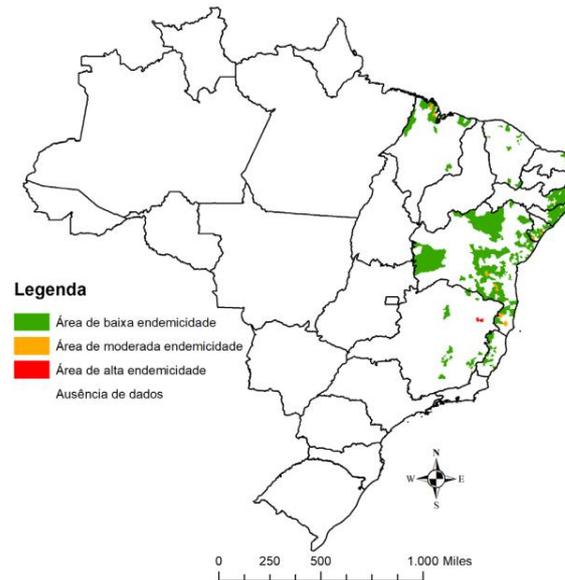


Figura 1: Distribuição da esquistossomose de acordo com a área de endemidade. Fonte: Brasil, 2024.

Entre janeiro de 2010 e outubro de 2022, foram realizados 10.731.884 exames para esquistossomose em áreas endêmicas do Brasil. Desses, 410.654 amostras de fezes (3,8%) apresentaram ovos de *S. mansoni*; infecções severas, caracterizadas pela presença de 17 ou mais ovos por amostra, foram detectadas em 23.333 casos (0,2%). No mesmo intervalo analisado, 6.130 óbitos por esquistossomose foram registrados no Brasil, resultando em uma média anual de 472 mortes. Apesar de uma leve redução na taxa de mortalidade ao longo do período, a variação foi pouco expressiva: em 2010, a taxa de mortalidade foi de 0,26 óbitos por 100.000 habitantes (514 óbitos) e, em 2020, foi de 0,23 por 100.000 (482 óbitos) (Brasil, 2024).

As regiões Nordeste e Sudeste concentraram as maiores taxas de internação e mortalidade relacionadas à esquistossomose. No período de 2010 a 2014, Pernambuco (PE) registrou uma taxa de internação de 2,92 por 100.000 habitantes (267 internações); entre 2019 e 2022 a taxa reduziu para 1,28 por 100.000 (124 internações). Com relação à mortalidade no Nordeste, Pernambuco apresentou as maiores taxas, com 809 óbitos (8,85 por 100.000) entre 2010 e 2014; e 495 óbitos e

uma taxa de 5,10 por 100.000 entre 2019 e 2022. Alagoas registrou 241 óbitos (7,35 por 100.000) no primeiro período e 165 óbitos (4,81 por 100.000) no segundo. Na região Sudeste, Minas Gerais apresentou 344 óbitos (1,68 por 100.000) de 2010 a 2014, e 269 óbitos (1,25 por 100.000) de 2019 a 2022. O Espírito Santo registrou 65 óbitos (1,71 por 100.000) no primeiro período e 29 óbitos (0,69 por 100.000) no segundo (Brasil, 2024).

2.1.2 Biologia do *Schistosoma mansoni*

O *Schistosoma mansoni* é um parasita com ciclo de vida heteroxênico, envolvendo dois hospedeiros diferentes: o ser humano, como hospedeiro definitivo, e caramujos de água doce do gênero *Biomphalaria* (*B. glabrata*, *B. straminea* e *B. tenagophila*), como hospedeiros intermediários. (Brasil, 2024). A reprodução assexuada ocorre no caramujo, enquanto a reprodução sexuada acontece no ser humano, culminando na produção de ovos que são eliminados com as fezes, reiniciando o ciclo (Sena *et al.*, 2023).

Os ovos de *S. mansoni* podem ser visualizados em exames coprológicos e têm um formato oval, apresentando um espículo lateral próximo à extremidade posterior e aproximadamente 150 micrômetros de comprimento por 65 micrômetros de largura (Figura 2). Tem uma casca de cor transparente que se torna castanho-claro quando em contato com as fezes. É possível visualizar o embrião formado, denominado miracídio, em razão da transparência, forma normalmente encontrada nas fezes (Barbosa, Gomes, Oliveira 2024; Neves, 2016).



Figura 2: Ovos de *Schistosoma mansoni*. Fonte: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 2025.

Quando os ovos entram em contato com a água em condições ideais de temperatura (aproximadamente 28°C) e luminosidade, acontece a eclosão dos miracídios, descritos como de aproximadamente 160 µm de comprimento e 60 µm de largura, com cílios que lhes permitem nadar no ambiente aquático (Carvalho *et al.*, 2020; Gryseels, 2012). Essas larvas possuem o terebratorium, uma estrutura apical adaptada como ventosa, que contém glândulas adesivas e enzimáticas usadas para penetrar no caramujo (Carvalho; Coelho; Lenzi, 2008). Os miracídios aderem e invadem os tecidos do caramujo, onde perdem os cílios e se transformam em esporocistos primários, iniciando um processo de poliembrião (Melo; Coelho, 2016).

Os esporocistos primários, por sua vez, dão origem a esporocistos secundários, que migram para as glândulas digestivas ou o hepatopâncreas do caramujo (Melo; Coelho, 2005). Durante essa fase, ocorre a formação de cercárias, que são liberadas pelo caramujo na água, especialmente em horários de maior luminosidade e calor, 10h às 16h (Brasil, 2018). Nas condições ideais de

temperatura (25°C a 28°C), esse processo leva em média 30 dias (Carvalho; Coelho; Lenzi, 2008; Barbosa, Gomes, Oliveira 2024).

As cercárias medem cerca de 0,05 cm, possuem um corpo que se tornará o verme adulto e uma cauda bifurcada, essencial para a locomoção na água e a penetração na pele do hospedeiro definitivo. Essas larvas são liberadas em grande quantidade e mantêm sua capacidade de infecção por até 72 horas. Ao entrar em contato com a pele humana, as cercárias perdem a cauda e se transformam em esquistossômulos, fase juvenil do parasita. Esses esquistossômulos migram pela circulação venosa, passando pelos pulmões e sistema porta intra-hepático, onde se desenvolvem em vermes adultos (Carvalho, 2020).

Os vermes adultos apresentam dimorfismo sexual, os machos, com cerca de 1 cm de comprimento, têm coloração esbranquiçada e tegumento rugoso; as fêmeas, com 1,5 cm, possuem tegumento liso (Gryseels, 2012; Salviano *et al.*, 2023). Nos vasos mesentéricos e no sistema porta-hepático, o macho realiza uma contração ventral longitudinal de suas bordas corporais, formando o canal ginecóforo, local em que ocorre o acasalamento e a fecundação. Após a cópula, as fêmeas depositam cerca de 300 ovos por dia nas vênulas da submucosa intestinal. Parte dos ovos é eliminada nas fezes, reiniciando o ciclo, enquanto outra parte fica retida no fígado ou intestino, contribuindo para as lesões características da esquistossomose (Figura 3) (Brasil, 2024).

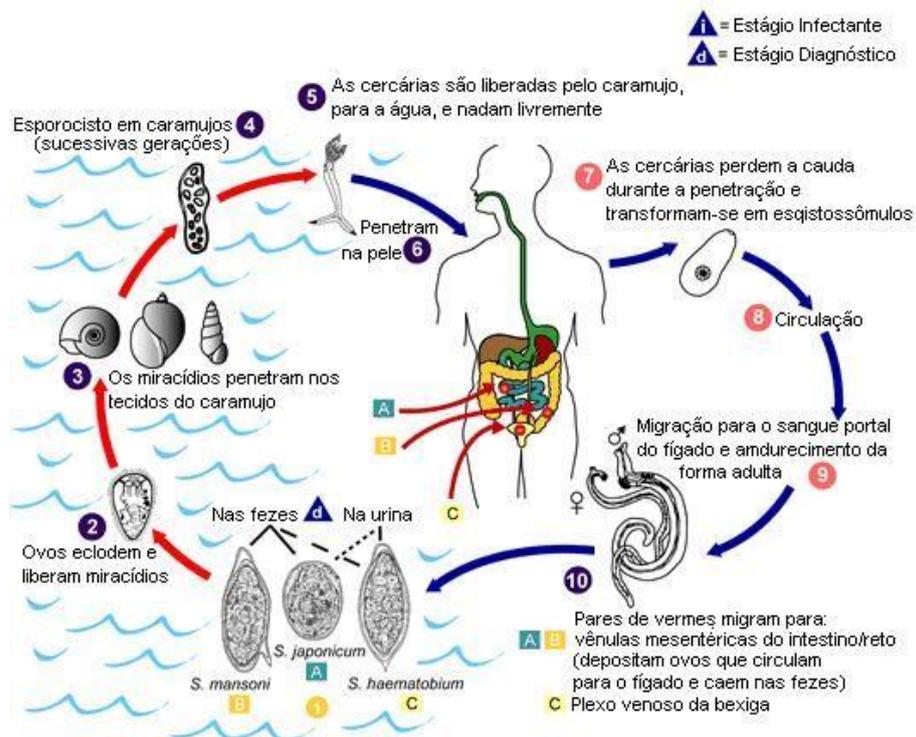


Figura 3: Ciclo de vida *Schistosoma mansoni*, imagem traduzida. Fonte: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 2025.

2.1.3 Manifestações clínicas da esquistossomose

A infecção primária por *S. mansoni* normalmente é assintomática, especialmente em indivíduos residentes de áreas endêmicas (Colley, 2014). Pessoas "não imunes", por sua vez, quando expostas a águas contaminadas, apresentam um quadro sintomático agudo. Inicialmente, pode surgir uma erupção cutânea maculopapular pruriginosa, conhecida como dermatite do nadador ou dermatite cercariana, com lesões de 1 a 3 cm, localizadas principalmente nas áreas de penetração cutânea das cercárias. Essa erupção aparece algumas horas após a infecção e, frequentemente, desaparece de forma espontânea, embora tenha sido relatada em um período de 2 a 7 dias após a exposição (Clerinx, 2021; Gray, 2011).

Nos 3 meses após a infecção, podem surgir sintomas gerais, como febre, mal-estar, cefaleia, dores musculares e articulares, além de manifestações gastrointestinais, como dor abdominal (com destaque ao hipocôndrio direito) e diarreia. Sintomas respiratórios, como tosse seca e sensação de dispneia, também podem ocorrer. Em alguns casos, os pacientes apresentam erupção cutânea associada à urticária ou até angioedema. Esse quadro clínico tem duração variável de 2 a 10 semanas e é semelhante tanto em adultos quanto em crianças (Clerinx, 2021; Gray, 2011; Jauréguiberry, 2010; Colley, 2014). Ao exame físico do paciente sintomático, pode ser observada esplenomegalia dolorosa, associada à eosinofilia periférica, com valores superiores a 1.000 Eo/ μ L (Clerinx, 2021). Apesar de raras, alguns pacientes podem apresentar manifestações graves envolvendo diferentes sistemas. No sistema cardiovascular, podem ocorrer miocardite, pericardite e isquemia miocárdica silenciosa. No sistema respiratório, destacam-se nódulos pulmonares e pneumonite intersticial. Já no sistema nervoso, alterações neurológicas, como déficits motores, ataxia, convulsões, incontinência e distúrbios de linguagem, podem se manifestar, além de alterações no nível de consciência (Jauréguiberry, 2010).

A esquistossomose crônica é caracterizada por mais de três meses desde a infecção, e é a forma mais frequentemente diagnosticada da doença. Ela pode ser assintomática ou apresentar poucos sintomas (oligossintomática) em 40% a 60% dos casos, tanto em adultos quanto em crianças (Clerinx, 2021; Salas, 2020). Essa

forma da doença é mais comum em pessoas que vivem em áreas endêmicas devido a exposições contínuas, porém também pode ocorrer em viajantes após exposições curtas (Clerinx, 2021; De Wilton, 2021). Cerca de 5% a 10% dos pacientes com infecção crônica desenvolverão complicações graves (Colley, 2014; Salas, 2020).

Entre os sintomas inespecíficos da infecção crônica, especialmente em crianças, destacam-se anemia, desnutrição, atraso no crescimento, incapacidade de praticar exercícios físicos e déficits no desenvolvimento ou piora do desempenho cognitivo (Clerinx, 2021; Gray, 2011; Colley, 2014). Na parede intestinal, os ovos retidos do parasita provocam inflamação, hiperplasia, ulceração, formação de microabscessos e polipose (Figura 4). A doença gastrointestinal manifesta-se com sintomas como dor abdominal em região hipogástrica ou na fossa ilíaca esquerda, diarreia (particularmente em crianças), alternância de constipação e diarreia, e hematoquezia (Salas, 2020). Em casos graves, a doença intestinal crônica pode levar a complicações como estenose retal ou colônica, enteropatia perdedora de proteínas, anemia por deficiência de ferro e sangramento intestinal. Em alguns casos, massas inflamatórias podem causar obstrução intestinal ou apendicite aguda (Tamarozzi, 2021).

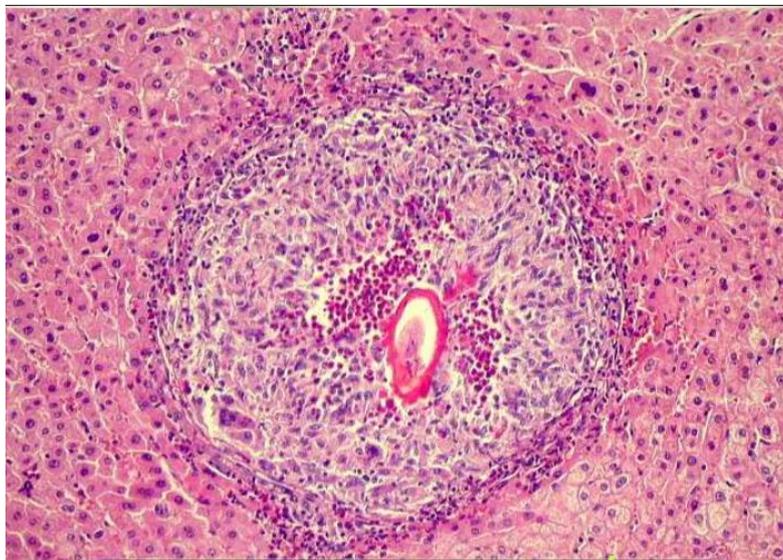


Figura 4: Granuloma hepático causado pelo *S. mansoni*. Fonte: Anatpat-UNICAMP, 2024.

A esquistossomose hepatoesplênica é uma condição clínica complexa com fisiopatologia distinta da cirrose hepática. Nessa forma da doença, os ovos no fígado causam hipertensão portal pré-sinusoidal, levando à esplenomegalia, formação de vasos colaterais portossistêmicos e varizes esofágicas. Um achado característico é a

"fibrose do tubo de Symmer" ou fibrose periportal (Figura 5). Apesar da hipertensão portal, a função hepática geralmente permanece preservada (Andrade, 1987; Tamarozzi, 2021; Gunda, 2020). Clinicamente, a esquistossomose hepatoesplênica manifesta-se com desconforto abdominal superior, hepatomegalia nodular dura e palpável, frequentemente acompanhada de esplenomegalia. As complicações mais graves incluem ascite e hematêmese decorrente de varizes esofágicas, podendo evoluir rapidamente para o óbito (Tamarozzi, 2021).

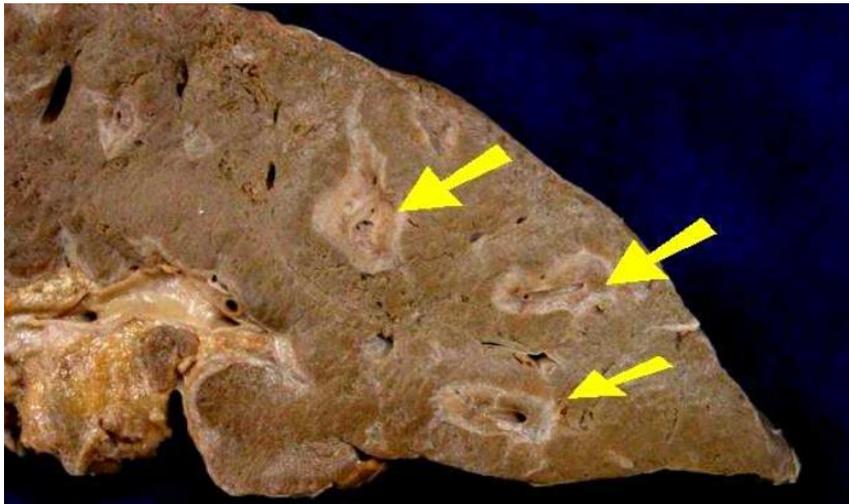


Figura 5: Fibrose de Symmers. Fonte: Anatpat-UNICAMP (2024).

2.1.4 Diagnóstico, tratamento e prevenção da esquistossomose

O diagnóstico da esquistossomose é necessário para o rastreamento de pessoas assintomáticas em regiões endêmicas, e também para avaliação de pacientes com sintomas (Colley, 2014). Uma característica comum da esquistossomose aguda é a presença de eosinofilia, enquanto, na forma crônica, a eosinofilia ocorre menos e costuma ser branda (Clerinx, 2021; Salas-Coronas, 2013; Whitty, 2000). Podem ser observadas alterações como anemia, mais comum em crianças, trombocitopenia, em casos avançados com esplenomegalia, deficiência de ferro, hipergamaglobulinemia, elevação de transaminases, marcadores hepáticos como GGT, fosfatase alcalina e bilirrubina, além do prolongamento dos tempos de coagulação (Whitty, 2000).

O exame parasitológico direto é considerado o padrão ouro, no qual há o isolamento de ovos em amostras biológicas, permitindo o diagnóstico e a identificação da espécie do parasita com base nas características morfológicas dos

ovos (Colley, 2014). Na esquistossomose intestinal, é recomendada a análise de pelo menos três amostras de fezes coletadas em dias alternados, uma vez que a sensibilidade do exame não é tão alta. Técnicas como FLOTAC e Kato-Katz, devem ser utilizadas para aumentar a eficácia do diagnóstico (Colley, 2014). Nos casos de esquistossomose aguda, os exames parasitológicos só se tornam úteis após 40 dias da infecção, quando os parasitas amadurecem e migram para as áreas de reprodução (Estocolmo, 2018). Os testes sorológicos são recomendados para rastrear a doença em indivíduos assintomáticos devido à sua elevada sensibilidade (Estocolmo, 2018). No entanto, esses testes apresentam limitações, como a incapacidade de diferenciar infecções ativas de passadas, e, em infecções agudas, pode levar um tempo até a produção de anticorpos (Beltrame, 2017; Jauréguiberry, 2010).

O tratamento da esquistossomose em muitos casos reverte complicações nos estágios iniciais da doença (Andrade, 1987). O medicamento de escolha é o praziquantel (Biltricide[®], comprimidos de 600 mg), que atua alterando a permeabilidade das membranas do parasita, causando paralisia muscular e destruição do tegumento. Quando administrado nas doses recomendadas, o praziquantel reduz em 85% a 95% o número de ovos (Andrade, 1987; King, 2011). O medicamento é considerado seguro, com uso recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), inclusive para mulheres grávidas e lactantes, com base em evidências de segurança (Sousa-Figueiredo, 2012; Olveda, 2016; Friedman, 2018). Nos casos de esquistossomose aguda sintomática, o tratamento deve ser realizado em unidades especializadas devido ao risco de complicações graves, nesses pacientes, a monoterapia com praziquantel é contraindicada, pois pode agravar o quadro clínico, especialmente em casos com complicações neurológicas, ou induzir sintomas em pacientes assintomáticos (Jauréguiberry, 2010; De Jesus, 2002).

Normalmente um único ciclo de tratamento com praziquantel é curativo, porém pode ser necessário repetir o tratamento em infecções leves para garantir maior eficácia (Fukushige, 2021). A resistência adquirida pelo *S. mansoni* ao praziquantel tem sido um problema crescente, especialmente em algumas regiões do continente africano. O uso prolongado e em larga escala gerou uma pressão seletiva sobre as populações do parasita, resultando no surgimento de cepas resistentes ou tolerantes ao medicamento (Zwang e Olliaro, 2014).

2.2 Aspectos gerais sistema imune

O sistema imunológico é responsável pela defesa do hospedeiro contra substâncias nocivas, microrganismos e alterações celulares, combatendo patógenos, neutralizando toxinas e eliminando células cancerígenas para manter a saúde dos indivíduos (Delves; Roitt, 2000). Altamente dinâmico e complexo, esse sistema é responsável pelo reconhecimento e eliminação de ameaças ao corpo, distinguindo entre elementos próprios e estranhos, com células originadas de células-tronco hematopoiéticas e distribuídas pelo sangue, linfa e órgãos linfoides (Akhand e Ahsan, 2023). Algumas das células são linfócitos B e T, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas (DCs) e natural killer (NK), além de componentes como citocinas, sistema complemento e moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (Suo *et al.*, 2022; Medina, 2016). Responsáveis pela produção, maturação e ativação das células do sistema imunológico, os órgãos do sistema imunológico são divididos em primários e secundários (Medina, 2016). Os órgãos linfoides primários, como a medula óssea e o timo, realizam a produção e maturação de linfócitos; os órgãos linfoides secundários, como os linfonodos, o baço e as placas de Peyer, são locais onde os linfócitos interagem com antígenos e iniciam respostas imunológicas específicas (Yatim e Lakkis, 2015).

2.2.1 Imunidade inata

A imunidade inata, presente desde o nascimento, é a primeira linha de defesa contra infecções, sendo rápida, porém, pouco específica. Suas células principais incluem os neutrófilos e macrófagos, que reconhecem patógenos por meio de receptores específicos e os eliminam através da fagocitose (Cruvinel *et al.*, 2010). Nesse processo, os receptores se ligam aos antígenos, e a membrana plasmática forma expansões chamadas pseudópodes para envolver o microrganismo, que é degradado por enzimas digestivas presentes nos lisossomos. Além disso, as células NK desempenham papel importante ao identificar e destruir células alteradas, como as tumorais ou infectadas por vírus, utilizando proteínas como perforinas e granzimas que induzem a apoptose. Essas células NK também podem ser ativadas por macrófagos, aumentando sua eficácia na eliminação de infecções (Terra *et al.*, 2012; Veloso *et al.*, 2022).

As células desse tipo de imunidade utilizam moléculas de reconhecimento de

padrões (PRMs) para detectar frações microbianas e danos teciduais em diferentes compartimentos celulares, como membrana plasmática, endossomos e citoplasma. Entre as famílias moleculares envolvidas estão os TLRs, receptores NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like receptors, ou NLRs) e os receptores RIG-I (Retinoic acid-Inducible Gene I-like receptors, ou RLRs), inflamossomos, genes estimuladores de interferon (STING), lectinas do tipo C e receptores scavenger. A ativação desses receptores desencadeia a produção de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e efetores antimicrobianos, além de promover a eliminação de microrganismos por fagocitose (Medzhitov, 2021; Nathan, 2022; Bottazzi *et al.*, 2010).

A detecção de patógenos ou danos celulares leva à liberação de citocinas inflamatórias primárias, como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essas citocinas induzem a produção de mediadores secundários, como quimiocinas, prostaglandinas e óxido nítrico, que amplificam o recrutamento de leucócitos e aumentam a resposta inflamatória. A IL-6, além de estimular a produção de proteínas de fase aguda no fígado, reprograma funções metabólicas e atua no sistema nervoso central por meio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, promovendo a liberação de glicocorticoides, que regulam negativamente a inflamação. Citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, fator de crescimento transformador β (TGF- β) e IL-1Ra, participam das vias de controle negativo, evitando inflamações excessivas (Mantovani *et al.*, 2019; Gabay *et al.*, 1997; Ehling *et al.*, 2021).

2.2.2 Imunidade adaptativa

O sistema imunológico adaptativo é ativado após a imunidade inata e depende dela para funcionar, desempenhando um papel crucial devido ativação específica e controlada de linfócitos T e B, com alta especificidade para seus antígenos e memória imunológica (Alberts, 2008). As células B, ao serem ativadas, diferenciam-se em plasmócitos, responsáveis pela produção de imunoglobulinas (anticorpos). Isso ocorre após a interação entre antígenos solúveis e os receptores de células B (BCR) (Alberts, 2008). As células T, por sua vez, são ativadas por interações diretas entre células, mediadas pelo complexo receptor de antígeno das células T (TCR). Este processo ocorre quando antígenos peptídicos são apresentados pelas APCs através de moléculas do MHC I ou II. O MHC I interage com células T CD8+, conhecidas como linfócitos T citotóxicos (CTLs), enquanto o

MHC II ativa células T CD4+, chamadas células T auxiliares (Th) (Murphy; Weaver; Janeway, 2017).

Os CTLs têm como alvo células infectadas por vírus, promovendo sua morte através de três mecanismos: secreção de citocinas pró-inflamatórias, interação Fas-FasL e liberação de grânulos citolíticos que contêm perforina e granzima B, induzindo apoptose (Schmidt; Varga, 2018; Sutton *et al.*, 2000). Já as células T CD4+ atuam indiretamente, modulando outras células imunológicas, como macrófagos, neutrófilos, células B e CTLs (Murphy; Weaver; Janeway, 2017). As células T CD4+ são classificadas em diferentes subtipos, como Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, células T auxiliares foliculares (Tfh) e células T reguladoras (Tregs). Cada subtipo é definido pela expressão de moléculas específicas de superfície e pela produção de citocinas, moduladas por fatores de transcrição e o ambiente de citocinas extracelulares (Geginat *et al.*, 2014).

Os subtipos Th1 e Th2 foram os primeiros a serem identificados. As células Th1 são responsáveis pela ativação de macrófagos e CTLs para combater microrganismos intracelulares, enquanto as células Th2 estão associadas à resposta contra parasitas extracelulares (Infante-Duarte; Kamradt, 1999). As células Th9, por sua vez, produzem IL-9 e participam de respostas imunes antitumorais, além de processos inflamatórios alérgicos e parasitários (Li *et al.*, 2017). As células Th17, caracterizadas pela produção de IL-17 e IL-22, protegem superfícies mucosas contra patógenos (Khader; Gaffen; Kolls, 2009; Ma *et al.*, 2008). As células Th22, encontradas principalmente na pele, contribuem para a homeostase cutânea através da secreção de IL-22 (Duhon *et al.*, 2009; Fujita, 2013).

Células T CD4+ também podem apresentar atividade citotóxica, semelhante às células T CD8+, induzindo morte celular através de peptídeos apresentados pelo MHC II (Juno *et al.*, 2017). A regulação dos subtipos CD4+ é essencial para evitar doenças autoimunes, alergias e asma. Enquanto Th1 e Th17 estão associados à autoimunidade, Th2 estão implicadas em alergias, e Th22, em ambas as condições (Dardalhon *et al.*, 2008; Romagnani, 2004). As células Tregs desempenham um papel central na manutenção da homeostase imunológica, prevenindo inflamações excessivas e doenças autoimunes, mas também podem favorecer a progressão do câncer (Corthay, 2009).

2.2.3 Resposta contra o *S. mansoni*

A imunopatogênese da esquistossomose é caracterizada pela formação de granulomas, que surgem, a partir da deposição de ovos de *S. mansoni*, a principal causa de morbidade associada à enfermidade. No início, a resposta imunológica é majoritariamente mediada por citocinas do perfil Th1, como a IL-2 e o IFN- γ , que causam uma reação inflamatória intensa. Porém, com a deposição contínua de ovos, observa-se uma transição para um perfil imunológico Th2, marcado pela expressão de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que modulam a resposta inflamatória e favorecem a formação dos granulomas (Gazzinelli *et al.*, 1992, De Jesus *et al.*, 2002, Williams *et al.*, 1994).

Quando a infecção evolui para a fase crônica, mecanismos regulatórios tornam-se importantíssimos, para promover um equilíbrio essencial, diminuindo danos teciduais graves. Desta forma, destacam-se a ação de algumas citocinas imunomoduladoras, como a IL-10 e o TGF- β , bem como aumento da atividade de células T reguladoras, que desempenham um papel crucial na redução da inflamação e na limitação do tamanho dos granulomas (Montenegro *et al.*, 1999).

2.3 Modulação da resposta imune na presença de helmintos

A supressão imunológica causada por parasitas foi identificada pela primeira vez na década de 1960, quando Greenwood observou uma baixa prevalência de condições autoimunes em pacientes hospitalizados na Nigéria (Greenwood, 1968). Esse achado o levou a investigar modelos animais, nos quais ele demonstrou que a infecção por malária reduzia a ocorrência de doenças autoimunes (Greenwood, 1970).

Diferentemente de microrganismos e protozoários unicelulares, que geralmente escapam do sistema imunológico por meio de crescimento rápido, os helmintos dependem da modulação negativa da imunidade do hospedeiro. Em alguns casos, as infecções helmínticas são assintomáticas, e o hospedeiro parece tolerar imunologicamente o parasita (Maizels, 2003). Porém, quando essa regulação é ineficiente, respostas inflamatórias podem gerar danos graves, como patologias hepáticas ou lesões no sistema linfático (King, 2015; Babu, 2009). Uma questão em debate é se essa tolerância imunológica induzida pelos helmintos pode reduzir reações alérgicas. Estudos sugerem que isso é possível, mas também há desvantagens, como a diminuição da resposta às vacinas e maior suscetibilidade a algumas infecções microbianas (Labeaud, 2009; Salgame, 2013; DiNardo, 2018).

Um estudo realizado por Yazdanbakhsh e colaboradores mediu a reatividade alérgica ao ácaro da poeira doméstica em crianças infectadas com *S. mansoni*. Foi observado que essas crianças eram significativamente menos propensas a desenvolver alergias. Na pequena parcela de crianças que mantiveram a reatividade alérgica, as células T periféricas não produziram IL-10 em resposta aos antígenos do parasita (Van Den Biggelaar, 2000). Esses resultados associaram a infecção por helmintos a uma redução de alergias e destacaram o papel das citocinas imunorreguladoras, como a IL-10, na tolerância imunológica.

Outro estudo importante foi conduzido por Correale e colaboradores em pacientes adultos com esclerose múltipla (EM) que adquiriram infecções intestinais por helmintos. Entre os 12 pacientes acompanhados, todos permaneceram em remissão, enquanto aqueles não infectados apresentaram recaídas frequentes (Correale, 2007). Os pacientes infectados mostraram níveis elevados de IL-10 e TGF- β produzidos por células mononucleares do sangue periférico, além de um aumento no número de células B reguladoras (Correale, 2008). Em um estudo subsequente, quatro desses pacientes foram tratados para eliminar os helmintos. Após o tratamento, observou-se uma redução nas citocinas imunossupressoras e um agravamento das manifestações clínicas da EM (Correale, 2011).

A resposta imunológica ao *S. mansoni* é um processo dinâmico e complexo, que envolve a ativação coordenada dos componentes da imunidade inata e adaptativa, com impacto direto na progressão da infecção e nas manifestações clínicas da esquistossomose (Oliveira, 2005). A modulação da resposta imune pelo parasita permite sua persistência no hospedeiro, ao mesmo tempo em que influencia o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas. O entendimento dessas interações imunológicas é essencial para aprimorar estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença, incluindo o desenvolvimento de terapias imunomoduladoras e vacinas mais eficazes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão da literatura sobre a resposta imune durante a infecção

pelo *Schistosoma mansoni*, analisando as interações entre o parasita e o sistema imunológico, bem como os efeitos dessa interação nas fases aguda e crônica da esquistossomose.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar as respostas imunológicas inata e adaptativa desencadeadas pelo *S. mansoni*, incluindo o papel de células imunes e a produção de anticorpos específicos, assim como a diferenciação e modulação das células T reguladoras e efetoras.
- Comparar as características das respostas imunológicas nas fases aguda e crônica da infecção, destacando os processos inflamatórios iniciais, o desenvolvimento de granulomas e as consequências.
- Avaliar os desafios e perspectivas no tratamento e controle imunológico da esquistossomose, considerando a eficácia de terapias atuais, o potencial de imunoterapias e vacinas.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

O estudo é uma revisão narrativa de literatura, que é um tipo de publicação ampla, na qual descreve e discute o desenvolvimento de um determinado assunto.

4.2 Plataformas de pesquisa

Foram utilizadas plataformas de busca para esta revisão, onde foram coletados estudos publicados no período entre novembro de 2003 e novembro de 2024, em periódicos nacionais e internacionais, indexados em diferentes bases de dados, como Arca - Repositório Institucional da Fiocruz; BVS - Biblioteca Virtual em Saúde; ATTENA - Repositório Digital da UFPE; Portal de Periódicos CAPES; Scielo; Pubmed e ScienceDirect.

4.2.1 Estratégias de busca

Em todos os bancos de dados foram utilizados os seguintes descritores: “*Schistosoma mansoni*”, “esquistossomose”, “sistema imune”, “imunologia”, “resposta imune”, “inflamação” e “anticorpos”. As buscas foram feitas em português e em inglês para bancos de dados internacionais. Os descritores foram organizados com operadores booleanos “AND” e “OR” em bases de dados internacionais e “E” e “OU” em bases de dados nacionais, onde os descritores devem estar presentes no título, corpo do resumo ou nas palavras chaves.

4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos na revisão artigos disponibilizados na íntegra e nas plataformas de pesquisa; artigos publicados nos últimos 25 anos e que estejam publicados nos idiomas inglês e português. Publicações que não atenderam a estes critérios foram excluídas automaticamente.

4.3 Organização dos artigos selecionados

Cada artigo utilizado foi adicionado em uma planilha Excel e classificado quanto o tema e título, com o objetivo de facilitar pesquisas e elaboração das referências no decorrer da escrita do projeto.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a coleta dos artigos nas bases de dados, foram encontrados 879 artigos, 14 foram escolhidos após a leitura do título e do resumo para leitura na íntegra e para compor esta revisão. Eles foram organizados na planilha abaixo, com seus respectivos títulos, data de publicação, autores e resumo dos resultados.

Título do Artigo	Data de Publicação	Autores	Resumo dos resultados
Regulation of granulomatous inflammation in experimental models of schistosomiasis	Janeiro de 2004	Abram Stavitsky	O artigo sintetiza eventos microambientais, celulares, moleculares e imunológicos que resultam na formação e eventual regulação dos granulomas, abordando também questões controversas sobre os mecanismos de regulação por citocinas dos tipos Th1 e Th2, quimiocinas, vias de sinalização, diferentes tipos de células reguladoras, o papel do tecido linfóide associado ao intestino (GALT), células B e receptores Fcγ, além do equilíbrio entre células T efetoras e reguladoras no controle da imunidade e patologia.
Determination of the specificity of monoclonal antibodies against Schistosoma mansoni CAA glycoprotein antigen using neoglycoconjugate variants	Setembro de 2005	Adriana de Souza Oliveira, Alexandra van Remoortere, Cornelis Hokke, André Deelder, Johannes Vliegenthart e Johannes Kamerling	O estudo investiga a especificidade de anticorpos monoclonais direcionados contra o antígeno glicoproteico CAA de Schistosoma mansoni. Utilizando variantes de neoglicoconjugados, os pesquisadores analisaram a imunorreatividade de duas séries de oligossacarídeos sintéticos acoplados à albumina sérica bovina, relacionados ao O-glicano do CAA.
Immune Responses During Acute and Chronic Phases of Schistosomiasis Infection	Junho de 2008	Iramaya Caldas, Ana Campi-Azevedo, Lucia Oliveira, Alda Silveira, Rodrigo Oliveira e Giovanni Gazzinelli	O estudo compara as respostas imunológicas nas fases aguda e crônica da infecção por Schistosoma mansoni, evidenciando diferenças significativas nos níveis de anticorpos e na resposta inflamatória entre os estágios da doença.
Macrophage activation governs schistosomiasis-induced inflammation and fibrosis	Setembro de 2011	Luke Barron e Thomas Wynn	Em modelos murinos, observou-se que os macrófagos alternativamente ativados desempenham funções protetoras distintas durante as fases aguda e crônica da infecção por S. mansoni. Esses achados sugerem que a modulação da ativação dos macrófagos pode ser uma estratégia terapêutica eficaz para

			controlar a inflamação e a fibrose hepática associadas à esquistossomose.
Immunology of human schistosomiasis	Agosto de 2014	Daniel Colley e William Secor	Destaca que a maioria das morbidades associadas à esquistossomose resulta de inflamações imunomediadas contra ovos retidos no corpo, levando a inflamações crônicas reguladas ou lesões fibróticas. Além disso, a imunidade protetora contra esquistossômulos desenvolve-se lentamente, sendo acelerada pela morte natural dos vermes adultos ou pelo tratamento com praziquantel. O artigo também aborda diversos marcadores imunológicos utilizados para demonstrar exposição aos esquistossomos e diagnosticar infecções ativas.
Schistosoma mansoni Tegument (Smteg) Induces IL-10 and Modulates Experimental Airway Inflammation	Julho de 2016	Fábio Marinho, Clarice Alves, Sara de Souza, Cintia da Silva, Giovanni Cassali, Sergio Oliveira, Lucila Pacifico e Cristina Fonseca	Os resultados demonstraram que a inoculação de Smteg reduziu significativamente a infiltração de eosinófilos e a deposição de colágeno nos pulmões, além de diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-5 e IL-13. Notavelmente, houve um aumento na produção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, sugerindo que o Smteg promove um ambiente imunológico modulador.
A double edged sword: Schistosoma mansoni Sm29 regulates both Th1 and Th2 responses in inflammatory mucosal diseases	Agosto de 2016	Sergio Oliveira, Barbara Figueiredo, Luciana Cardoso e Edgar Carvalho	Estudos demonstraram que a Sm29 do Schistosoma Mansoni pode controlar doenças inflamatórias mucosas associadas a respostas imunes Th1 e Th2, promovendo a produção de IL-10 e a expansão de células T reguladoras (Tregs). Resultados promissores foram obtidos em pacientes com leishmaniose e em modelos experimentais de inflamação induzida por OVA. A Sm29 mostra potencial como agente terapêutico para tratar inflamações mucosas.
Maternal Schistosomiasis: Immunomodulatory Effects With Lasting Impact on Allergy and Vaccine Responses	Dezembro de 2018	Matthew Lacorcia e Clarissa da Costa	O artigo sugere que a infecção materna por esquistossomos pode direcionar mudanças no desenvolvimento do sistema imunológico da prole, influenciando respostas a vacinas e manifestações alérgicas.
The Role of Type 2 Inflammation in Schistosoma-Induced Pulmonary Hypertension	Janeiro de 2019	Claudia Mickael e Brian Graham	Utilizando modelos murinos e amostras humanas identificaram que a deposição de ovos de S. mansoni na vasculatura pulmonar desencadeia uma inflamação do tipo 2, que por sua vez ativa o fator de

			crescimento transformador beta (TGF- β) através da trombospondina-1 (TSP-1). Essa ativação do TGF- β leva ao remodelamento vascular, culminando na hipertensão pulmonar.
Schistosomiasis- from immunopathology to vaccines	Fevereiro de 2020	Donald McManus, Robert Bergquist, Pengfei Cai, Shiwanthi Ranasinghe, Biniam Tebeje e Hong You	Destaca que, apesar da disponibilidade de um medicamento eficaz, o praziquantel, para o tratamento, ainda não há vacinas aprovadas para uso público contra a esquistossomose. O artigo também aborda as manifestações imunopatogênicas resultantes da infecção e discute os desafios e progressos no desenvolvimento de vacinas para combater a doença.
T Lymphocyte- Mediated Liver Immunopathology of Schistosomiasis	Fevereiro de 2020	Bing Zheng, Jianqiang Zhang, Hui Chen, Hao Nie, Heather Miller, Quan Gong e Chaohong Liu	O artigo busca compreender os mecanismos pelos quais os linfócitos T contribuem para a imunopatologia hepática pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para mitigar os danos hepáticos em indivíduos infectados.
Schistosoma mansoni infection is associated with decreased risk of respiratory allergy symptoms and low production of CCL2	Setembro de 2021	Cassia Nóbrega Giselle, Wheverton do Nascimento, Patrícia Santos, Virgínia de Lorena, Décio Medeiros, Vlúdia Costa, Constança Barbosa, Dirceu Solé, Emanuel Sarinho e Valdênia de Souza	Os resultados indicam que indivíduos infectados apresentam menor risco de desenvolver sintomas alérgicos respiratórios. Além disso, observou-se que, nesses indivíduos, há uma produção reduzida da quimiocina CCL2, sugerindo um possível mecanismo imunomodulador induzido pela infecção que pode conferir proteção contra alergias respiratórias.
Dynamics of Host Immune Response Development During Schistosoma mansoni Infection	Julho de 2022	Alice Costain, Alexander Phythian-Adams, Stefano Colombo, Angela Marley, Christian Owusu, Peter Cook, Sheila Brown, Lauren Webb, Rachel Lundie, Hermelijn Smits, Matthew Berriman e Andrew MacDonald	O estudo detalha como as respostas imunológicas do hospedeiro evoluem durante a infecção por <i>Schistosoma mansoni</i> , destacando o papel crítico das células CD11c+ na coordenação e regulação da inflamação Th2.
Vaccine value profile for schistosomiasis	Julho de 2024	Gavin Yamey, Kaci McDade, Roy Anderson, Sarah Bartsch, Maria Bottazzi, David Diemert, Peter	O estudo traz um panorama geral das vacinas mais promissoras contra o <i>S. mansoni</i> , descreve a fase em que se encontra cada uma e a formulação, além de perspectivas para o futuro.

		Hotez, Bruce Lee, Donald McManus, Adebayo Molehin, Meta Roestenberg, David Rollinson, Afzal Siddiqui, Miriam Tendler, Joanne Webster, Hong You, Raphaël Zellweger e Caroline Marshall	
--	--	---	--

Tabela 1: Artigos selecionados para compor a revisão.

A imunopatogênese da esquistossomose é caracterizada pela inflamação granulomatosa induzida pelos ovos de *S. mansoni*, que constitui a principal causa de morbidade da doença. A resposta imunológica é dominada por citocinas Th1, como IL-2 e IFN- γ , mas a deposição de ovos promove uma transição para respostas Th2, mediadas por IL-4, IL-5 e IL-13. (Zheng *et al.*, 2020). Com a progressão para a fase crônica, ocorre uma regulação imunológica importante, envolvendo IL-10, TGF- β e células T reguladoras, que reduzem a inflamação e limitam o tamanho dos granulomas, equilíbrio essencial para prevenir complicações graves, como fibrose hepática e hipertensão portal. (Colley; Secor, 2014). A resistência à reinfeção ocorre de forma lenta e está associada a respostas Th2, envolvendo produção de IgE e ativação de eosinófilos. A relação entre IgE e IgG4 é crítica: enquanto IgE contribui para a proteção, altos níveis de IgG4 bloqueiam a imunidade protetora. Embora o uso massivo de praziquantel tenha reduzido a morbidade da doença, a sua eficácia é limitada, principalmente devido à rápida reinfeção e à ausência de impacto sobre esquistossômulos jovens (Mcmanus *et al.*, 2020).

Os granulomas são estruturas formadas em resposta aos antígenos dos ovos de *S. mansoni* e dependem da ativação de células T CD4+ e a expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1 e LFA-1, e quimiocinas, como MCP-1 e MIP-1 α , que facilitam o recrutamento celular. Na fase crônica da infecção, há um aumento na produção de citocinas reguladoras, como IL-10 e TGF- β , que modulam o tamanho dos granulomas e suprimem respostas inflamatórias exacerbadas. Células Tregs e macrófagos com perfil regulador desempenham papéis cruciais na redução da inflamação granulomatosa, promovem um equilíbrio entre a resposta imunológica e a preservação do tecido hospedeiro. Stavitsky observou que nos granulomas

hepáticos, há uma maior infiltração de linfócitos T e B, enquanto os granulomas intestinais contêm uma maior proporção de macrófagos. Embora a resposta Th2 seja dominante na formação inicial dos granulomas, há uma retroalimentação com citocinas do tipo Th1, como IFN- γ (Stavitsky, 2003).

Segundo Costain e cols., as células CD11c+ são cruciais após a formação dos granulomas, promovendo o recrutamento de eosinófilos e linfócitos T, além de estimular a produção de citocinas como IL-4 e IL-10, que possuem ação anti-inflamatória. A depleção dessas células resulta em granulomas desorganizados, aumento de neutrófilos e inflamação mais agressiva, evidenciando seu papel essencial no controle da resposta inflamatória. Além disso, na fase crônica, células reguladoras, como linfócitos Tregs, aumentam para modular a resposta e prevenir danos excessivos ao tecido hepático (Costain *et al.*, 2022.)

Macrófagos podem ser ativados de forma clássica (M1), associados a respostas inflamatórias Th1, ou alternativa (M2), modulada por IL-4 e IL-13, desempenhando papéis anti-inflamatórios e de reparação tecidual. Durante a infecção por *S. mansoni*, macrófagos M2 são essenciais para proteger o hospedeiro, especialmente na fase aguda, mantendo a integridade intestinal enquanto os ovos atravessam a parede intestinal. Sem essa ativação, ocorre perda da barreira intestinal, endotoxemia e morte devido a respostas Th1 exacerbadas (Barron; Wynn, 2011). Na fase crônica, macrófagos M2 contribuem para a formação de granulomas e a deposição de colágeno, o que pode levar à fibrose hepática e hipertensão portal. Apesar de estarem relacionados à fibrose, essas células têm papel regulador, limitando respostas Th2 excessivas e danos teciduais. A expressão de arginase-1 (Arg1) nesses macrófagos é crucial, controlando a disponibilidade de arginina para proliferação de células T e produção de colágeno. Experimentos demonstraram que a ausência de Arg1 agrava a inflamação e a fibrose, destacando o papel protetor desses macrófagos. Entretanto, desequilíbrios na ativação de macrófagos, seja pelo predomínio de M1 ou M2, podem exacerbar patologias como danos intestinais na fase aguda ou fibrose excessiva na fase crônica (Barron; Wynn, 2011).

Um estudo de Marinho e colaboradores relatou que a administração do tegumento de esquistossômulos de *S. mansoni* (Smteg) reduziu significativamente a inflamação pulmonar, evidenciada pela menor extravasação de proteínas no líquido broncoalveolar e pela diminuição da infiltração de eosinófilos no pulmão e no líquido

broncoalveolar. Além disso, o Smteg diminuiu o recrutamento de células inflamatórias para as vias aéreas, modulando a resposta alérgica de maneira robusta. O tratamento também reduziu os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-5, IL-13 e eotaxina-1 (CCL11), que são fundamentais para a inflamação alérgica e o recrutamento de eosinófilos. Também observada uma redução nos níveis de IgE específica anti-ovalbumina (anti-OVA) no soro dos animais tratados, enquanto a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 foi aumentada no tecido pulmonar. Esses achados sugerem que o Smteg favorece um equilíbrio imunológico que atenua a inflamação alérgica por meio de mecanismos regulatórios. A análise histológica reforçou esses resultados, mostrando menor infiltração inflamatória, menor deposição de colágeno no tecido pulmonar e uma proteção contra alterações estruturais associadas à asma. O mesmo estudo também identificou que o aumento da produção de IL-10 estava associado principalmente a macrófagos (CD11b+F4/80+) e DCs (CD11c+CD11b+) no pulmão, indicando o papel central dessas células na imunomodulação induzida pelo Smteg. Esses resultados sugerem que o Smteg não apenas reduz a inflamação e a resposta alérgica, mas também protege contra a remodelação patológica dos tecidos pulmonares (Marinho *et al.*, 2016).

A Sm29, proteína derivada do tegumento do *S. mansoni*, regula respostas imunes do tipo Th1 e Th2, promovendo a produção de IL-10 e a expansão de células T reguladoras (Tregs). Esses efeitos indicam um papel terapêutico promissor da proteína em condições inflamatórias graves. A Sm29 atua inibindo citocinas inflamatórias como IFN- γ e TNF- α , enquanto estimula a produção de IL-10 e o aumento de Tregs. Além disso, reduz a expressão de moléculas de ativação como antígeno leucocitário humano (HLA-DR) em monócitos, modulando a apresentação de antígenos. Em casos de leishmaniose cutânea, a Sm29 mostrou-se eficaz em diminuir respostas inflamatórias Th1 (como IFN- γ e TNF- α), ao mesmo tempo em que aumentou IL-10 e IL-5, contribuindo para a redução do tamanho das lesões. A proteína também modificou o perfil de ativação de células dendríticas, favorecendo o aumento da expressão do receptor de IL-10, essencial para o controle da inflamação. Em modelos murinos de asma induzida por OVA, a imunização com Sm29 reduziu inflamação peribrônquica, diminuiu a presença de eosinófilos no pulmão e os níveis de IgE, além de aumentar a frequência de Tregs e a expressão

de Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4). Esses resultados demonstraram uma resolução mais eficaz da inflamação alérgica das vias aéreas. Além disso, a Sm29 demonstrou potencial para modular respostas Th1 associadas a doenças autoimunes, como diabetes tipo 1 e doenças inflamatórias intestinais. Estudos prévios com antígenos de *S. mansoni* indicaram efeitos protetores em colite, reduzindo inflamações intestinais graves (Oliveira *et al.*, 2016).

Um estudo observou que indivíduos infectados por *S. mansoni* apresentam menor frequência de sintomas de asma e rinite, sugerindo que o parasita modula negativamente a resposta imune Th2, principalmente pela produção de IL-10. Essa modulação ocorre mesmo na presença de IgE específica para alérgenos, indicando uma atenuação dos sintomas alérgicos. Embora moléculas como sCD23, que regulam IgE, apresentem níveis baixos em infecções leves, observou-se um aumento de citocinas pró-inflamatórias, TNF- α , IL-6, IFN- γ , e IL-10, mas sem elevação significativa de IL-4, IL-2 ou IL-17, sugerindo um desvio para respostas Th1 ou regulação Th2/Treg. Curiosamente, níveis reduzidos de CCL2 e elevados de C-X-C motif chemokine ligand (CXCL8) foram identificados, principalmente em indivíduos com sintomas alérgicos. CXCL8 está envolvida na quimiotaxia de neutrófilos, porém não houve aumento de neutrófilos no sangue periférico, destacando o controle do parasita sobre a inflamação sistêmica via moléculas como smCKBP (Giselle *et al.*, 2021).

As células Th17, por meio da produção de IL-17 regulada por IL-23 e IL-1, estão fortemente associadas à exacerbação da imunopatologia da esquistossomose. A IL-17 contribui para granulomas severos e fibrose hepática, agravando os danos teciduais. Estudos experimentais em modelos murinos demonstraram que a neutralização da IL-17 reduz a inflamação e aumenta a sobrevivência, apontando para seu papel como alvo terapêutico promissor. Ainda assim, a origem da IL-17 é um ponto de debate, com evidências indicando tanto células Th17 quanto linfócitos inatos como fontes principais. Células Th9, caracterizadas pela produção de IL-9, emergem como atores importantes na formação de granulomas e na fibrose hepática. Estudos murinos mostram que altos níveis de IL-9 exacerbam esses processos, enquanto a neutralização dessa citocina reduz significativamente os danos hepáticos. Em humanos, no entanto, as evidências sobre o papel das células Th9 ainda são limitadas, destacando a necessidade de investigações adicionais para compreender sua relevância clínica. As células Tregs desempenham um papel

central no controle da resposta imune durante a esquistossomose. Por meio de citocinas como IL-10 e TGF- β , elas limitam a formação de granulomas e a fibrose hepática, promovendo um estado de imunossupressão que protege os tecidos de danos excessivos. O aumento de Tregs CD103+ ao longo da progressão da doença evidencia sua importância na regulação imunológica. No entanto, um equilíbrio adequado entre Tregs e células efetoras é essencial, uma vez que imunossupressão excessiva pode comprometer a imunidade necessária para conter o parasita (Zheng et al., 2020).

Outro agravo comum é hipertensão pulmonar (HP) associada à esquistossomose que decorre da embolização de ovos de *S. mansoni* nos vasos pulmonares, desencadeada pela hipertensão portal. Essa condição gera uma resposta imune do tipo Th2, mediada por citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que induzem a remodelação vascular e o estreitamento das artérias pulmonares. O fator transformador de crescimento beta (TGF- β) tem um papel central nesse processo, sendo ativado pela trombospondina-1 (TSP-1), que é estimulada pela inflamação. Isso resulta em alterações vasculares, como espessamento da camada média e remodelação da íntima, culminando no aumento da pressão arterial pulmonar e, eventualmente, falência do ventrículo direito (Mickael; Graham, 2019).

A infecção materna por helmintos, como *S. mansoni*, induz uma resposta imunológica do tipo Th2, marcada por um aumento na produção de IL-10 e pela ativação de células reguladoras T e B. Esses efeitos transgeracionais são associados à redução de inflamações alérgicas e imunopatologias em modelos experimentais. Em humanos, observa-se que filhos de mães infectadas apresentam menor prevalência de eczema infantil e alergias, sugerindo um efeito protetor. Por outro lado, a infecção crônica por *S. mansoni* afeta negativamente as respostas vacinais. Em crianças e modelos animais, a infecção materna está associada a menores níveis de anticorpos IgG protetores contra antígenos vacinais, como os de difteria e hepatite B, além de redução das respostas Th1, como a produção de IFN- γ . Curiosamente, quando mães recebem tratamento anti-helmíntico durante a gestação, essas alterações podem ser revertidas, mas isso também aumenta a predisposição da prole a alergias, sugerindo que a infecção materna promove um estado de tolerância imunológica que pode ser benéfico (Lacorcia; Da costa, 2018).

Foi observado que os anticorpos monoclonais da classe IgM desempenham um papel central no reconhecimento dos glicoconjugados que contêm o epítipo

antígeno catiônico circulante (CAA) do *S. mansoni*. Experimentos utilizando variantes sintéticas, nas quais componentes-chave do CAA, como N-acetilgalactosamina β -D (β -D-GalpNAc) ou ácido glucurônico β -D (β -D-GlcpA) foram substituídos, mostraram uma redução significativa na ligação dos anticorpos. Isso demonstra que esses grupos funcionais são essenciais para a interação imunológica. Além disso, os anticorpos apresentaram maior afinidade por estruturas maiores, como o tetrasacarídeo do CAA, em comparação com variantes menores, como dissacarídeos. Modificações químicas, incluindo a introdução de grupos sulfatados, reduziram drasticamente a reatividade, evidenciando que as propriedades químicas específicas do CAA são fundamentais para sua imunorreatividade. Outro achado importante foi a ausência de ligação significativa dos anticorpos IgG ao CAA, confirmando que os anticorpos IgM são os principais mediadores da resposta imunológica a esse antígeno, conforme já indicado por estudos anteriores. Essa alta especificidade dos anticorpos IgM para epítopos definidos do CAA reforça seu potencial como ferramenta para o desenvolvimento de métodos imunodiagnósticos mais sensíveis, capazes de detectar infecções ativas por *S. mansoni* (Carvalho *et al.*, 2005).

Foi demonstrado que pacientes na fase aguda apresentam maior proliferação celular em resposta aos antígenos do ovo do que indivíduos na fase crônica. Já na fase crônica, a maioria dos infectados em áreas endêmicas permanece assintomática, devido à modulação imunológica. Contudo, alguns pacientes desenvolvem fibrose periportal severa, frequentemente associada à hepatosplenomegalia. A fibrose está correlacionada com níveis elevados de IL-13, uma citocina central no desenvolvimento dessa patologia. Em contrapartida, a produção de IL-10 aumenta proporcionalmente à carga parasitária, desempenhando um papel regulador ao limitar a formação de granulomas e reduzir a inflamação. Em pacientes com formas graves, como a hepatosplênica, observa-se redução nos níveis de IFN- γ , sugerindo uma perda de resposta pró-inflamatória adequada. Fatores genéticos, como polimorfismos nos genes do receptor de IFN- γ e IL-13, foram identificados como potenciais determinantes da gravidade da doença. Respostas humorais também desempenham um papel importante: níveis elevados de IgG4 contra antígenos solúvel do ovo foram observados em pacientes crônicos com fibrose incipiente, sugerindo uma possível relação entre anticorpos específicos e a progressão da fibrose (Caldas *et al.*, 2008).

Avanços promissores incluem imunizações baseadas em proteínas recombinantes e DNA, porém estas ainda apresentem eficácia inferior à imunização com cercárias atenuadas. Outros estudos concentram-se em proteínas críticas para a sobrevivência do parasita, como tetraspaninas e proteínas do tegumento, que têm potencial para aplicações terapêuticas e profiláticas (Mcmanus *et al.*, 2020; Colley; Secor, 2014).

Um importante estudo intitulado “*Vaccine value profile for schistosomiasis*” analisou que o desenvolvimento de vacinas contra a esquistossomose tem avançado significativamente, com três principais candidatas em diferentes estágios de ensaios clínicos: Sm-TSP-2, Sm-p80 e Sm14. A Sm-TSP-2 é uma vacina recombinante baseada em tetraspanina, uma proteína presente na superfície do tegumento de *S. mansoni*, essencial para a invasão do hospedeiro. Sua formulação inclui o antígeno Sm-TSP-2 recombinante produzido em leveduras. Atualmente, a Sm-TSP-2 está em fase 2a/2b de ensaios clínicos no Brasil e Uganda, onde se avalia sua eficácia na redução da carga parasitária, alguns ensaios preliminares indicaram a capacidade da vacina de induzir altos níveis de anticorpos, sendo promissora na proteção contra a infecção. A Sm-p80 é baseada na proteína calpaína, uma enzima da membrana do parasita essencial para sua sobrevivência e desenvolvimento. Sua formulação inclui o antígeno Sm-p80 recombinante, produzido em sistema bacteriano. Atualmente, encontra-se na fase 1b de ensaios clínicos em Madagascar e Burkina Faso, onde se avaliam sua segurança e imunogenicidade em indivíduos de regiões endêmicas. Estudos em modelos animais indicam uma redução de até 92% da carga parasitária. A Sm14, uma vacina humanitária brasileira desenvolvida pela Fiocruz, tem como alvo a proteína de ligação a ácidos graxos (FABP) do *S. mansoni*, essencial para o metabolismo lipídico do parasita. Sua formulação inclui o antígeno Sm14 recombinante, produzido em leveduras. Os ensaios clínicos avançaram até a fase 2b em Senegal, onde foi observada uma taxa de soroconversão de 92%, indicando uma resposta imunológica robusta. A fase 3 está planejada para avaliação em larga escala. A Fiocruz pretende integrar a Sm14 a programas de imunização infantil em áreas endêmicas, combinando-a com o tratamento com praziquantel. O desenvolvimento dessas vacinas representa um avanço estratégico no combate à esquistossomose, especialmente diante da necessidade de alternativas ao praziquantel, que pode enfrentar resistência do *S. mansoni* (Yamey *et al.*, 2024).

6 CONCLUSÃO

A esquistossomose provoca uma resposta imunológica complexa, caracterizada, inicialmente, por uma forte resposta inflamatória do perfil celular do tipo Th1, que evolui para um perfil Th2 durante a deposição dos ovos do *S. mansoni*. Essa transição é essencial para a formação de granulomas que protegem os tecidos, mas também contribui para complicações como fibrose hepática e hipertensão portal. No entanto, a fase crônica da infecção envolve mecanismos regulatórios mediados por IL-10, TGF- β e Tregs, que limitam a inflamação e previnem danos excessivos.

A infecção por *S. mansoni* tem um efeito imunomodulador relevante, reduzindo a incidência de doenças alérgicas, como asma e rinite, por meio da regulação da resposta Th2 e do aumento de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10. Apesar disso, também pode comprometer a eficácia vacinal em populações expostas, diminuindo a produção de anticorpos protetores contra doenças como hepatite B e difteria.

As descobertas reforçam a necessidade de estratégias integradas para o controle da esquistossomose, combinando o tratamento com praziquantel com o desenvolvimento de vacinas eficazes. A compreensão detalhada dos mecanismos imunológicos envolvidos pode levar a novas abordagens terapêuticas tanto para a esquistossomose quanto para doenças inflamatórias e alérgicas associadas.

REFERÊNCIAS

- AKHAND, A. A.; AHSAN, N. Cells and organs of the immune system. **Immunology for Dentistry**Wiley, 7 ago. 2023.
- ALBERTS, B. Biologia molecular da célula. 5. ed. **Nova York: Garland Science**, 2008.
- ANDRADE Z. A. Patologia da esquistossomose humana. **Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio Janeiro**. 1987;82(Supl. IV):17-23.
- AROSA, F. A.; CARDOSO, E. M.; PACHECO, F. C. **Fundamentos de Imunologia**. 2 ed. Lisboa: LIDEL, 2012. 31-37.
- BABU, S. et al. Filarial Lymphedema Is Characterized by Antigen-Specific Th1 and Th17 Proinflammatory Responses and a Lack of Regulatory T Cells. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 4, p. e420, 21 abr. 2009.
- BARBOSA, C. S.; BARBOSA, V. S.; NASCIMENTO, W. C.; PIERI, O.; ARAUJO, K. C. G. M.. Study of the snail intermediate hosts for *Schistosoma mansoni* on Itamaracá island in northeast Brazil: spatial displacement of *Biomphalaria glabrata* by *Biomphalaria straminea*. **Geospatial Health**. v. 8, n. 2, p. 345-351, 2014b.
- BARBOSA, C. S.; GOMES, E. C. S.; OLIVEIRA, E. C. A.. Manual prático para o diagnóstico e controle da esquistossomose. 4. ed. Recife: **Instituto Aggeu Magalhães**, 2024.
- BARBOSA, C. S.; SANTOS, R. S.; GOMES, E. S.; ARAÚJO, K.; ALBUQUERQUE, J.; MELO, F.; SEVILHA, M. A.; BRASILEIRO, D.; BARRETO, M. I.; LEAL-NETO, O. B.; BARBOSA, V.; CORREIA, W; GUIMARÃES, R. J. P. S.. Epidemiologia da esquistossomose no Litoral de Pernambuco. **Revista de Patologia Tropical**. v. 43, n. 4, p. 436-445, 2014a.
- BARRETO, B. L.; LOBO, C. G. Aspectos epidemiológicos e distribuição de casos de esquistossomose no Nordeste brasileiro no período de 2010 a 2017. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 10, n. 1, p. 111–118, 13 abr. 2021.
- BARRON, L.; WYNN, T. A. Macrophage activation governs schistosomiasis-induced inflammation and fibrosis. **European Journal of Immunology**, v. 41, n. 9, p. 2509–2514, 26 ago. 2011.

BELTRAME, A. et al. Accuracy of parasitological and immunological tests for the screening of human schistosomiasis in immigrants and refugees from African countries: An approach with Latent Class Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 6, 5 jun. 2017.

BILHARZ, Th. Fernere mittheilungen über Distomun haematobium. **Z. Wiss. Zool**, v.4, p. 454-456, 1853.

BODIMEADE, Christopher; MARKS, Michael; MABEY, David. Neglected tropical diseases: elimination and eradication. **Clinical Medicine**, v. 19, n. 2, p. 157, 2019.

BONAMICI, Denise. Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisencões. **São Paulo**, 2009.

BOTTAZZI, B.; DONI, A.; GARLANDA, C.; MANTOVANI, A. An integrated view of humoral innate immunity: Pentraxins as paradigm. **Annual Review of Immunology**, v. 28, p. 157-183, 2010.

BRASIL. Guia de vigilância em saúde. 1. ed. v. 3. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância da Esquistossomose Mansoni: diretrizes técnicas. 1. ed.- Versão eletrônica. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Educação em saúde para o controle da esquistossomose. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2018

CALDAS, I. R. et al. Human schistosomiasis mansoni: immune responses during acute and chronic phases of the infection. **Acta Tropica**, v. 108, n. 2-3, p. 109–117, 1 nov. 2008.

CARVALHO, A. et al. Determination of the specificity of monoclonal antibodies against Schistosoma mansoni CAA glycoprotein antigen using neoglycoconjugate variants. **Biological Chemistry**, v. 386, n. 9, 1 jan. 2005.

CARVALHO, O. DOS S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. Schistosoma mansoni & Esquistossomose: uma visão multidisciplinar. [s.l.] Editora **FIOCRUZ**, 2008.

CARVALHO, Omar dos Santos. Moluscos hospedeiros intermediários de *Schistosoma mansoni* do Brasil. **Belo Horizonte: Instituto René Rachou, 2020**

CENTRO EUROPEU DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS. Orientações de saúde pública sobre rastreio e vacinação contra doenças infecciosas em migrantes recém-chegados à UE/EEE. **Estocolmo: ECDC, 2018.**

CHEEVER, A. W.; HOFFMANN, K. F.; WYNN, T. A. Immunopathology of schistosomiasis mansoni in mice and men. **Immunology Today**, v. 21, n. 9, p. 465-466, 2000.

CLERINX, J.; SOENTJENS, P. Esquistossomose: Epidemiologia e manifestações clínicas. Em: CARVALHO, O. dos S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. (Orgs.). *Schistosoma mansoni & Esquistossomose: uma visão multidisciplinar*. Rio de Janeiro: **Editores Fiocruz, 2008.**

COLLEY, D. G. et al. Human Schistosomiasis. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2253–2264, jun. 2014.

COLLEY, D. G.; SECOR, W. E. Immunology of human schistosomiasis. **Parasite Immunology**, v. 36, n. 8, p. 347–357, ago. 2014.

CORREALE, J.; FAREZ, M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 61, n. 2, p. 97–108, fev. 2007.

CORREALE, J.; FAREZ, M. F. The impact of environmental infections (parasites) on MS activity. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n. 10, p. 1162–1169, out. 2011.

CORREALE, J.; FAREZ, M.; RAZZITTE, G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. **Annals of Neurology**, v. 64, n. 2, p. 187–199, ago. 2008.

CORTHAY, A. How do regulatory T cells work? **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 70, n. 4, p. 326–336, 2009.

COSTAIN, A. H. et al. Dynamics of Host Immune Response Development During *Schistosoma mansoni* Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 8 jul. 2022.

CRUVINEL, W. DE M. et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta

inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434–447, ago. 2010.

CRUZ, J. I. N. et al. Retrocesso do Programa de Controle da Esquistossomose no estado de maior prevalência da doença no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 11, p. e202000567, 2020.

DE ARAÚJO SOARES, D. et al. Avaliação epidemiológica da esquistossomose no estado de Pernambuco através de um modelo de regressão beta. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 26, n. 2, p. 116, 14 nov. 2019.

DE JESUS, A. R. et al. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. **Journal of Infectious Diseases**, v. 185, n. 1, p. 98-105, 2002.

DE WILTON, A. et al. Delayed diagnosis of spinal cord schistosomiasis in a non-endemic country: A tertiary referral centre experience. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 2, p. e0009161–e0009161, 11 fev. 2021.

DI BELLA, S. et al. History of schistosomiasis (bilharziasis) in humans: from Egyptian medical papyri to molecular biology on mummies. **Pathogens and Global Health**, v. 112, n. 5, p. 268–273, 4 jul. 2018.

DINARDO, A. R. et al. Schistosomiasis Induces Persistent DNA Methylation and Tuberculosis-Specific Immune Changes. **The Journal of Immunology**, v. 201, n. 1, p. 124–133, 11 maio 2018.

DUBEUX, L. S. et al. Avaliação do Programa de Enfrentamento às Doenças Negligenciadas para o controle da esquistossomose mansônica em três municípios hiperendêmicos, **Pernambuco, Brasil**, 2014

DUHEN, T. et al. Production of interleukin 22 by human skin-homing memory T cells. **Nature Immunology**, v. 10, n. 8, p. 857–863, 2009.

EHLTING, C.; WOLF, S. D.; BODE, J. G. Acute-phase protein synthesis: a fundamental feature of innate immune functions of the liver. **Biological Chemistry**, v. 402, p. 1129-1145, 2021.

ENGELS, Dirk; ZHOU, Xiao-Nong. Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease priorities. **Infectious diseases of poverty**, v. 9, n. 01, p. 9-17, 2020.

FÁBIO VITARELLI MARINHO et al. Schistosoma mansoni Tegument (Smteg) Induces IL-10 and Modulates Experimental Airway Inflammation. **PloS one**, v. 11, n. 7, p. e0160118–e0160118, 25 jul. 2016.

FRIEDMAN, J. F. et al. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis during human pregnancy. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 1, p. 59–65, 27 nov. 2017.

FUJITA, H. Role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. **Journal of Dermatological Science**, v. 72, n. 1, p. 3–8, 2013.

FUKUSHIGE, M. et al. Efficacy of praziquantel has been maintained over four decades (from 1977 to 2018): A systematic review and meta-analysis of factors influence its efficacy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3, p. e0009189, 1 mar. 2021.

GABAY, C.; SMITH, M. F.; EIDLEN, D.; AREND, W. P. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 99, p. 2930-2940, 1997.

GAZZINELLI, G.; COLLEY, D. G. Human immune responses during schistosomiasis mansoni. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 25, n. 2, p. 125-134, 1992.

GENINAT, J. et al. Plasticity of human CD4 T cell subsets. **Frontiers in Immunology**, v. 5, p. 630, 2014.

GISELLE et al. Schistosoma mansoni infection is associated with decreased risk of respiratory allergy symptoms and low production of CCL2. **Tropical Medicine & International Health**, v. 26, n. 9, p. 1098–1109, 9 jun. 2021.

Graças Monte Mello Taveira. 2021. 51 f. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – Curso de Especialização em Saúde Pública com Ênfase na Interprofissionalidade, **Universidade Federal de Alagoas**, Maceió, 2021.

GRAY, D. J. et al. Diagnosis and management of schistosomiasis. **BMJ**, v. 342, n. may17 1, p. d2651–d2651, 17 maio 2011.

GREENWOOD, B. M. Autoimmune disease and parasitic infections in nigerians. **The Lancet**, v. 292, n. 7564, p. 380–382, 17 ago. 1968.

GREENWOOD, B. M.; HERRICK, E. M.; VOLLER, A. Suppression of Autoimmune Disease in NZB and (NZB×NZW)F1 Hybrid Mice by Infection with Malaria. **Nature**, v. 226, n. 5242, p. 266–267, abr. 1970.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 383–397, jun. 2012.

GUNDA, D. W. et al. Morbidity and Mortality Due to *Schistosoma mansoni* Related Periportal Fibrosis: Could Early Diagnosis of Varices Improve the Outcome Following Available Treatment Modalities in Sub Saharan Africa? A Scoping Review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 1, p. E20, 3 fev. 2020.

INFANTE-DUARTE, C.; KAMRADT, T. Th1/Th2 balance in infection. **Springer Seminars in Immunopathology**, v. 21, n. 3, p. 317–338, 1999.

Jauréguiberry S., Paris L., Caumes E. Esquistossomose aguda, um desafio diagnóstico e terapêutico. **Clin Microbiol Infect.** 2010;16:225–231

JUNO, J. A. et al. Cytotoxic CD4 T cells—friends or foes during viral infection? **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 19, 2017.

KATZ, N. The discovery of *Schistosomiasis mansoni* in Brazil. **Acta Tropica**, v. 108, n. 2-3, p. 69–71, nov. 2008.

KING, C. H. It's Time to Dispel the Myth of “Asymptomatic” Schistosomiasis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 2, p. e0003504, 19 fev. 2015.

KING, C. Schistosomiasis. In: GUERRANT, R. L.; WALKER, D. H.; WELLER, P. F. (Eds.). *Infectious diseases: principles, pathogens, and practice*. 3rd ed. London: **Elsevier**, 2011. p. 848-853.

LABEAUD, A. D. et al. Do Antenatal Parasite Infections Devalue Childhood Vaccination? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 5, p. e442, 26 maio 2009.

LACORCIA, M.; PRAZERES DA COSTA, C. U. Maternal Schistosomiasis: Immunomodulatory Effects With Lasting Impact on Allergy and Vaccine Responses. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 18 dez. 2018.

LI, J. et al. IL-9 and Th9 cells in health and diseases. **Cytokine Growth Factor Review**, v. 37, p. 47–55, 2017.

- MAIZELS, R. M.; YAZDANBAKHSH, M. Immune Regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 9, p. 733–744, set. 2003.
- MANTOVANI, A.; DINARELLO, C. A.; MOLGORA, M.; GARLANDA, C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. **Immunity**, v. 50, p. 778-795, 2019.
- MCMANUS, D. P. et al. Schistosomiasis—from immunopathology to vaccines. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, n. 3, p. 355–371, 19 fev. 2020.
- MEDINA, K. L. Overview of the Immune System. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 133, p. 61–76, 2016.
- MEDZHITOV, R. The spectrum of inflammatory responses. *Science*, v. 374, p. 1070-1075, 2021.
- MELO, A. L.; COELHO, P. A. Z. Schistosoma manoni e a esquistosomose. In: NEVES, D. P. **Parasitologia Humana. 13. ed. São Paulo: Atheneu**, p. 225-245. 2016.
- MICKAEL, C. S.; GRAHAM, B. B. The Role of Type 2 Inflammation in Schistosoma-Induced Pulmonary Hypertension. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 24 jan. 2019.
- MONTENEGRO, S. M. et al. Cytokine production in acute versus chronic human Schistosomiasis mansoni: the cross-regulatory role of interferon-gamma and interleukin-10 in the responses of peripheral blood mononuclear cells and splenocytes to parasite antigens. **Journal of Infectious Diseases**, v. 179, n. 6, p. 1502-1514, 1999.
- MURPHY, K.; WEAVER, C. Janeway's Immunobiology. **Garland Science**, 2016.
- NATHAN, C. Unresolved inflammation redux. **Immunity**, v. 55, p. 592-605, 2022.
- NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 13. ed. **Rio de Janeiro, Atheneu**, 2016
- OLIVEIRA, R. R. Estudo do fenótipo, ativação celular e fonte produtora de IL-10 em asmáticos infectados pelo Schistosoma mansoni. Orientadora: Maria Ilma Andrade Santos Araujo. 2005. 91 f. Dissertação (Mestre em Imunologia) – **Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia**, Salvador, 2005.

OLIVEIRA, S. C. et al. A double edged sword: *Schistosoma mansoni* Sm29 regulates both Th1 and Th2 responses in inflammatory mucosal diseases. **Mucosal Immunology**, v. 9, n. 6, p. 1366–1371, 24 ago. 2016.

OLVEDA, R. M. et al. Efficacy and safety of praziquantel for the treatment of human schistosomiasis during pregnancy: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Infectious Diseases**, v. 16, p. 199–208, 2016.

OTTESEN, E. A.; POINDEXTER, R. W.; HUSSAIN, R. Detection, quantitation, and specificity of antiparasite IgE antibodies in human schistosomiasis mansoni. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 30, n. 6, p. 1228-1237, 1981.

SALAS-CORONAS, J. et al. Severe complications of imported schistosomiasis, Spain: A retrospective observational study. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, p. 101508–101508, 5 nov. 2019.

SALGAME, P.; YAP, G. S.; GAUSE, W. C. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. **Nature Immunology**, v. 14, n. 11, p. 1118–1126, 1 nov. 2013.

SALVIANO, F. W. B. et al. Epidemiology of schistosomiasis in Brazil: a retrospective study: Epidemiologia da esquistossomose no Brasil: um estudo retrospectivo. **Concilium**, v. 23, n. 16, p. 413–431, 22 ago. 2023.

SCHMIDT, M. E.; VARGA, S. M. The CD8 T cell response to respiratory virus infections. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 678, 2018.

SENA, I. et al. Atualização sobre a esquistossomose mansônica no Brasil: uma revisão integrativa. v. 12, n. 5, p. e11612541626-e11612541626, 10 maio 2023.

SOUSA-FIGUEIREDO, J. C. et al. Performance and Safety of Praziquantel for Treatment of Intestinal Schistosomiasis in Infants and Preschool Children. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 10, p. e1864, 18 out. 2012.

SOUZA, F. P. C. et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 300-307, jul.-ago. 2011.

- STAVITSKY, A. B. Regulation of Granulomatous Inflammation in Experimental Models of Schistosomiasis. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 1, p. 1–12, 19 dez. 2003.
- STRACHAN, D. P. Tamanho da família, infecção e atopia: a primeira década da "hipótese da higiene". **Thorax**, v. 55, Supl. 1, p. S2–S10, 2000.
- SUO, C. et al. Mapping the developing human immune system across organs. **Science**, v. 376, n. 6597, 3 jun. 2022.
- TAMAROZZI, F. et al. Diagnosis and clinical management of hepatosplenic schistosomiasis: A scoping review of the literature. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3, p. e0009191, 25 mar. 2021.
- TERRA, Rodrigo et al. Efeito do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular. **Revista brasileira de medicina do esporte**, v. 18, p. 208-214, 2012.
- VAN DEN BIGGELAAR, A. H. et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. **The Lancet**, v. 356, n. 9243, p. 1723–1727, 18 nov. 2000.
- VELOSO, P. H. et al. Sistema Imune: Onde os defensores habitam. Belo Horizonte, MG: Tradição Planalto, 2022.
- VIEIRA, Karla Vanessa Pimentel. Aprimoramento do controle da Esquistossomose mansônica em uma comunidade rural do município de Rio Largo. 2023. 51 f. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Especialização em Saúde Pública com ênfase na Interprofissionalidade) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.
- WHITTY, C. J. M. et al. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 5, p. 531–534, set. 2000.
- WHO. Schistosomiasis. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>.
- WILLIAMS, M. E. et al. Leukocytes of patients with *Schistosoma mansoni* respond with a Th2 pattern of cytokine production to mitogen or egg antigens but with a Th0

pattern to worm antigens. **Journal of Infectious Diseases**, v. 170, n. 4, p. 946-954, 1994.

YAMEY, G. et al. Vaccine value profile for schistosomiasis. **Elsevier**, p. 24, jul. 2024.

YATIM, K. M.; LAKKIS, F. G. A Brief Journey through the Immune System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 10, n. 7, p. 1274–1281, 7 jul. 2015.

ZHENG, B. et al. T Lymphocyte-Mediated Liver Immunopathology of Schistosomiasis. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 18 fev. 2020.

ZWANG, J.; OLLIARO, P. L. Clinical Efficacy and Tolerability of Praziquantel for Intestinal and Urinary Schistosomiasis—A Meta-analysis of Comparative and Non-comparative Clinical Trials. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 11, 20 nov. 2014.