



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

ADELSON FERREIRA RAMOS NETO

**FATORES RESPONSÁVEIS PELA PREVALÊNCIA
GLOBAL DAS GEOHELMINTÍASES: UMA OVERVIEW
DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

SÃO CRISTÓVÃO
2019

ADELSON FERREIRA RAMOS NETO

**FATORES RESPONSÁVEIS PELA PREVALÊNCIA
GLOBAL DAS GEOHELMINTÍASES: UMA OVERVIEW
DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito final à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Prof. Dr. Silvio Santana Dolabella
(Orientador)

Prof. Dr. Divaldo Lyra Júnior
(Coorientador)

SÃO CRISTOVÃO
2019

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SIBIufs
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

R175f	<p>Ramos Neto, Adelson Ferreira Fatores responsáveis pela prevalência global das geohelmintíases : uma overview de revisões sistemáticas / Adelson Ferreira Ramos Neto ; orientador Silvio Santana Dolabella. – São Cristóvão, SE, 2019. 61 f.</p>
	<p>Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe, 2019.</p>
	<p>1. Farmácia. 2. Epidemiologia. 3. Helmintíase. 4. Helmintíase - estudo dirigido. I. Dolabella, Silvio Santana, orient. II. Título.</p>
	<p>CDU 615.1:616.34</p>

ADELSON FERREIRA RAMOS NETO

**FATORES RESPONSÁVEIS PELA PREVALÊNCIA GLOBAL
DAS GEOHELMINTÍASES: UMA OVERVIEW DE
REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito final à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

São Cristóvão, _____ de _____ de 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Silvio Santana Dolabella
Universidade Federal de Sergipe

Dr^a Roseli La Corte dos Santos
Universidade Federal de Sergipe

Dr^a Carina da Silva Pinheiro
Universidade Federal da Bahia

Fatores Responsáveis pela Prevalência Global das Geohelmintíases: Uma Overview de Revisões Sistemáticas. Adelson Ferreira Ramos Neto.

RESUMO

Estima-se que mais de 1,5 bilhão de pessoas estão infectadas com pelo menos um geohelminto. Apesar da prevalência de geohelmintíases e seus fatores associados terem sido estudados ao longo dos anos, esta parasitose é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como Doença Tropical Negligenciada. Estudos de revisão sistemática sobre o tema reúnem informações sobre taxas de infecção e fatores associados em diversos países. O objetivo desta overview de revisões sistemáticas é discutir como os fatores ambientais, fatores de riscos relacionados ao hospedeiro e as estratégias de controle influenciam na prevalência das geohelmintíases em diferentes regiões do mundo. Foram utilizados os seguintes bancos de dados: LILACS, PubMed, Web of Knowledge, Embase e The Cochrane Library e Clinical Trials (literatura cinzenta). Em cada um destes bancos de dados foram utilizados os seguintes descritores: *helminths, geohelminths, soil-transmitted helminths, epidemiology, prevalence, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, systematic review*. Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, publicadas até dezembro de 2017 e os critérios de inclusão foram:

(i) apresentar pergunta de pesquisa clara e critérios de elegibilidade utilizados para a seleção dos estudos; (ii) descrever todas as fontes de informação na busca e as palavras-chaves utilizadas; (iii) apresentar o número de estudos encontrados nas fontes de informação e incluídos na amostra final da revisão sistemática. A avaliação da qualidade dos estudos foi feita utilizando a ferramenta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). Os resultados iniciais da busca bibliográfica identificaram 1.448 artigos dos quais 125 foram excluídos por indexação simultânea em dois ou mais bancos de dados. Após as análises das revisões, 17 satisfizeram os critérios de inclusão, sendo utilizados nesta overview. Fatores como clima, MDA (Mass Drug Administration), acesso WASH (Water, Sanitation and Hygiene), uso de calçados e estado nutricional foram considerados principais responsáveis pela taxa de prevalência de geohelmintíases. Apesar das estratégias da OMS para reduzir a prevalência de geohelmintíase terem um efeito positivo a curto prazo, é necessário entender outros aspectos, como fatores socioeconômicos e culturais, para atingir taxas satisfatórias de prevalência.

Palavras-chave: Geohelmintíases, epidemiologia, prevalência, *overview*, revisão sistemática

ABSTRACT

It is estimated that more than 1.5 billion people are infected with at least one soil-transmitted helminth. Although the prevalence of geohelminthiasis and its associated factors have been studied over the years, this parasitosis is classified by the World Health Organization (WHO) as Neglected Tropical Disease. Systematic review studies on the subject collect information on infection rates and associated factors in several countries. The objective of this overview of systematic reviews is to discuss how environmental factors, host-related risk factors, and control strategies influence the prevalence of soil-transmitted helminths in different regions of the world. The following databases were used: LILACS, PubMed, Web of Knowledge, Embase and The Cochrane Library and Clinical Trials (gray literature). In each of these databases the following descriptors were used: *helminths, geohelminths, soil-transmitted helminths, epidemiology, prevalence, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, systematic review*. Systematic reviews were included, with or without meta-analysis, published until December 2017 and the inclusion criteria were: (i) to present a clear research question and eligibility criteria used for the selection of the studies; (ii) describe all the sources of information in the search and the keywords used; (iii) present the number of studies found in the sources of information and included in the final sample of the systematic review. The evaluation of the quality of the studies was done using the AMSTAR tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). The initial results of the bibliographic search identified 1,448 articles of which 125 were excluded by simultaneous indexing in two or more databases. After review reviews, 17 met the inclusion criteria and were used in this overview. Factors such as climate, MDA (Mass Drug Administration), WASH (Water, Sanitation and Hygiene) access, shoe use and nutritional status were considered to be the main culprits for the prevalence rate of geohelminthiasis. Although WHO strategies to reduce the prevalence of geohelminthiasis have a positive short-term effect, it is necessary to understand other aspects, such as socioeconomic and cultural factors, to achieve satisfactory rates of prevalence.

Keywords: Soil-transmitted helminths, epidemiology, prevalence, *overview, systematic review*

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus, por todos os momentos difíceis e por me dar saúde e sabedoria. Agradeço a minha família, Renaide, Felipe e Carolina, por serem meu porto seguro. Agradeço a minha esposa, Aline, por formarmos um alicerce forte. Obrigado por sua impaciência comigo... risos, te amo. Agradeço a o maior combustível que jamais pensei existir, meu filho Inácio. Em momentos difíceis, nada como olhar sua foto, ou te pegar no colo. Agradeço aos meus amigos, em especial a Bruno, Jonas e Fabão que sempre ouviram os meus desabafos e conseguiam me colocar pra cima. Agradeço a toda equipe de trabalho, os quais cumprimento em nome da Capitão Juliana, Capitão Crossetti e Coronel Chagas, por terem me proporcionado a realização e aproveitamento das disciplina e desenvolvimento do mestrado, mesmo sabendo as dificuldades e peculiaridades do nosso serviço. A Yvanna e Luciana, peças fundamentais nas ideias e desenvolvimento do nosso trabalho. Sou extremamente grato a vocês. Agradeço a todas as bancas de seminários, pelas contribuições ao nosso trabalho. Ao meu coorientador, Divaldo, pelos preciosos conselhos. Ao meu orientador, Arnold Schwarzenegger, alguns conhecem como Silvio Dolabella, por toda compreensão do mundo. Enfrentei muitos imprevistos durante o curso do mestrado e até hoje fico a me imaginar a paciência do senhor comigo. Faltam palavras para agradecer o senhor. Gratidão a todos que não foram mencionados, mas que, de alguma forma, contribuíram para essa realização. Agradeço as adversidades, aos aprendizados, as relações pessoais e a vida. Muito obrigado.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1. Importância das Parasitoses Intestinais	10
2.2. Características das Geohelmintíases e Processo de Infecção	11
2.3. Prevenção e Controle das Geohelmintíases	13
2.4. Epidemiologia das Geohelmintíases no Mundo	15
2.5. A Importância de uma <i>Overview</i> de Revisões Sistemáticas sobre Geohelmintos	16
3. OBJETIVOS	18
3.1. Objetivo geral	18
3.2. Objetivos Específicos	18
4. ARTIGO	18
ABSTRACT	19
1. INTRODUÇÃO	20
2. MATERIAL E MÉTODOS	21
2.1 Estratégias de busca	21
2.2 Critérios de inclusão e exclusão	21
2.3 Extração de dados	21
2.4 Avaliação da qualidade de Revisões Sistemáticas e análise estatística	22
3. RESULTADOS	22
4. DISCUSSÃO	29
REFERÊNCIAS	40
5. REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

As geohelmintíases estão entre as infecções mais comuns em humanos e entre as infecções crônicas de maior ocorrência em países em desenvolvimento que apresentam precárias condições sócioassanitárias, afetando mais de 1,5 bilhão de pessoas (Ojha et al., 2014; Vos et al., 2015; Weatherhead et al., 2017). Diante desta característica e do fato de receberem pouco investimento em pesquisa para o desenvolvimento de novos tratamentos e métodos profiláticos e diagnósticos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica as geohelmintíases como doenças tropicais negligenciadas (WHO, 2010).

A prevalência das geohelmintíases, assim como outras parasitoses intestinais, é considerada um dos indicadores de desenvolvimento socioeconômico, pois está diretamente ligada ao saneamento básico, educação sanitária e grau de escolaridade (Östan et al., 2007). Além disso, a alta incidência em regiões tropicais e subtropicais demonstra que a ocorrência destas doenças também está relacionada a fatores ambientais (Greenland et al., 2015).

As geohelmintíases e seus respectivos fatores de risco continuam sendo avaliados ao longo dos anos. Neste contexto, fatores associados ao hospedeiro (idade, sexo, imunologia, estado nutricional, comportamento, poder econômico), ao ambiente (clima, temperatura, condições do solo) e à adoção de estratégias de controle (tratamento em massa e WASH) já foram relacionados com variações na prevalência e na carga parasitária destas doenças em diversas regiões do mundo (Jia et al., 2012; Chammartin et al., 2013; Clarke et al., 2016).

Ainda assim, não há uma sistematização dos dados referentes aos fatores de risco que influenciem a manutenção da prevalência mundial. Assim sendo, o objetivo desse estudo foi avaliar e discutir de que forma estes fatores contribuem para a manutenção da prevalência global das geohelmintíases, visando fornecer informações relevantes para futuros estudos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Importância das Parasitoses Intestinais

As infecções parasitárias intestinais estão entre as doenças mais prevalentes no mundo, sendo estimado que 25% da população mundial esteja infectada por, pelo menos, um geohelminto (Hall et al., 2008; Ojha et al., 2014; Weatherhead et al., 2017; WHO, 2017).

As crianças são o grupo de maior suscetibilidade a estes parasitos: em 2010, estimava-se que aproximadamente 1,01 bilhão de crianças viviam em ambientes de risco para infecção (principalmente em países com escasso acesso ao saneamento básico e água potável) e, em 2014, 269 milhões de crianças precisavam de tratamento para geohelmintíases em 102 países (Pullan, et al., 2014; WHO, 2014). Estes ambientes de risco envolvem regiões com clima favorável ao desenvolvimento e transmissão dos helmintos (temperaturas entre 15°C e 35°C e elevada umidade do solo), além de condições socioeconômicas desfavoráveis, como ausência de infraestrutura e educação sanitária (Sam-Wobo, Mafiana, 2005; Chieffi, 2015).

A prevalência destas parasitoses intestinais é considerada um indicador de desenvolvimento socioeconômico de uma população, juntamente a outros fatores como saneamento básico, educação sanitária e grau de escolaridade (Nematian et al., 2004; Östan et al., 2007).

Os agentes causadores destas parasitoses consomem nutrientes essenciais para o hospedeiro, podendo ocasionar desnutrição, dores abdominais, diarreia e anemia, dentre outras sintomatologias. Apesar de não causarem elevada letalidade em crianças, as consequências de uma alta carga parasitária podem levar ao retardo em seu desenvolvimento físico e cognitivo, o que afeta diretamente o desempenho escolar. Por isso, a literatura mostra que muitos programas de combate à doença desenvolvem ações em instituições de ensino e áreas de maior acesso às crianças (Bethony et al., 2006; Best et al., 2010; Harhay et al., 2010; WHO, 2011; Lustigman et al., 2012).

A alteração do estado clínico de indivíduos parasitados também pode levar à perda potencial de vida saudável, avaliada em anos por um indicador denominado DALY (*desability-adjusted life years*), em que um DALY significa um ano de vida

perdido por incapacidades que a doença ocasiona, como problemas abdominais e pélvicos, infecções sintomáticas, anemias e déficits nutricionais (WHO, 2012; Pullan et al., 2014). Este indicador foi desenvolvido na década de 1990 como uma forma de comparar a saúde geral e a expectativa de vida de diferentes países

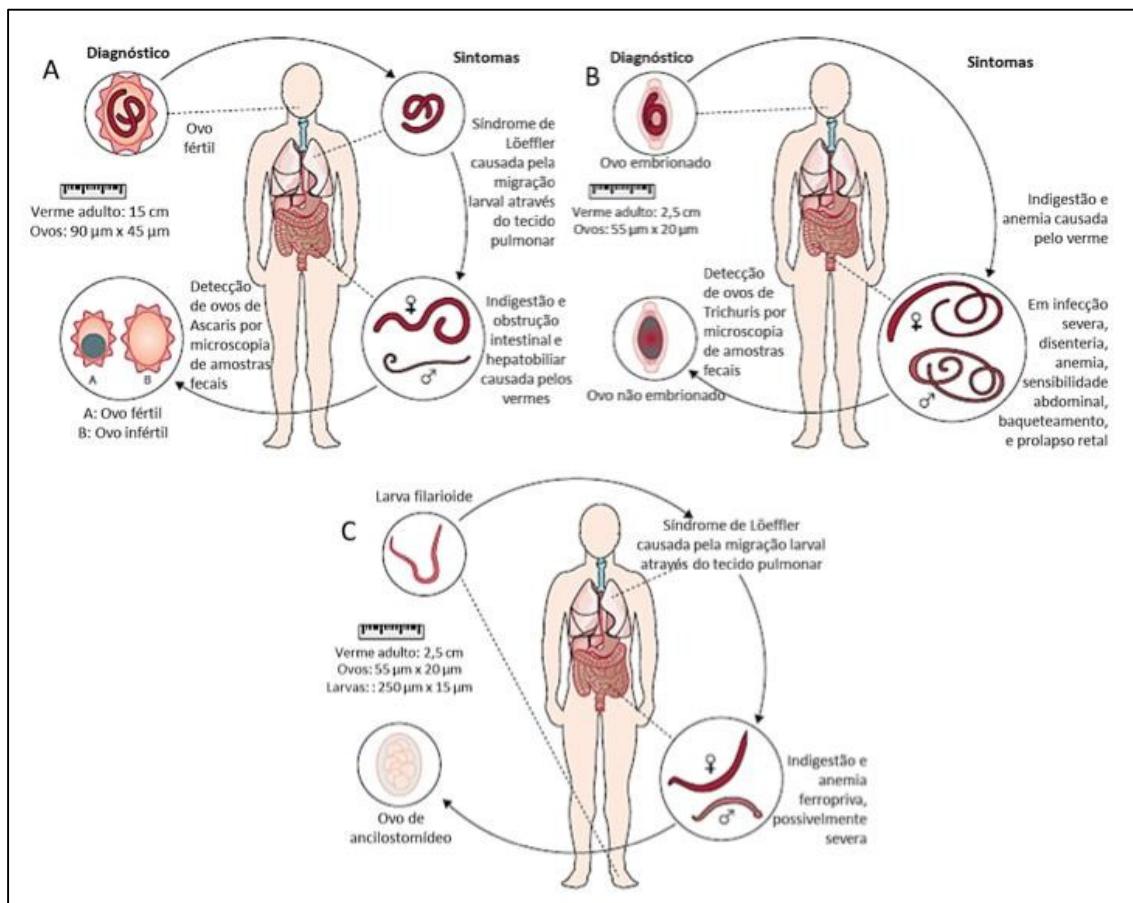
2.2. Características das Geohelmintíases e Processo de Infecção

Dentre as parasitoses intestinais, as geohelmintíases são consideradas as doenças tropicais negligenciadas mais prevalentes em todo mundo. São causadas por nematódeos, transmitidas através do solo contaminado com material fecal e possuem o homem como único hospedeiro (Bethony et al., 2006; WHO, 2015; Ásbjörnsdóttir et al. 2017). O ciclo de vida dos geohelmintos se inicia quando ovos ou larvas entram em contato com o hospedeiro e nele se desenvolvem (Figura 1). Neste sentido, a progressão da parasitose ocorre à medida que os hospedeiros contaminam o solo em condições climáticas favoráveis, aumentando assim a sua endemicidade (Gamboa et al., 2009; Utaaker, Robertson, 2014).

A transmissão das geohelmintíases não depende de hospedeiros intermediários; por isso, a redução da contaminação ambiental por fezes excretadas pelo homem é fator determinante para a diminuição de novos casos de infecção.

As geohelmintíases são constituídas por três principais doenças: a ascaridíase, a ancilostomíase e a tricuríase. A mais prevalente é a ascaridíase, ocasionada pela espécie *Ascaris lumbricoides*, na qual a fêmea produz até 200 mil ovos/dia na fase adulta e aloja-se no intestino delgado, causando dor e distensão abdominal, além de má absorção de nutrientes.

Figura 1. Ciclo biológico e sintomatologia associada às infecções por (A) *Ascaris lumbricoides*, (B) *Trichuris trichiura* e (C) Ancilostomídeos.



(Fonte: Adaptado de Jourdan et al., 2017)

A transmissão do *A. lumbricoides* ocorre através da ingestão de ovos. Os ovos eclodem no intestino e as larvas migram, por meio de vasos sanguíneos, para os pulmões e fígado onde ocorre a primeira transformação das larvas, em um processo que pode durar semanas. Em seguida, as larvas retornam ao intestino e amadurecem em vermes adultos, os quais vivem, em média, um a dois anos no hospedeiro acasalando e eliminando ovos junto às fezes do indivíduo contaminado (Scott, 2008).

Durante o processo migratório podem ocorrer inflamações ou reações de hipersensibilidade, inclusive pneumonia. O *A. lumbricoides* expressa proteínas que utilizam vitamina A, responsável pelo crescimento do parasito, causando déficit de absorção no indivíduo contaminado (Hurst et al., 2012). Esse déficit na absorção de vitamina A provoca uma perda considerável de DALYs e pode estar associado à diminuição do desenvolvimento cognitivo em crianças (Dickson, 2000; Murray et al., 2012).

A segunda geohelmintíase mais prevalente é a tricuríase, ocasionada pelo nematódeo *Trichuris trichiura* que se aloja no intestino grosso, onde pode viver por até cinco anos, produzindo até 20 mil ovos/dia. Seu principal sintoma é a diarreia crônica e o prolapso retal em casos de elevada carga parasitária.

Da mesma forma que a ascaridíase, a transmissão da tricuríase ocorre pela ingestão de ovos. Para se tornar infeccioso, o ovo embrionado tem desenvolvimento condicionado às condições ambientais. Ao atingirem o intestino grosso, as larvas eclodem dos ovos e crescem até a fase adulta, tornando-se sexualmente maduros, iniciando fase de fertilização e produção de ovos que serão expelidos junto às fezes do indivíduo contaminado (Beer, 1976; Bethony et al., 2006).

A ancilostomíase, ocasionada tanto pelo *Ancylostoma duodenale* (a fêmea põe até 20 mil ovos/dia) quanto pelo *Necator americanus* (9 mil ovos/dia), difere das espécies citadas anteriormente, pois sua infecção ocorre pela penetração de larvas através da pele e/ou mucosas (enquanto para as duas primeiras a infecção se dá pela ingestão de ovos viáveis). Em 2016 Gaze (2016) constatou que a ancilostomíase infectava entre 576 e 740 milhões de pessoas, em todo o mundo.

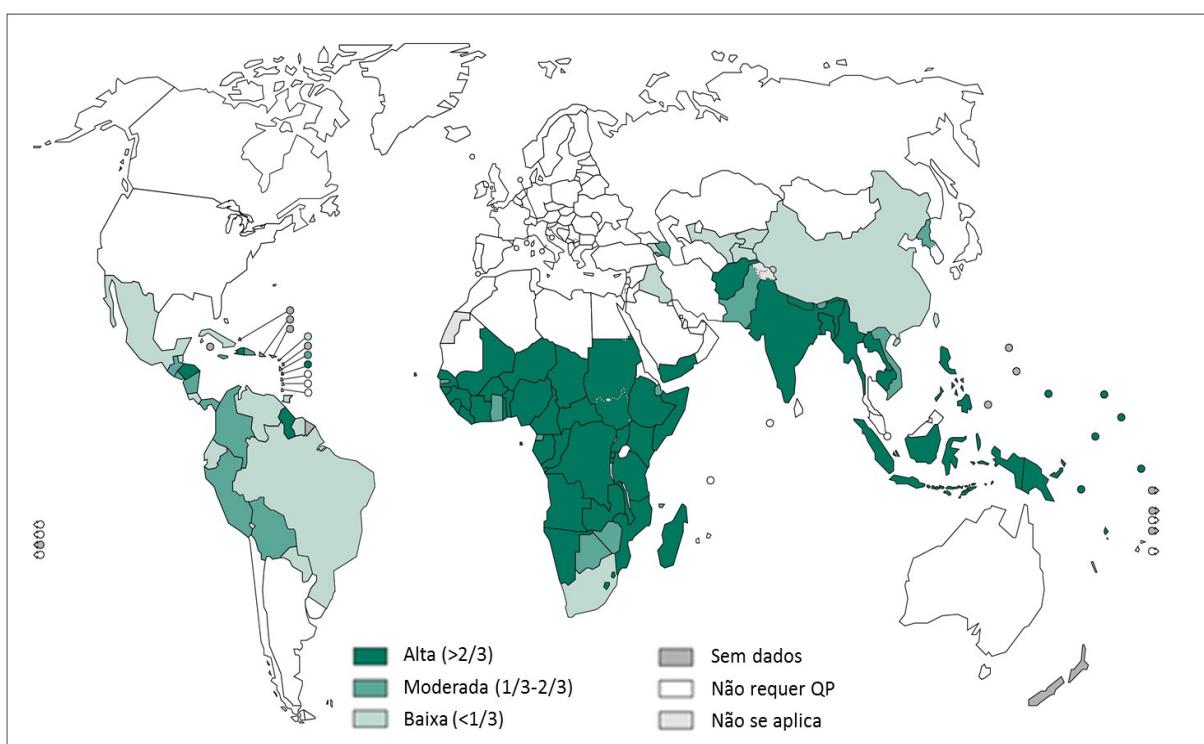
Os principais sintomas da doença são anemia, dor, náuseas e hemorragias por conta da hematofagia das espécies (Brooker, Clements, Bundy, 2006; Bethony et al., 2006). Diferentemente da ascaridíase e enterobíase, a prevalência e intensidade da infecção por ancilostomídeos é maior em adultos, embora crianças sejam comumente infectadas (Bradley et al., 1992).

2.3. Prevenção e Controle das Geohelmintíases

Constatou-se que a sensibilidade dos helmintos aos medicamentos é multifatorial, ou seja, fatores como espécie de parasito, carga parasitária do paciente antes da administração do medicamento, presença de infecção por mais de um tipo de helminto e até mesmo resistência à droga influenciam no sucesso do tratamento (Keiser, 2008). Ainda assim, em 2011, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma ação denominada *Mass Drug Administration* (MDA – Administração em Massa de Medicamentos), que consiste na administração periódica de antiparasitários de forma massiva em áreas endêmicas como medida preventiva de infecção ou reinfecção visando reduzir os índices de parasitismo.

Em 2012, a OMS manteve a recomendação do uso periódico de anti-helmínticos como principal forma de prevenção e controle das geohelmintíases em áreas endêmicas. A meta global é eliminar a morbidade causada por geohelmintos e reduzir a carga parasitária em crianças até 2020. Isso será obtido pelo tratamento regular de pelo menos 75% das crianças em áreas endêmicas (número total estimado de 873 milhões de indivíduos) (Figura 2) (WHO, 2017). Entretanto, estudos demonstram que outras ações, como instalações de redes de tratamento de água, saneamento básico e educação sanitária são medidas essenciais e eficazes para redução cada vez maior da prevalência de geohelmintíases em nível mundial (Freeman et al., 2013; Campbell et al., 2014).

Figura 2. Proporção de crianças (01-14 anos) por país que necessitam de quimioterapia profilática (QP) para geohelmintos em 2014



(Adaptado de WHO, 2017)

Apesar da MDA se apresentar como uma estratégia eficaz no controle das geohelmintíases, o seu custo-benefício ainda não é comprovado na literatura. Este parâmetro pode variar de acordo com a sua aplicação em pacientes com faixas etárias específicas ou em locais com diferentes características epidemiológicas (Turner et al., 2015).

Ao contrário do que se preconiza em ações de organizações de saúde, para reduzir ou eliminar drasticamente as taxas de transmissão da doença, além de diminuir sua morbidade, as medidas de tratamento devem atingir diferentes faixas etárias concomitantemente, e não somente crianças em idade escolar (Truscott et al. 2014). Ademais, em meta-análise que analisou 51 estudos foi possível observar que, embora seja grande a redução de morbidade relacionada às geohelmintíases após o uso de antihelmínticos como medida profilática, a taxa de reinfecção pode aumentar até os níveis iniciais de prevalência de 6 a 12 meses após o tratamento (Jia et al., 2012).

Desta forma, alternativas além do uso da MDA são necessárias para o controle da doença, como a associação da melhoria do abastecimento de água potável, saneamento básico com rede de esgoto e latrinas e a promoção de uma adequada higiene pessoal por meio de ações de educação em saúde (Anderson, Truscott, Hollingsworth, 2014; Strunz et al. 2014)

2.4. Epidemiologia das Geohelmintíases no Mundo

Diante deste contexto, é possível compreender que a prevalência das geohelmintíases no mundo é variável e depende do ambiente e das características da população estudada. De forma global, estima-se que 438,9 milhões de pessoas estejam infectadas com ancolostomídeos, 819 milhões com *A. lumbricoides* e 464,6 milhões com *T. trichiura* (Pullan et al., 2014; Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015). A distribuição desses números pode sofrer variações dentro de grandes regiões; por exemplo, África e Oceania possuem áreas com maior prevalência de ancolostomíase, enquanto regiões da Ásia tem maior prevalência de ascaridíase (de Silva et al., 2003; Hall et al., 2008).

Regiões tropicais como grande parte da África, Ásia e América Latina apresentam elevadas prevalências para as geohelmintíases, pois possuem climas quentes e úmidos, altos níveis de pobreza e baixa escolaridade da população (Bethony et al., 2006; Knopp et al., 2012). No entanto, observou-se uma queda na prevalência das geohelmintíases em países da América do Sul a partir de 2005; acredita-se que, após esse ano, houve melhorias nas condições socioeconômicas e maior frequência de medidas de controle das doenças nestes países (Chammartin et al., 2013).

Em um estudo epidemiológico realizado na Índia observou-se que a taxa de infecção por geohelmintos é relacionada ao tipo de classe social. Muito embora os

níveis encontrados fossem altos em todas as classes sociais, aquelas nas quais os índices de escolaridade das mães eram menores, a taxa de infecção era ainda maior (Greenland et al., 2015).

A análise da distribuição espacial e temporal de infecções por geohelmintos na África Subsaariana demonstrou um pequeno aumento na prevalência destas infecções quando comparada com os dados de 1994 e 2003 (Karagiannis-Voules et al. 2015). Os resultados desta análise vão de encontro ao observado em outros continentes; entretanto, fatores socioeconômicos e a heterogeneidade de determinadas populações nativas africanas foram citados como possíveis limitantes desta análise.

Alguns países da costa oeste do Oceano Pacífico apresentaram excelentes resultados quando o uso de anti-helmínticos foi associado à outras práticas de prevenção no tratamento de pacientes com geohelmintíases. Estima-se que, na Malásia, a prevalência de pessoas infectadas seja menor que 10%, não sendo necessária a distribuição de anti-helmínticos em larga escala. Na China, a melhoria das condições de saneamento básico e o aumento do poder econômico da população resultaram em queda significativa das taxas de infecção desde 1990. Ademais, países banhados pelo rio Mekong aumentaram o número de crianças em programas de tratamento de 700.000 em 2002 para 9,6 milhões em 2006. Nas Filipinas, aproximadamente 10 milhões de crianças, por ano, tem sucesso no tratamento com anti-helmínticos (Montresor et al., 2008).

Por fim, Brooker e cols. (2015), ao analisarem a viabilidade de interrupção da transmissão de geohelmintíases em nível global, concluíram que os dados de políticas nacionais de combate à infecção não foram suficientes para demonstrar a sua eficácia, pois diferenças epidemiológicas e demográficas influenciaram nos resultados obtidos. Portanto, recomenda-se a obtenção de dados mais específicos por região e aplicação de diferentes estratégias em cada uma delas.

2.5. A Importância de uma *Overview* de Revisões Sistemáticas sobre Geohelmintos

Uma overview de revisões sistemáticas é uma síntese e avaliação crítica de diversas revisões sistemáticas, visando identificar os efeitos e tendências das variáveis estudadas (Thomson, 2010; Jones, 2012). Este tipo de estudo apresenta grande importância científica por unificar, de forma condensada, as informações de vários estudos, reduzindo as incertezas (Silva et. al., 2012).

Ao longo dos anos, revisões sistemáticas e diversos estudos sobre geohelmintíases tem ajudado a entender fatores responsáveis sobre a incidência, reinfecção e prevalência destas doenças em diferentes áreas endêmicas do mundo (Ahmed, Al-Mekhlafi, Surin, 2001; Hotez, Kamath, 2009; Chammartin, 2013; Dunn et al., 2016). Entretanto, há uma carência de estudos que reúnam estes fatores, de forma global.

Apesar da OMS publicar estimativas anuais da prevalência de geohelmintíases, os fatores que influenciam essa prevalência não são discutidos detalhadamente. A realização de uma overview de revisões sistemáticas abordando possíveis fatores que influenciam a prevalência de geohelmintíases será importante para atualizar o panorama atual das doenças e entender quais as melhores estratégias de controle em diferentes regiões do mundo.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Discutir como os fatores ambientais, fatores de riscos relacionados ao hospedeiro e as estratégias de controle influenciam na prevalência das geohelmintíases em diferentes regiões do mundo.

3.2. Objetivos Específicos

Descrever os fatores que influenciam a prevalência das geohelmintíases em diferentes regiões do mundo;

Avaliar a relação entre os fatores que influenciam a prevalência de geohelmintíases

4. ARTIGO

O artigo resultante deste estudo será submetido ao periódico **Acta Tropica**. Foram seguidas as orientações constantes no link <https://www.elsevier.com/journals/acta-tropica/0001-706X/guide-for-authors>, as quais definem as especificações que devem ser adotadas em cada uma das seções do artigo a ser submetido.

FATORES RESPONSÁVEIS PELA PREVALÊNCIA GLOBAL DAS GEOHELMINTÍASES: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

ABSTRACT

Objetivos: 1) Discutir como os fatores ambientais, fatores de riscos relacionados ao hospedeiro e as estratégias de controle influenciam na prevalência das geohelmintíases em diferentes regiões do mundo. 2) Avaliar a relação entre os fatores que influenciam a prevalência de geohelmintíases. **Metodologia/Principais resultados:** LILACS, PubMed, Web of Knowledge, Embase e The Cochrane Library e Clinical Trials (literatura cinzenta) foram utilizadas como fonte de pesquisa para revisões sistemáticas publicadas até dezembro de 2017. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada usando os critérios padrão recomendados pela AMSTAR. Os resultados iniciais da busca bibliográfica identificaram 1.448 artigos, dos quais 66 estudos foram lidos na íntegra e 17 satisfizeram os critérios de inclusão. Todas as revisões incluídas nesta overview associaram variações na prevalência mundial das geohelmintíases a pelo menos um dos fatores relativos ao ambiente, ao hospedeiro e/ou às estratégias de controle. Clima, temperatura, umidade do solo, precipitação, MDA (Mass Drug Administration), acesso WASH (Water, Sanitation and Hygiene) e uso de calçados foram considerados os principais fatores responsáveis pela taxa de prevalência de geohelmintíases. Dentre esses, frequência e intensidade de precipitações e aspectos culturais (atividade laboral) são dependentes da área que está sendo avaliada. Contudo, fatores socioeconômicos, baixo nível educacional e uso de sapatos são fatores universais que independem do local onde estão sendo avaliados. **Conclusões:** Apesar das estratégias da OMS para reduzir a prevalência de geohelmintíases terem um efeito positivo a curto prazo, é necessário entender outros aspectos, como fatores socioeconômicos e culturais, para reduzir as taxas de prevalência.

Palavras-chave: Geohelmintíases, fatores de risco, prevalência, revisões sistemáticas

1. INTRODUÇÃO

As geohelmintíases estão entre as infecções mais comuns em humanos e entre as infecções crônicas de maior ocorrência em países em desenvolvimento que apresentam precárias condições sociosanitárias, afetando mais de 1,5 bilhão de pessoas (OJHA et al., 2014; GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS, 2015; WEATHERHEAD et al., 2017). Diante desta característica e do fato de receberem pouco investimento em pesquisa para o desenvolvimento de novos tratamentos, métodos profiláticos e diagnósticos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem classificado as geohelmintíases como doenças tropicais negligenciadas (WHO, 2010).

A prevalência das geohelmintíases, assim como outras parasitoses intestinais, é considerada como um indicador de desenvolvimento socioeconômico, pois está diretamente ligada ao saneamento básico, educação em saúde e grau de escolaridade (ÖSTAN et al., 2007). Além disso, a alta incidência em regiões tropicais e subtropicais demonstra que a ocorrência destas doenças também está relacionada a fatores ambientais (GREENLAND et al., 2015).

Neste contexto, a prevalência das geohelmintíases e seus respectivos fatores de risco continuam sendo avaliados ao longo dos anos. Assim, fatores associados ao hospedeiro (idade, sexo, imunologia, estado nutricional, comportamento, poder econômico, nível educacional), ao ambiente (clima, temperatura, condições do solo) e à adoção de estratégias de controle (tratamento em massa - MDA e water, sanitization and higiene - WASH) foram relacionados com variações na prevalência e na carga parasitária destas doenças em diversas regiões do mundo (JIA et al., 2012; CHAMMARTIN et al., 2014; CLARKE et al., 2016).

Diante disso, não há sistematização dos dados referentes aos fatores de risco que influenciem a manutenção da prevalência mundial. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar de que forma estes fatores influenciam as variações das taxas de prevalência global das geohelmintíases.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Estratégias de busca

As orientações do PRISMA foram seguidas e adaptadas para a condução desta overview. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados LILACS, PubMed, Web of Knowledge, Embase, The Cochrane Library e CLINICALTRIALS (literatura cinzenta). Em cada um destes bancos de dados foram utilizados os seguintes descritores: helminths, geohelminths, soil-transmitted helminths, epidemiology, prevalence, morbidity, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* e *systematic review*. As combinações dos descritores estão disponíveis em anexo.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, publicadas até dezembro de 2017 nas línguas espanhola, inglesa, portuguesa e francesa, que apresentassem dados e fatores relacionados à prevalência de geohelmintíases. Os critérios de exclusão para essa overview foram: cartas ao editor, publicações de congresso, opiniões de especialistas, revisões narrativas, relatos de caso, ensaios clínicos, revisões sistemáticas que não estavam disponíveis na íntegra e outras overviews.

2.3 Extração de dados

Uma triagem manual dos títulos e resumos foi realizada simultaneamente e, posteriormente, os textos completos foram analisados por dois avaliadores (AFRN e YLDCO) de forma independente; as divergências foram resolvidas por um terceiro avaliador mais experiente (SSD). Após a seleção das revisões que atendiam aos critérios de inclusão, foram extraídas características do estudo, tais como: local de realização do estudo, número de artigos presentes na revisão sistemática, fatores responsáveis pela prevalência das geohelmintíases, qualidade dos estudos, se foi conduzida meta-análise, espécies de geohelmintos avaliados, bases de dados utilizadas nas revisões sistemáticas e principais limitações descritas.

2.4 Avaliação da qualidade de Revisões Sistemáticas e análise estatística

A avaliação da qualidade dos artigos incluídos nesta *overview* de revisões sistemáticas foi realizada de forma independente por dois avaliadores (AFRN e YLDCO) utilizando a ferramenta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) (SHEA et al., 2007; MELCHIORS et al., 2012). No caso de discrepâncias, as mesmas foram resolvidas por consenso. O AMSTAR contém 11 itens para avaliar os aspectos metodológicos das revisões sistemáticas. A pontuação para cada item foi determinada como “Sim” = 1 ponto e “Não”/ “Não é possível responder”/ “Não aplicável” = 0. Portanto, a pontuação total pode variar de 0 a 11, com valores maiores refletindo melhor qualidade metodológica.

O grau de concordância entre os avaliadores foi medido por meio do coeficiente Kappa de Cohen (k) na análise de títulos, resumos e textos completos bem como da qualidade das revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*. O grau de concordância foi baseado nas seguintes especificações: $k < 0,10$, nenhum acordo; $k < 0,40$, concordância fraca; $0,40 < k < 0,75$, concordância boa; $k > 0,75$, concordância excelente (HOSMER & LAMESHOW; 1989). Os dados foram registrados com dupla digitação no programa Biostat® versão 5.3 (AYRES et al., 2007) e adotado um intervalo de confiança de 95%.

3. RESULTADOS

As buscas nas bases de dados resultaram em um total de 1.448 artigos (PUBMED: 264; WEB OF SCIENCE: 223; COCHRANE: 1; LILACS: 0; EMBASE: 960), dos quais 125 foram excluídos por indexação simultânea em dois ou mais bancos de dados. Na etapa de leitura de títulos e resumos foram triados 1.323 artigos, sendo que o teste Kappa demonstrou alta concordância entre a triagem realizada pelos dois avaliadores independentes ($k = 0,82$). Nesta etapa foram excluídos 1.257 estudos, restando 66 ($k = 0,80$) considerados elegíveis, dos quais 17 satisfizeram os critérios de inclusão, sendo utilizados nesta *overview* (Figura 1).

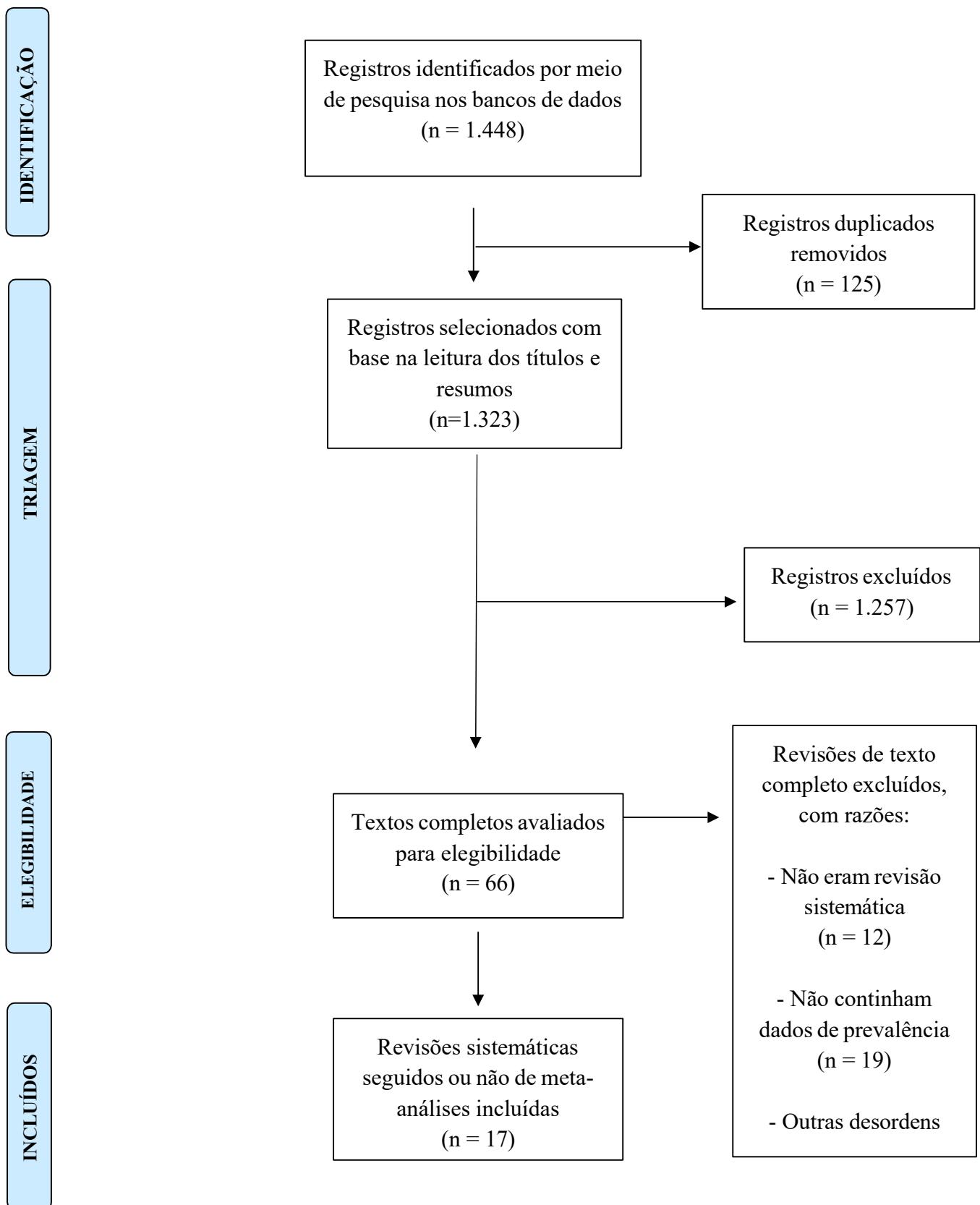


Figura 1. Fluxograma de avaliação para elegibilidade de revisões sistemáticas para esta *overview*.

Das 17 revisões sistemáticas selecionadas, 16 eram em língua inglesa e apenas uma foi publicada em espanhol (SOCIAS, 2014). Em relação às principais limitações declaradas, destacaram-se a área de coleta de dados insatisfatória (CLARKE et al. 2013; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2015; KUNWAR et al. 2016); artigos incluídos não mensuraram a intensidade da infecção (ZIEGELBAUER, 2012; SOCIAS, 2014); heterogeneidade do clima na área pesquisada (CHAMMARTIN et al., 2013) e baixa qualidade dos estudos utilizados (TOMCZYK et al, 2014). Quanto à qualidade dos estudos presentes nesta overview, nenhum atingiu a pontuação para alta qualidade. Após avaliação, 11 estudos foram classificados como qualidade moderada (JIA et al., 2012; ZIEGELBAUER et al. 2012; CHAMMARTIN ET AL., 2013; CLARKE et al., 2013; STRUNZ, 2014; TOMCZYK, 2014; YAP, 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2015; DUNN et al. 2016; KUNWAR et al. 2016) e seis obtiveram a classificação de baixa qualidade (STARR et al. 2011; YAJIMA et al, 2011; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; SOCIAS, 2014; SALAM et al. 2017; SEVILIMEDU, 2017; KEISER, 2018).

Com relação à abrangência geográfica das revisões sistemáticas incluídas nesta overview, nove incluíram dados de estudos mundiais (CLARKE et al., 2013; JIA et al., 2012; KEISER, 2018; SEVILIMEDU, 2017; STRUNZ, 2014; TOMCZYK, 2014; YAJIMA, 2011; YAP, 2014 e ZIEGELBAUER, 2012); outras três revisões foram mais restritas, pois incluíram estudos contemplando apenas partes de um continente: região subsaariana do continente africano (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2015), o sudeste asiático (DUNN et al. 2016) e a América do Sul (CHAMMARTIN ET AL., 2013). Por fim, cinco revisões sistemáticas avaliaram dados com abrangência nacional: Camboja - Ásia (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014), Nepal - Ásia (KUNWAR et al. 2016) Índia – Ásia (SALAM et al. 2017), Argentina – América do Sul (SOCIAS, 2014) e EUA – América do Norte (STARR et al. 2011).

De forma geral, todas as revisões incluídas nesta *overview* associaram variações na prevalência mundial das geohelmintíases a pelo menos um dos fatores relativos ao ambiente, ao hospedeiro e/ou às estratégias de controle. Fatores ambientais como clima, precipitação e temperatura, umidade e acidez do solo e desastres naturais foram encontrados em nove estudos (CHAMMARTIN et al., 2013; DUNN et al. 2016; JIA et al. 2012; ZIEGELBAUER et al. 2012; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2015; KUNWAR et al. 2016; SALAM et al, 2017; SOCIAS, 2014; YAJIMA et al, 2011). Fatores relativos ao hospedeiro como fatores

biológicos (sexo, idade e estado nutricional) ou comportamentais (hábitos de higiene, escolaridade, ocupação, poder econômico e densidade populacional) foram observados em 11 estudos (CHAMMARTIN et al., 2013; DUNN et al. 2016; JIA et al. 2012; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2015; KUNWAR et al. 2016; SALAM et al., 2017; SEVILIMEDU et al. 2017; STRUNZ et al. 2014; YAP et al. 2014; ZIEGELBAUER et al. 2012). Por fim, em dez revisões foram citadas as estratégias de controle (MDA e WASH) como ações relevantes para a redução da prevalência de geohelmintíases (CLARKE et al. 2016; JIA et al. 2012; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; KEISER et al. 20; SALAM et al. 2017; STARR et al. 2011; STRUNZ et al. 2014; TOMCZYK et al, 2014; YAJIMA et al, 2011; ZIEGELBAUER et al. 2012).

Tabela 1 Características dos estudos

Autor (ano)	Objetivos/Localidade	Parasitos estudados	Principais fatores responsáveis pela prevalência	Principais limitações do estudo
Chammartin et al. (2013)	Estimar o risco e o número de pessoas infectadas com <i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos na América do Sul.	<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Trichuris trichiura</i> e ancilostomídeos	Fatores ambientais, Fatores ligados ao hospedeiro	Clima heterogêneo na América do sul e pessoas infectadas antes do período da pesquisa.
Clarke et al. (2016)	Avaliar os efeitos da administração em massa de drogas ou administração direcionada na prevalência de geohelmintiases em crianças em idade escolar em todo o mundo.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos	Estratégias de controle	Não analisaram fatores como condições ambientais, acesso a WASH e situação socioeconômica. Exclusão de estudos com baixa cobertura de vermicidação.
Dunn et al. (2016)	Descrever padrões relacionados com a idade nas medidas epidemiológicas de geohelmintiases em todo o Sudeste Asiático.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos	Fatores ambientais, Fatores ligados ao hospedeiro	Incapacidade de comparar diretamente os estudos devido à diferenças nas técnicas de diagnóstico e nas unidades de medida. Não avaliou fatores responsáveis por mudança na prevalência.
Jia et al. (2012)	Avaliar as evidências disponíveis sobre os padrões globais de reinfecção por geohelmintiases após o tratamento medicamentoso e identificar, por meio de estimativas de risco combinadas, a frequência e os principais determinantes da reinfecção em todo o mundo.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos	Fatores ambientais, Fatores ligados ao hospedeiro, Estratégias de controle	Heterogeneidade socioeconômico) estatística (idade, sexo,
Karagiannis-Voules et al. (2014)	Estabelecer relações socioeconômicas sobre WASH e nutrição para avaliar a capacidade preditiva na modelagem de risco de infecção para geohelmintiases ajustado para preditores ambientais e socioeconômicos em Camboja.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos	Fatores ambientais, Fatores ligados ao hospedeiro	Não citado.
Karagiannis-Voules et al. (2015)	Criar modelos estatísticos espaciais capazes de prever áreas de risco de infecção em toda a África Subsaariana.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos	Fatores ambientais, Fatores ligados ao hospedeiro	Área estudada é muito grande e fatores não medidos como nível de intervenção e desempenho do sistema de saúde podem causar variação entre as diferentes áreas.

Tabela 1 (continuação)

Autor (ano)	Objetivos/Localidade	Parasitos estudados	Principais fatores responsáveis pela prevalência	Principais limitações do estudo
Keiser and Utzinger (2008)	Avaliar a eficácia da dose única de albendazol, mebendazol, levamisol e pamoato de pirantel contra infecções por geohelmintos.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos	Estratégias de controle	Não citado.
Kunwar, Acharya and Karki (2016)	Avaliar a prevalência de geohelmintos, <i>Entamoeba histolytica</i> e <i>Giardia lamblia</i> e geohelmintos no Nepal-Ásia.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos	Fatores ambientais, Fatores ligados ao hospedeiro	Alguns locais tiveram programas de desparasitação antes da pesquisa e os autores não tiveram acesso a quais foram esses locais. Poucos estudos foram realizados nas regiões mais pobres do país.
Salam and Azam (2017)	Avaliar a prevalência de infecções por geohelmintos e identificar áreas de alto risco em diferentes regiões da Índia.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e ancilostomídeos	Tipo de fator de risco	Alguns locais onde a maior parte da população vive abaixo da linha da pobreza não têm registros de prevalência de STHs. Apenas 15% dos estudos incluídos na revisão utilizaram o método KK, indicado pela OMS na detecção.
Sevilimedu et al.(2017)	Avaliar se o sexo ou a idade influenciam na prevalência da doença diarréica e da infecção por helmintos e se a geografia ou as condições de vida rurais versus urbanas influenciam essas doenças em todo o mundo.	<i>Helmintos intestinais</i>	Estratégias de controle	Idade dos indivíduos (adolescente e crianças); exclusão de artigos de língua não inglesa.
Socias et al. (2014)	Avaliar a situação das geohelmintiases na Argentina e identificar locais com prevalências superiores a 20%.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> , ancilostomídeos e <i>Strongyloides stercoralis</i>	Ambientais	Baixo número de indivíduos, ausência de dados sobre carga parasitária (fator responsável pela morbidade).

Tabela 1 (Continuação)

Autor (ano)	Objetivos/Localidade	Parasitos estudados	Principais fatores responsáveis pela prevalência	Principais limitações do estudo
Starr and Montegomery (2011)	Avaliar o estado da infecção por geohelmintos nos EUA.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> , anelostomídeos e <i>Strongyloides stercoralis</i>	Estratégias de controle	Uso adequado de termos MESH pode ter omitido resultados, prevalências calculadas por estimativa, foi realizado um único teste de fezes.
Strunz et al. (2014)	Descrever quantitativamente a relação entre o acesso a WASH e geohelmintíases em todo o mundo.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> , anelostomídeos e <i>Strongyloides stercoralis</i>	Hospedeiro, Estratégias de controle	Heterogeneidade nos dados obtidos.
Tomczyk et al. (2014)	Avaliar se o uso de calçados está associado a um menor risco de DTNs selecionadas em todo o mundo.	<i>Mycobacterium ulcerans</i> , <i>Tunga penetrans</i> , Geohelmintos <i>Leptospiro</i> sp.	Estratégias de controle	Poucos estudos especificam o tipo de calçado, heterogeneidade entre os intervalos de confiança dos estudos, maioria dos estudos eram observacionais e baixa qualidade dos estudos selecionados.
Yajima et al. (2011)	Investigar com que freqüência as infecções por geohelmintos são endêmicas quando a esquistossomose está presente e avaliar a correlação entre o nível de risco da esquistossomose e o das geohelmintíases em todo o mundo.	<i>Ascaris lumbricoides</i> ; <i>Trichuris trichiura</i> ; anelostomídeos e <i>Schistosoma mansoni</i>	Fatores ambientais, Estratégias de controle	Possíveis fontes de falsos negativos, quando se procuram duas doenças concomitantes corre-se o risco de apenas a mais prevalente ser notificada, alguns estudos podem não ter relatado desparasitação anterior.
Yap et al. (2014)	Examinar a influência da nutrição na infecção e re-infecção com STH em todo o mundo.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e anelostomídeos	Fatores ligados ao hospedeiro	Poucos estudos identificados, muitos com baixa qualidade.
Ziegelbauer et al. (2012)	Investigar o efeito do saneamento na infecção com helmintos transmitidos pelo solo em todo o mundo.	<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e anelostomídeos	Fatores ligados ao hospedeiro, Estratégias de controle	Não mensura intensidade de infecção (apenas prevalência), apenas um tipo de teste diagnóstico mesmo em estudos com mais de uma espécie de geohelminto e foco em dados individuais.

4. DISCUSSÃO

4.1 Fatores ambientais

Neste estudo, fatores ambientais responsáveis pela prevalência das geohelmintíases foram discutidos em nove revisões sistemáticas incluídas. Diversos estudos afirmam que as geohelmintíases são mais prevalentes em regiões tropicais e subtropicais e que estas condições climáticas favorecem a transmissão destas parasitoses (KNOPP et al., 2012; PULLAN e BROOKER, 2012; CHAMMARTIN et al., 2013; PULLAN et al., 2014). Pullan e Brooker (2012) estimaram a prevalência global das geohelmintíases utilizando base de dados e estatística, em que 96,4% dos registros ocorriam em áreas de clima tropical.

Nesse contexto, é importante citar que as regiões com clima tropical apresentam períodos chuvosos e com temperaturas ideais para acelerar o ciclo de vida dos geohelmintos (ROSENZWEIG, 1992; APPLETON et al., 1999; SCHIPPER et al., 2008; DUNN et al., 2010). Além disso, as mudanças climáticas e as estações do ano, típicas destes climas, estão diretamente ligadas às taxas de transmissão e incidência das geohelmintíases. Desde 2012, a OMS se baseia, dentre outros fatores, nas estações climáticas para decidir o melhor momento no qual a administração em massa de medicamentos terá melhor efetividade (AVHAD et al., 2012; WHO, 2012a).

Importante destacar que as condições climáticas são importantes para definir a composição, temperatura e umidade do solo, local onde ovos e larvas são depositados junto com material fecal. Os geohelmintos preferem solos quentes e úmidos, com matéria orgânica abundante, fatores possíveis em áreas com vegetação, pois há uma prevenção de evaporação e conservação da umidade no solo. Nestas condições favoráveis, ovos de *A. lumbricoides* e *T. trichiura* se tornam embrionados e larvas dos anelostomídeos conseguem se mover, verticalmente, no solo, aumentando a possibilidade de infecção (HOTEZ e PRITCHARD, 1995; BROOKER e MICHAEL, 2000; BULTMAN et al., 2013).

De modo geral, oscilações de temperatura e aumento de precipitação causam uma diminuição nas taxas de infecção (BOOTH, 2018). Estudo recente realizado na região central de Gana relatou que, quando comparadas as estações chuvosa e seca, a primeira apresenta taxa de prevalência de geohelmintíases 7,4% maior em relação a segunda (ADU-GYASI et al., 2018). Durante as estações chuvosas, os estágios pré-

parasitários sobrevivem mais, tornando a infecção mais favorável. (WEAVER et al., 2010). Nesta *overview* as informações obtidas corroboram com o encontrado na literatura, pois o clima tropical da África subsaariana e úmido do sudeste asiático favorecem o aumento da prevalência de geohelmintos (DUNN et al., 2016; SALAM e AZAM, 2017). Além disso, em duas revisões sistemáticas também foi observado que a isothermalidade (baixa variação de temperatura) é fator responsável pelo aumento da prevalência das geohelmintíases (CHAMMARTIN et al., 2013; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014). As condições físico-químicas do solo, principalmente a temperatura e umidade do solo são fatores fundamentais para a viabilidade das formas juvenis dos geohelmintos. Ademais, Pulan e cols. (2014) observaram que as infecções por *A. lumbricoides* e *T. trichiura* na África e Oriente Médio apresentaram prevalências menores que 4% e 1% nas áreas em que a temperatura do solo era maior que 35°C e igual a 40°C, respectivamente; ancolostomídeos apresentaram uma prevalência menor que 2% quando a temperatura do solo era maior que 40°C. Na Ásia, a prevalência de *T. trichiura* foi menor que 1% em solos com temperatura maior que 42°C e, por fim, na América Latina e Caribe não foram encontrados registros de prevalência de geohelmintos em solos com temperatura maior que 38°C. Quando menor que 10°C, ovos e larvas de ancolostomídeos morrem e, as prevalências nessas regiões ficam abaixo de 0,1% (PULLAN e BROOKER, 2012). Assim, a temperatura do solo parece funcionar como fator limitante para o desenvolvimento das formas juvenis. Principalmente para os ancolostomídeos que tem sua fase larval mais sensível às mudanças de temperatura, sendo esta mais suscetível à dissecção quando comparada aos ovos (CHANDLER, 1930; WEAVER et al., 2010).

Quanto à aridez dos solos, nos estudos de CHAMMARTIN e cols. (2013) e KARAGIANNIS-VOULES e cols. (2015) foi reportado que muita aridez ou umidade contribuem para diminuição da prevalência dos geohelmintos. Embora dados da revisão de KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014 indiquem a existência de uma relação positiva entre o aumento da precipitação e a prevalência de *A. lumbricoides*, a revisão de CHAMMARTIN et al., 2013, assim como outros estudos mostram que chuvas pesadas podem lavar os ovos do solo (BROWN, 1927; BEAVER, 1975; BEAVER, 1953; GUNAWARDENA et al., 2004), reduzindo assim a infecção nas áreas chuvosas. Por sua vez, quantidades moderadas de chuvas estão associadas a altas infecções por *A. lumbricoides* e *T. trichiura*, pois possibilita condições ideais para sobrevivência dos ovos (SCHULE et al., 2014).

A intensidade e frequência de precipitação apresentam tendências que variam em cada região. Por exemplo, há maior prevalência de geohelmintíases nas regiões asiáticas em épocas de monções (KUNWAR et al. 2016), enquanto a precipitação em estações mais quentes diminui o risco de infecção no Brasil (CHAMMARTIN et al., 2014). A acidez do solo também tem sido reportada como um fator delimitador da prevalência das geohelmintíases, havendo consenso entre a literatura e os estudos incluídos nesta *overview* que solos com pH entre 5,35 e 5,65 são favoráveis ao embrionamento dos ovos de *A. lumbricoides* e *T. trichiura* (O'DONNELL et al., 1984; GHIGLIETTI et al., 1995; CHAMMARTIN et al., 2013; CHAMMARTIN et al., 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2015; BOOTH, 2018).

Por fim, tem se observado que mudanças climáticas, sejam elas por desastres ambientais naturais ou por ação do homem, têm causado mudanças nos ecossistemas, acarretando aumento na transmissão de geohelmintíases (LILEI et al., 1997; KIM et al., 2012, LILLEY et al., 1997; KUNAWAR et al., 2016, OKULEWICZ, 2017).

4.2 Fatores de riscos relacionados ao hospedeiro

Com relação ao hospedeiro, os fatores biológicos (e.g.: idade, sexo, infecções prévias), culturais (e.g.: hábitos de higiene pessoal, tipo de ocupação, andar calçado, geofagia) e socioeconômicos (e.g.: escolaridade e poder econômico) têm sido reportados na literatura como fatores de risco associados às geohelmintíases (WIDJANA E SUTISNA, 2000; GANDHI et al., 2001; OLSEN et al., 2001; WÖRDEMANN et al., 2006; KNOPP et al., 2010; CEPON-ROBINS et al., 2014; ANDERSON et al., 2015; SHUMBEJ et al., 2015; KARSHIMA, 2018; SILVER et al., 2018; TCHAKOUNTÉ et al., 2018; PULLAN et al., 2019).

Nesta *overview*, cinco revisões sistemáticas abordaram a relação entre idade do hospedeiro com prevalência e/ou intensidade das infecções por geohelmintos (JIA, 2012; KARAGIANNIS-VOULES et al, 2014; KARAGIANNIS-VOULES et al, 2015; DUNN et al, 2016; SEVILIMEDU et al., 2017). Dados de distribuição etária da prevalência das infecções por geohelmintos estavam disponíveis em duas destas revisões sistemáticas que abrangeram a região sudeste da Ásia e o Camboja (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; DUNN et al., 2016;). Os dados reportados corroboram o padrão típico de distribuição etária no qual crianças (PRÉ-SAC e SAC) apresentam maiores prevalências de infecção por geohelmintos (em especial ascaríase e

tricuríase) enquanto os adultos mostram maiores prevalências de ancilostomíase (WIDJANA E SUTISNA, 2000; GANDHI et al., 2001; CEPON-ROBINS et al., 2014; ANDERSON et al., 2015; KARSHIMA, 2018; SILVER et al., 2018).

Fatores culturais relativos ao hospedeiro podem justificar este padrão de distribuição etária da prevalência e intensidade de infecções por geohelmintos. Neste sentido, o comportamento infantil relacionado a precários hábitos de higiene pessoal é compatível com o aumento do risco de infecção por geohelmintos que são transmitidos por via oro-fecal (ascaríase e tricuríase). Confirmando o papel dos hábitos de higiene como fator de risco para estas doenças, três revisões sistemáticas relacionaram maiores prevalências de geohelmintos com ausência ou precariedade destes hábitos (ZIEGELBAUER et al., 2012; KUNWAR et al., 2016, SALAM E AZAM, 2017). Além disso, o hábito de não lavar as mãos antes de comer e/ou depois de defecar também se associou a maiores prevalências de geohelmintíases, em especial a ascaríase (STRUNZ et al., 2014). A geofagia, outro hábito comum em crianças, também se associou a maiores riscos de reinfecções por geohelmintos (JIA et al., 2012), assim como à altas cargas parasitárias de *T. trichiura* (ZIEGELBAUER et al., 2012) e ancilostomídeos (STRUNZ et al., 2014).

Considerando que a transmissão da ancilostomíase ocorre pela penetração de larvas presentes em solos contaminados através da pele, fatores culturais que proporcionam maiores riscos de exposição a solos contaminados (e.g.: ocupações como agricultor, jardineiro, pedreiro) podem justificar as maiores taxas de ancilostomíase na faixa etária adulta. Corroborando esta explicação, o ambiente rural (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014 e KARAGIANNIS-VOULES et al., 2015) e o hábito de não usar calçados (STRUNZ et al., 2014; TOMCZYK et al., 2014) foram reportados como fatores de risco associados a maiores prevalências e/ou intensidades de infecção por ancilostomídeos.

Apesar do consenso sobre a faixa etária adulta estar associada às maiores prevalências de ancilostomíase, DUNN e cols. (2016) relatou que a prevalência da infecção aumenta na população entre 20-29 anos, permanecendo alta após esta faixa etária. Por sua vez, KARAGIANNI-VOULES (2014) descreveu um pico de prevalência na população entre 15-29 anos e outro em idosos acima de 70 anos. Diferentes formas de agrupamentos das faixas etárias estudadas podem explicar estes achados divergentes.

Do ponto de vista biológico, a existência de um pico de prevalência da ancilostomíase entre os idosos é consistente com os efeitos da idade sobre o sistema

imunológico. Recente artigo de revisão sobre a os efeitos da idade na resposta imunológica demonstrou que a senescência imunológica humana ocorre por volta de 70 anos (SIMON, 2015). Corroborando essa hipótese como fator de risco para geohelmintíases, DUNN (2016) também relatou uma maior carga parasitária por *A. lumbricoides* e *T. trichiura* após os 50 anos de idade. Contudo, apesar da importância biológica da imunidade protetora para o hospedeiro, este fator não foi citado nas revisões incluídas nesta overview como um fator de risco para a prevalência e/ou intensidade de geohelmintos.

O gênero do hospedeiro também foi considerado um fator de risco que influencia a manutenção da prevalência mundial das geohelmintíases (JIA et al., 2012; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; SEVILIMEDU et al., 2017). Maiores prevalências de tricuríase e ascaríase foram associadas ao sexo feminino e de ancilostomíase ao sexo masculino (JIA et al., 2012; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014). Os dados de SEVILIMEDU e cols. (2017) corroboram as associações descritas para tricuríase e ancilostomíase; contudo, neste estudo, essas associações foram dependentes da localização geográfica. Assim, na África maiores prevalências de *T. trichiura* foram associadas ao sexo feminino enquanto na Ásia maiores prevalências de ancilostomídeos foram associadas ao sexo masculino. Além disso, estas diferenças significativas entre os sexos somente foram observadas em indivíduos maiores de cinco anos de idade. Dados da literatura permitem inferir que questões culturais, principalmente aquelas relacionadas a diferenças culturais nos papéis sociais e ocupações assumidos por homens e mulheres nas diversas sociedades podem explicar estas diferenças.

Neste estudo, o poder econômico e a escolaridade, principalmente da figura materna, também foram descritos como fatores de risco associado às geohelmintíases (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; KUNWAR et al., 2016; SALAM e AZAM, 2017). Estes fatores estão intimamente relacionados a aspectos culturais como precariedade de hábitos de higiene pessoal, ausência de uso de sapatos, entre outros. Além disso, a baixa escolaridade também limita o acesso às informações e o desenvolvimento de habilidades aprimoradas de pensamento crítico que auxiliam nas tomadas de decisões em geral e naquelas relacionadas à saúde (CUTLER e LLERAS-MUNNEY, 2006). Novamente, aspectos culturais reforçam a associação mais significativa da baixa escolaridade da figura materna com maiores taxas de infecção, pois em muitas sociedades atividades relacionadas à manutenção da família

(higienização dos lares, preparo de alimentos e cuidados com a higienização pessoal de adultos e idosos) são consideradas atividades femininas (KNUDSEN et al., 2008).

O baixo poder aquisitivo também se relacionou às maiores taxas de geohelmintíases (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; KUNWAR et al., 2016; SALAM e AZAM, 2017). Populações com baixo poder aquisitivo vivem nas periferias onde o saneamento básico é ausente ou precário, em moradias igualmente precárias e com escassez de recursos, favorecendo assim a transmissão das geohelmintíases. Assim, casas com chão sem revestimento foram associadas maiores taxas de geohelmintíases na Colômbia, bem como as de ascaríase e tricuríase na Venezuela e Índia. Além disso, a falta de acesso ou usar banheiros/latrinas fora de casa também foram associados a maiores riscos de infecções por geohelmintíases e, em especial, por ancilostomídeos (ZIEGELBAUER et al., 2012; STRUNZ et al., 2014).

4.3 Estratégias de controle

De acordo com as recomendações da OMS (WHO, 2012b), uma das principais estratégias de controle das geohelmintíases é a administração contínua de antihelmínticos aos grupos de risco, que incluem crianças e mulheres em idade fértil. YAJIMA e cols. (2011) correlacionaram a distribuição de geohelmintos e esquistossomose, onde 90% das áreas endêmicas investigadas para esquistossomose também eram endêmicas para geohelmintos. Desta forma, além do tratamento recomendado para esquistossomose, também era recomendado o tratamento anual para geohelmintos. Outros trabalhos também apontaram a administração de medicamentos em dose única sem associação com outros fármacos como estratégia inadequada para a eliminação das geohelmintíases em crianças e na população em geral (MRUS et al., 2018; PALMEIRIM et al., 2018; MOSER et al., 2019). A administração de medicamentos em massa para toda a comunidade ocasiona uma redução mais significativa de geohelmintos em crianças do que o tratamento baseado somente em escolares. Este fato pode ser justificado pelo alto índice de reinfeção das crianças devido aos adultos que permanecem infectados, mantendo o ciclo infeccioso ativo na comunidade (CLARKE et al., 2016 e FARREL et al., 2018). Da mesma forma, os medicamentos utilizados nas campanhas de desparasitação apresentam falhas: albendazol e mebendazol administrados em dose única apresentam baixas taxas de cura para *T. trichiura* (28% e 36%, respectivamente) e ancilostomídeos (15% com

mebendazol), apesar das taxas de cura satisfatórias para *A. lumbricoides* (88% e 95%, respectivamente) e da efetividade considerável de albendazol contra anquilostomídeos (72%) (KEISER et al., 2008). Dados mais recentes apresentam taxas semelhantes de cura de 95,7% para *A. lumbricoides* e 85,6% para anquilostomídeos após administração de albendazol e apenas 30,7% para *T. trichiura* (MOSER et al., 2017). Logo, o esquema posológico e os medicamentos clássicos utilizados nas campanhas de desparasitação são um dos mantenedores da prevalência das geohelmintíases, apesar da comprovada redução da carga parasitária e morbidade associada a estas infecções (MOSER et al., 2017; PALMEIRIM et al., 2018).

A segunda estratégia de controle das geohelmintíases preconizada pela OMS, designada por água, saneamento básico e higiene (WASH), deveria ser implantada em conjunto com a desparasitação (WHO, 2012). Segundo dos seis autores, o acesso à água, saneamento básico e hábitos de higiene são primordiais para o controle das infecções por geohelmintos, fatos que são amplamente reconhecidos e defendidos na literatura (STARR et al., 2011; ZIEGELBAUER et al., 2012; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; STRUNZ et al., 2014; TOMCZYK et al., 2014; SALAM e AZAM, 2017). Em relação a este fator, os achados apresentam mínimas discrepâncias, as quais ocorrem apenas no que diz respeito ao maior ou menor risco de infecção pelos diferentes geohelmintos quando os métodos de fornecimento e uso adequado de água, saneamento básico e hábitos de higiene não são efetivos.

Durante o estudo foi observado que o uso de água não tratada (por filtração ou fervura), coleta de água em torneira externa à casa, uso de poços privativos para agricultura e abastecimento inadequado de água nas escolas aumenta o risco de infecção por geohelmintos (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; STRUNZ et al., 2014). Adicionalmente, o uso de água não encanada aumenta o risco de infecção por *A. lumbricoides* (VAZ NERY et al., 2019a) e *T. Trichiura*, mas não por anquilostomídeos (STRUNZ et al., 2014; GRIMES et al., 2016). ECHAZÚ e cols. (2015) associaram positivamente o suprimento inadequado de água com o aumento de infecção por *A. lumbricoides* e *T. Trichiura*, mas não anquilostomídeos, fato que é justificado pelo diferente modo de infecção das espécies. Este fato também foi reportado por ZIEGELBAUER e cols. (2012) que apresentaram redução de apenas 4% na transmissão de anquilostomídeos após o fornecimento adequado de água. Portanto, se as fontes de abastecimento de água são propensas a contaminação, então é provável que estas atuem como reservatórios dos parasitos transmitidos por via oral.

Quanto ao saneamento básico e acesso/uso de banheiros, foi observado que a falta de acesso ao saneamento básico aumenta a chance de infecção por todos os geohelmintos (ZIEGELBAUER et al., 2012; SALAM e AZAM., 2017) e, em especial, por *A. lumbricoides* (ZIEGELBAUER et al., 2012; GRIMES et al., 2016). Adicionalmente, a restrição do saneamento básico apenas ao ambiente escolar mantém o ciclo infeccioso ativo no restante da comunidade (CLARKE et al., 2018). A falta de banheiros também apresentou associação positiva com o risco de infecção por geohelmintos (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014; SALAM et al., 2017;) e, devido a forma de infecção, principalmente por ancilostomídeos (KARAGIANNIS-VOULES et al., 2014), facilitando a transmissão deste parasito (FREEMAN et al., 2015; SEGUEL et al, 2018). Entretanto, apenas um estudo fez distinção entre acesso e uso de banheiros (ZIEGELBAUER et al., 2012), pois ter banheiros disponíveis não significa necessariamente que as pessoas o utilizarão. Além disso, o uso de latrinas, especialmente fora de casa (STRUNZ et al., 2014), pode exacerbar a transmissão de geohelmintos se forem inadequadamente mantidas, pois concentram os ovos em um lugar que permite seu desenvolvimento para estágios infecciosos. Isto pode ser estar associada às latrinas de escolas que são utilizadas por muitos estudantes e frequentemente mal conservadas (FREEMAN et al., 2015; GRIMES & TEMPLETON, 2016).

Outro aspecto importante na manutenção do ciclo infeccioso pode estar ligado a falta de hábitos de higiene. As condições precárias de higiene são facilitadoras da transmissão (STARR et al., 2011), sendo que a não lavagem das mãos após defecar e antes das refeições aumenta o risco de infecção por qualquer geohelminto (FREEMAN et al., 2015; VAZ NERY et al., 2019a,b), principalmente por *A. lumbricoides*. Ademais, este risco aumenta se não for utilizado sabão na higienização (STRUNZ et al., 2014). Também, a falta de sapatos contribui significativamente para a infecção por geohelmintos (SALAM e AZAM, 2017), principalmente ancilostomídeos e *Strongyloides stercoralis* (STRUNZ et al., 2014; TOMCZYK et al., 2014) devido à forma de infecção. Foi registrada redução de até 70% nas infecções por geohelmintos com a adoção do WASH associado ao uso de sapatos (VAZ NERY et al., 2019b). Ao avaliar a maior susceptibilidade das crianças à essas doenças e ao desenvolvimento de morbidade mais severa, ficou claro que a introdução destes hábitos na infância é essencial na prevenção destas doenças (DARYANI et al., 2017). O principal meio para isto é a educação em saúde, que mostrou ser mais efetiva para manutenção dos hábitos

de higiene, com consequente redução do risco de infecção, em crianças do que em adultos (ZIEGELBAUER et al., 2012; CLARKE et al., 2018).

5. CONCLUSÃO

Os fatores de risco para a manutenção da prevalência das geohelmintíases tem sido discutidos faz muito tempo, contudo nesta *overview* poucas revisões sistemáticas de qualidade, segundo os critérios AMSTAR, avaliaram o tema. Além disso, a maioria abordou o papel de um único fator de risco, dificultando análises de relação entre os mesmos. Também não houve padronização na maneira de se obter as taxas de prevalência das infecções, impossibilitando a realização de metanálises nesta *overview*.

Apesar das limitações, foi possível identificar que, dentre os fatores ambientais a temperatura ambiente e a precipitação são fatores importantes para a manutenção das prevalências nas diversas regiões geográficas, pois influenciam as condições de temperatura e aridez dos solos nos quais se desenvolvem as formas juvenis dos geohelmintos. Assim, mesmo nas regiões de clima tropical ou subtropical ideais para o desenvolvimento dos juvenis, diferentes combinações de temperatura e precipitação nas estações climáticas podem aumentar ou reduzir as taxas de prevalências dessas infecções dependendo da região geográfica. Contudo, o pH dos solos é um fator limitante, sendo que o desenvolvimento dos juvenis ocorre somente entre 5,0 e 5,6.

A idade foi o fator de risco que contribui para a manutenção das prevalências mundiais, pois em todas as regiões geográficas as maiores prevalências das geohelmintíases transmitidas por via oro-fecal ocorrem em crianças e idosos, assim como as maiores prevalências de geohelmintíases transmitidas por penetração ativa das larvas ocorrem em adultos. A estratégia de controle via medicação preventiva em massa tem sido efetiva para reduzir a prevalência e intensidade de infecções das geohelmintíases nas regiões endêmicas de todas as regiões geográficas, principalmente se for implantada em toda a comunidade.

As medidas profiláticas universais devem preconizar hábitos adequados de higiene pessoal e implantação de saneamento básico (WASH) e, também, usar proteção para a pele (calçados), reduzindo a prevalência das geohelmintíases, independente das regiões geográficas. Contudo, o fator sexo influencia a prevalência de forma diferente em cada região dependendo do papel social que homens e mulheres representam na sociedade em questão.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação a publicação deste artigo.

Acknowledgments

Não é aplicável

REFERÊNCIAS

- Adu-Gyasi, D., Asante, K. P., Frempong, M. T., Gyasi, D. K., Iddrisu, L. F., Ankrah, L., Dosoo, D.; Adeniji, E.; Agyei, O.; Gyaase, S.; Amenga-Etego, S.; Gyan, B.; Owusu-Agyei, S. (2018) Epidemiology of soil transmitted helminth infections in the middle-belt of Ghana, Africa. *Parasite Epidemiol Control*, 3(3): e00071.
- Anderson, R. M., Turner, H. C., Truscott, J. E., Hollingsworth, T. D., & Brooker, S. J. (2015) Should the Goal for the Treatment of Soil Transmitted Helminth (STH) Infections Be Changed from Morbidity Control in Children to Community-Wide Transmission Elimination? *PLOS Negl Trop Dis*, 9(8), e0003897. doi:10.1371/journal.pntd.0003897
- Appleton, C. C.; Maurihungirire, M.; Gouws, E. (1999) The distribution of helminth infections along the coastal plain of KwaZulu-Natal province, South Africa. *Ann Trop Med Parasitol*, 93(8): 859-68.
- Avhad, S. B.; Wahule, V. K.; Hiware, C. J. (2012) Effect of climate factors on the prevalence of intestinal helminths from Aurangabad district (MS), India. *Int J Basic Appl Res*, 2(2): 49-55.
- Ayres, M., Ayres Jr., M., Ayres, D.L., Santos, A.S. (2007). *BioEstat. Versão 5.3*, Sociedade Civil Mamirauá, MCT – CNPq, Belém, Pará, Brasil.
- Beaver, P. C. (1975) Biology of soil transmitted helminths: the massive infection. *Health Lab Sci*, 12(2): 116-25.
- Beaver, P. C. (1953) Persistence of hookworm larvae in soil. *Am J Trop Med Hyg*, 2(1): 102-8.
- Booth, M. (2018) Climate Change and the Neglected Tropical Diseases. *Adv Parasitol*, 100: 39-126. doi: 10.1016/bs.apar.2018.02.001.

Brooker, S.; Michael, E. (2000) The Potential of Geographical Information Systems and Remote Sensing in the Epidemiology and Control of Human Helminth Infections. *Adv Parasitol*, 47: 245-88.

Brown, H. W. (1927) Studies on the rate of development and viability of the eggs of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* under field conditions. *J Parasitol*, 14:1-15.

Bultman, M. W.; Fisher, F. S.; Pappagianis, D. (2013) The ecology of soil-borne human pathogens. In: *Essentials of Medical Geology: Revised Edition* (pp. 477-504). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4375-5_20.

Cepon-Robins, T. J.; Liebert, M. A.; Gildner, T. E.; Urlacher, S. S.; Colehour, A. M.; Snodgrass, J. J.; Madimenos, F. C.; Sugiyama, L. S. (2014) Soil-Transmitted Helminth Prevalence and Infection Intensity Among Geographically and Economically Distinct Shuar Communities in the Ecuadorian Amazon. *J Parasitol*, 100(5): 598–607. doi:10.1645/13-383.1

Chammartin, F.; Guimarães, L. H.; Scholte, R. G.; Bavia, M. E.; Utzinger, J.; Vounatsou, P. (2014) Spatio-temporal distribution of soil-transmitted helminth infections in Brazil. *Parasit Vectors*, 7: 440. doi: 10.1186/1756-3305-7-440.

Chammartin, F.; Scholte, R. G.; Guimarães, L. H.; Tanner, M.; Utzinger, J.; Vounatsou, P. (2013) Soil-transmitted helminth infection in South America: a systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 13(6): 507-18.

Chandler, A. C. (1930) Hookworm Disease Its Distribution, Biology, Epidemiology, Pathology, Diagnosis, Treatment and Control. *Am J Public Health Nations Health*. 20(2): 226–7.

Clarke, N. E.; Clements, A. C. A.; Doi, S. A.; Wang, D.; Campbell, S. J.; Gray, D.; Nery, S. V. (2016) Differential effect of mass deworming and targeted deworming for soil-transmitted helminth control in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 389(10066): 287-97. doi:10.1016/s0140-6736(16)32123-7.

Clarke, N. E.; Clements, A. C. A.; Amaral, S.; Richardson, A.; McCarthy, J. S.; McGown, J.; Bryan, S.; Gray, D. J.; Nery, S. V. (2018) (S)WASH-D for Worms: A pilot study investigating the differential impact of school-versus community-based integrated control programs for soil-transmitted helminths. *PLoS Negl Trop Dis*, 12(5): e0006389, doi: 10.1371/journal.pntd.0006389.

Cutler, D. M.; Lleras-Muney, A. (2006) Education and health: evaluating theories and evidence. NBER Working Paper No. 12352.

Daryani, A.; Hosseini-Teshnizi, S.; Hosseini, S. A.; Ahmadpour, E.; Sarvi, S.; Amouei, A.; Mizani, A.; Gholami, S.; Sharif, M. (2017) Intestinal parasitic infections in Iranian preschool and school children: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*, 169: 69-83. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.01.019.

Dunn, R. R.; Davies, T. J.; Harris, N. C.; Gavin, M. C. (2010) Global drivers of human pathogen richness and prevalence. *Proc Biol Sci*, 277(1694): 2587-95. doi:10.1098/rspb.2010.0340.

Dunn, J. C.; Turner, H. C.; Tun, A.; Anderson, R. M. (2016) Epidemiological surveys of, and research on, soil-transmitted helminths in Southeast Asia: a systematic review. *Parasit Vectors*, 9: 31. doi:10.1186/s13071-016-1310-2.

Echazú, A.; Bonanno, D.; Juarez, M.; Cajal, S. P.; Heredia, V.; Caropresi, S.; Cimino, R. O.; Caro, N.; Vargas, P. A.; Paredes, G.; Krolewiecki, A. J. (2015) Effect of poor access to water and sanitation as risk factors for soil-transmitted helminth infection: selectiveness by the infective route. *PLoS Negl Trop Dis*, 9(9): e0004111. doi: 10.1371/journal.pntd.0004111.

Farrell, S. H.; Coffeng, L. E.; Truscott, J. E.; Werkman, M.; Toor, J.; de Vlas, S. J.; Anderson, R. M. (2018) Investigating the effectiveness of current and modified world health organization guidelines for the control of soil-transmitted helminth infections. *Clin Infect Dis*, 66: S253–S259. doi: 10.1093/cid/ciy002.

Freeman, M. C.; Chard, A. N.; Nikolay, B.; Garn, J. V.; Okoyo, C.; Kihara, J.; Njenga, S. M.; Pullan, R. L.; Brooker, S. J.; Mwandawiro, C. S. (2015) Associations between school- and household-level water, sanitation and hygiene conditions and soil-transmitted helminth infection among Kenyan school children. *Parasit Vectors*, 8: 412. doi: 10.1186/s13071-015-1024-x.

Gandhi, N. S.; Jizhang, C.; Khoshnood, K.; Fuying, X.; Shanwen, L.; Yaoruo, L.; Biz, Z.; Haechou, X.; Chonglin, T.; Yan, W.; Wensen, W.; Dungxing, H.; Chong, C.; Shuhua, X.; Hawdon, J. M.; Hotez, P. J. (2001) Epidemiology of *Necator americanus* hookworm infections in Xiulongkan Village, Hainan Province, China: high prevalence and intensity among middle-aged and elderly residents. *J Parasitol*, 87(4): 739-43. doi:10.1645/0022-3395(2001)087[0739:eonahi]2.0.co;2.

Ghiglietti, R.; Rossi, P.; Ramsan, M.; Colombi, A. (1995) Viability of *Ascaris suum*, *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris muris* eggs to alkaline pH and different temperatures. *Parassitologia*, 37(2-3): 229-32.

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 386(9995): 743–800. doi:10.1016/s0140-6736(15)60692-4.

Greenland, K.; Dixon, R.; Khan, S. A.; Gunawardena, K.; Kihara, J. H.; Smith, J. L.; Drake, L.; Makkar, P.; Raman, S.; Singh, S.; Kumar, S. (2015) The epidemiology of soiltransmitted helminths in Bihar State, India. *PLoS Negl Trop Dis*, 9(5): e0003790. doi: 10.1371/journal.pntd.0003790.

Grimes, J. E. T.; Templeton, M. R. (2016) School water, sanitation, and hygiene to reduce the transmission of schistosomes and soil-transmitted helminths. *Trends Parasitol*, 32(9): 661-4. doi: 10.1016/j.pt.2016.06.004.

Gunawardena, G. S.; Karunaweera, N. D.; Ismail, M. M. (2004) Wet-days: are they better indicators of *Ascaris* infection levels? *J Helminthol*, 78(4): 305-10.

Hotez, P. J.; Pritchard, D. I. (1995) Hookworm infection. *SciAm*, 272(6): 68-74.

Hosmer, D. W.; Lameshow, S. (1989) *Applied logistic regression*. New York: Wiley.

Jia, T. W.; Melville, S.; Utzinger, J.; King, C. H.; Zhou, X. N. (2012) Soil-transmitted helminth reinfection after drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*; 6: e1621. doi: 10.1371/journal.pntd.0001621.

Karagiannis-Voules, D. A.; Odermatt, P.; Biedermann, P.; Khieu, V.; Schär, F.; Muth, S.; Utzinger, J.; Vounatsou, P. (2014) Geostatistical modelling of soil-transmitted helminth infection in Cambodia: Do socioeconomic factors improve predictions? *Acta Trop*, 141: 204-12. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.09.001.

Karagiannis-Voules, D. A.; Biedermann, P.; Ekpo, U. F.; Garba, A.; Langer, E.; Mathieu, E.; Midzi, N.; Mwinzi, P.; Polderman, A. M.; Raso, G.; Sacko, M.; Talla, I.; Tchuenté, L. A.; Touré, S.; Winkler, M. S.; Utzinger, J.; Vounatsou, P. (2015) Spatial and temporal distribution of soil-transmitted helminth infection in sub-Saharan Africa : a systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 15: 74-84. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71004-7.

Karshima, S. N. (2018) Prevalence and distribution of soil-transmitted helminth infections in Nigerian children: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Powerty*, 7(1): 69. doi:10.1186/s40249-018-0451-2.

Keiser, J.; Utzinger, J. (2008) Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections. *JAMA*, 299(16): 1937-48. doi:10.1001/jama.299.16.1937.

Kim, M. K.; Pyo, K. H.; Hwang, Y. S.; Park, K. H.; Hwang, I. G.; Chai, J. Y.; Shin, E. H. (2012) Effect of temperature on embryonation of *Ascaris suum* eggs in an environmental chamber. *Korean J Parasitol*, 50(3): 239-42. doi: 10.3347/kjp.2012.50.3.239.

Knopp, S.; Mohammed, K. A.; Stothard, J. R.; Khamis, I. S.; Rollinson, D.; Marti, H.; Utzinger, J. (2010) Patterns and risk factors of helminthiasis and anemia in a rural and a peri-urban community in Zanzibar, in the context of helminth control programs. *PLoS Negl Trop Dis*, 4(5): e681. doi: 10.1371/journal.pntd.0000681.

Knopp, S.; Steinmann, P.; Keiser, J.; Utzinger, J. (2012) Nematode infections: soil-transmitted helminths and *Trichinella*. *Infect Dis Clinics of North Am*, 26(2), 341-58. doi: 10.1016/j.idc.2012.02.006.

Knudsen, L. G.; Phuc, P. D.; Hiep, N. T.; Samuelsen, H.; Jensen, P. K.; Dalsgaard, A.; Raschid-Sally, L.; Konradsen, F. (2008) The fear of awful smell: Risk perceptions among farmers in Vietnam using wastewater and human excreta in agriculture. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 39(2): 341-52.

Kunwar, R.; Acharya, L.; Karki, S. (2016) Trends in prevalence of soil-transmitted helminth and major intestinal protozoan infections among school-aged children in Nepal. *Trop Med Int Health*, 21(6): 703-19. doi:10.1111/tmi.12700.

Lilley, B.; Lammie, P.; Dickerson, J.; Eberhard, M. (1997) An increase in hookworm infection temporally associated with ecologic change. *Emerg Infect Dis*, 3(3): 391-3.

Melchior, A. C.; Correr, C. J.; Venson, R.; Pontarolo, R. (2012) An analysis of quality of systematic reviews on pharmacist health interventions. *Int J Clin Pharm*, 34: 32-42. doi: 10.1007/s11096-011-9592-0.

Moser, W.; Labhardt, N. D.; Cheleboi, M.; Muhairwe, J.; Keiser, J. (2017) Unexpected low soil-trans-mitted helminth prevalence in the Butha-Buthe district in Lesotho, results from a cross-sectional survey. *Parasit Vectors*, 10(1): 72. doi: 10.1186/s13071-017-1995-x.

Moser, W.; Schindler, C.; Keiser, J. (2019) Drug combinations against soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol*, 103: 91-115. doi: 10.1016/bs.apar.2018.08.002.

Mrus, J.; Baeten, B.; Engelen, M.; Silber, S. A. (2018) Efficacy of single-dose 500 mg mebendazole in soil-transmitted helminth infections: a review. *J Helminthol*, 92(3): 269-78. doi: 10.1017/S0022149X17000426.

O'Donnell, C.J.; Meyer, K. B.; Jones, J. V.; Benton, T.; Kaneshiro, E. S.; Nichols, J. S.; Schaefer, F. W. 3rd , (1984) Survival of parasite eggs upon storage in sludge. *Appl Environ Microbiol*, 48(3): 618-25.

Ojha, S. C.; Jaide, C.; Jinawath, N.; Rotjanapan, P.; Baral P. (2014) Geohelminths: public health significance. *J Infect Dev Ctries*, 8(1): 5-16. doi: 10.3855/jidc.3183.

Okulewicz, A. (2017) The impact of global climate change on the spread of parasitic nematodes. *Ann Parasitol*, 63(1): 15–20. doi: 10.17420/ap6301.79.

Olsen, S.; Samuelsen, H.; Onyango-ouma, W. (2001) A study of risk factors for intestinal helminth infections using epidemiological and anthropological approaches. *J Biosoc Sci*, 33(4): 569-84. doi:10.1017/s0021932001005697.

Ostan, I.; Kilimcio, A. A.; Girginkardes, N.; Ozyurt, B. C.; Limoncu, M. E.; Ok, U. Z. (2007) Health inequities: lower socio-economic conditions and higher incidences of intestinal parasites. *BMC Public Health*, 7: 342. doi: 10.1186/1471-2458-7-342.

Palmeirim, M.S.; Hurlmann, E.; Knopp S.; Speich, B.; Belizario, V. Jr.; Joseph, S. A.; Vaillant, M.; Olliaro, P.; Keiser, J. (2018a) Efficacy and safety of co-administered ivermectin plus albendazole for treating soil-transmitted helminths: A systematic review, meta-analysis and individual patient data analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(4): e0006458. doi:10.1371/journal.pntd.0006458.

Palmeirim, M. S.; Ame, S. M.; Ali, S. M.; Hattendorf, J.; Keiser, J. (2018b) Efficacy and safety of a single dose *versus* a multiple dose regimen of mebendazole against hookworm infections in children: A randomised, double-blind trial. *EClinicalMedicine*, 1: 7-13. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.06.004.

Pullan, R. L.; Brooker, S. J. (2012) The global limits and population at risk of soiltransmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors*, 5: 81. doi: 10.1186/1756-3305-5-81.

Pullan, R. L.; Smith, J. L.; Jasrasaria, R.; Brooker, S. J. (2014) Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors*, 7: 37. doi: 10.1186/1756-3305-7-37.

Pullan, R. L.; Halliday, K. E.; Oswald, W. E.; Mcharo, C.; Beaumont, E.; Kepha, S.; Witek-McManus. S.; Gichuki, P. M.; Allen, E.; Drake, T.; Pitt, C.; Matendechero, S. H.; Gwayi-Chore, M. C.; Anderson, R. M.; Njenga, S. M.; Brooker, S. J.; Mwandawiro, C. S. (2019) Effects, equity, and cost of school-based and community-wide treatment strategies for soil-transmitted helminths in Kenya: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 393(10185): 2039-50. doi:10.1016/s0140-6736(18)32591-1.

Rosenzweig, M. L. (1992) Species diversity gradients: we know more and less than we thought. *J Mammal*, 73(4): 715-30.

Salam, N.; Azam, S. (2017) Prevalence and distribution of soil-transmitted helminth infections in India. *BMC Public Health*, 17(1): 201. doi: 10.1186/s12889-017-4113-2.

Schüle, S. A.; Clowes, P.; Kroidl, I.; Kowuor, D. O.; Nsojo, A.; Mangu, C.; Riess, H.; Geldmacher, C.; Laubender, R. P.; Mhina, S.; Maboko, L.; Löscher, T.; Hoelscher, M.; Saathoff, E. (2014) *Ascaris lumbricoides* infection and its relation to environmental factors in the Mbeya region of Tanzania, a cross-sectional, population-based study. *PLoS One*, 9(3): e92032. doi: 10.1371/journal.pone.0092032.

Schipper J, Chanson JS, Chiozza F, et al. (2008) The status of the world's land and marine mammals: diversity, threat, and knowledge. *Science*, 322(5899): 225-30. doi: 10.1126/science.1165115.

Seguel, M.; Muñoz, F.; Perez-Venegas, D., Müller, A.; Paves, H.; Howerth, E.; Gottdenker, N. (2018) The life history strategy of a fur seal hookworm in relation to

pathogenicity and host health status. *Int J Parasitol Parasites Wildl*, 7(3): 251-60. doi: 10.1016/j.ijppaw.2018.07.003.

Sevilimedu, V.; Pressley, K. D.; Snook, K. R.; Hogges, J. V.; Politis, M. D.; Sexton, J. K.; Duke, C. H.; Smith, B. A.; Swander, L. C.; Baker, K. K.; Gambhir, M.; Fung, I. C. (2017). Gender-based differences in water, sanitation and hygiene-related diarrheal disease and helminthic infections: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, doi:10.1093/trstmh/trw080

Shea, B. J.; Grimshaw, J. M.; Wells, G. A.; Boers, M.; Andersson, N.; Hamel, C.; Porter, A. C.; Tugwell, P.; Moher, D.; Bouter, L. M. (2007) Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 7: 10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10.

Shumbej, T.; Belay, T.; Mekonnen, Z.; Tefera, T.; Zemene, E. (2015) Soil-transmitted helminths and associated factors among pre-school children in Butajira Town, South-Central Ethiopia: A community-based cross-sectional study. *PLoS One*, 10(8): e0136342. doi: 10.1371/journal.pone.0136342.

Silver, Z. A.; Kaliappan, S. P.; Samuel, P.; Venugopal, S.; Kang, G.; Sarkar, R.; Ajjampur, S. S. R. (2018) Geographical distribution of soil transmitted helminths and the effects of community type in South Asia and South East Asia – A systematic review. *PLOS Negl Trop Dis*, 12(1): e0006153.doi:10.1371/journal.pntd.0006153.

Simon, A. K.; Hollander, G. A.; McMichael, A. (2015) Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*, 282(1821): 20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.

Socias, M. E.; Fernandez, A.; Gil, J. F.; Krolewiecki, A. J. (2014) Geohelmintiasis en la Argentina. Una revisión sistemática. *Medicina (Buenos Aires)*, 74: 29-36.

Starr, M. C.,; Montgomery, S. P. (2011) Soil-transmitted helminthiasis in the United States: A systematic review -- 1940–2010. *Am J Trop Med hyg*, 85(4): 680-4. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0214.

Strunz, E. C.; Addiss, D. G.; Stocks, M. E.; Ogden, S.; Utzinger, J.; Freeman, M. C. (2014) Water, Sanitation, Hygiene, and Soil-Transmitted Helminth Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*, 11(3): e1001620. doi: 10.1371/journal.pmed.1001620.

Tchakounté, B. N.; Nkouayep, V. R.; Poné, J. W. (2018) Soil contamination rate, prevalence, intensity of infection of geohelminths and associated risk factors among residents in Bazou (West Cameroon). *Ethiop J Health Sci*, 28(1): 63-72.

Tomczyk, S.; Deribe, K.; Brooker, S. J.; Clark, H.; Rafique, K.; Knopp, S.; Utzinger, J.; Davey, G. (2014) Association between footwear use and neglected tropical diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(11): e3285. doi:10.1371/journal.pntd.0003285.

Vaz Nery, S.; Clarke, N. E.; Richardson, A.; Traub, R.; McCarthy, J. A.; Gray, D. J.; Valley, A. J.; Williams, G. M.; Andrews, R. M.; Campbell, S. J.; Clements, A. C. A. (2019a) Risk factors for infection with soil-transmitted helminths during an integrated community level water, sanitation, and hygiene and deworming intervention in Timor-Leste. *Int J Parasitol*, 49(5): 389-96. doi: 10.1016/j.ijpara.2018.12.006.

Vaz Nery, S.; Pickering, A. J.; Abate, E.; Asmare, A.; Barrett, L.; Benjamin-Chung, J.; Bundy, D. A. P.; Clasen, T.; Clements, A. C. A.; Colford, J. M. Jr.; Ercumen, A.; Crowley, S.; Cumming, O.; Freeman, M. C.; Haque, R.; Mengistu, B.; Oswald, W. E.; Pullan, R. L.; Oliveira, R. G.; Einterz Owen, K.; Walson, J. L.; Youya, A.; Brooker, S. J. (2019b) The role of water, sanitation and hygiene interventions in reducing soil-transmitted helminths: interpreting the evidence and identifying next steps. *Parasit Vectors*, 12(1): 273. doi: 10.1186/s13071-019-3532-6.

Weatherhead, J. E.; Hotez, P. J.; Mejia, R. (2017) The global state of helminth control and elimination in children. *Pediatr Clin North Am*, 64(4): 867-77. doi: 10.1016/j.pcl.2017.03.005.

Weaver, H. J.; Hawdon, J. M.; Hoberg, E. P. (2010) Soil-transmitted helminthiases: Implications of climate change and human behavior. *Trends Parasitol*, 26(12): 574-81. doi: 10.1016/j.pt.2010.06.009.

Widjana, D. P.; Sutisna, P. (2010) Prevalence of soil-transmitted helminth infections in the rural population of Bali, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 31(3): 454-9.

Wördemann, M.; Polman, K.; Menocal Heredia, L. T.; Diaz, R. J.; Madurga, A. M.; Núñez Fernández, F. A.; Cordovi Prado, R. A.; Espinosa, A. R.; Duran, L. P.; Gorbea, M. B.; Rivero, L. R.; Gryseels, B. (2006) Prevalence and risk factors of intestinal parasites in Cuban children. *Trop Med Int Health*, 11(12): 1813-20. doi: 10.1111/j.1365-3156.2006.01745.x.

World Health Organization (2010). First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland.

World Health Organization (2012). Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: A roadmap for implementation. Geneva, Switzerland.

World Health Organization. (2012) Helminth control in school-age children: a guide for managers of control programmes. 2nd Edition ed: 2012. Geneva, Switzerland.

Yajima, A.; Gabrielli, A. F.; Montresor, A.; Engels, D. (2011) Moderate and high endemicity of schistosomiasis is a predictor of the endemicity of soil-transmitted helminthiasis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 105(2): 68-73. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.11.003.

Yap, P.; Utzinger, J.; Hattendorf, J.; Steinmann, P. (2014) Influence of nutrition on infection and re-infection with soil-transmitted helminths: a systematic review. *Parasit Vectors*, 7: 229. doi: 10.1186/1756-3305-7-229.

Ziegelbauer, K.; Speich, B.; Mäusezahl, D.; Bos, R.; Keiser, J.; Utzinger, J. (2012) Effect of sanitation on soil-transmitted helminth infection: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 9(1): e1001162. doi: 10.1371/journal.pmed.1001162.

5. REFERÊNCIAS

- Abdulhamid Ahmed, Hesham M Al-Mekhla_, Johari Surin. Epidemiology of soil-transmitted helminthiases in Malaysia. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health.* 2011; 42(3): 527-38.
- Albonico M, Wright V, Bickle Q. Molecular analysis of the beta-tubulin gene of human hookworms as a basis for possible benzimidazole resistance on Pemba Island. *Mol Biochem Parasitol.* 2004; 134(2): 281-4.
- Anderson R, Truscott J, Hollingsworth TD. The coverage and frequency of mass drug administration required to eliminate persistent transmission of soil-transmitted helminths. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2014; 369: 20130435.
- Ásbjörnsdóttir KH, Means AR, Werkman M, Walson JL. Prospects for elimination of soil-transmitted helminths. *Curr Opin Infect Dis.* 2017; 30(5): 482-488.
- Beer RJ. The relationship between *Trichuris trichiura* (Linnaeus 1758) of man and *Trichuris suis* (Schrank1788) of the pig. *Res Vet Sci.* 1976;20(1):47–54.
- Best C, Neufingerl N, van Geel L, van den Briel T, Osendarp S. The nutritional status of schoolaged children: why should we care? *Food Nutr Bull.* 2010; 31(3): 400–17.
- Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D,et al. Soil-transmitted helminth infections: scariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet.* 2006; 367: 1521–32.
- Brooker S, Clements ACA, Bundy DAP. Global Epidemiology, Ecology and Control of Soil-Transmitted Helminth Infections. *Adv Parasitol.* 2006; 62: 221–61.
- Brooker SJ, Nikolay B, Balabanova D, Pullan RL. Global feasibility assessment of interrupting the transmission of soil-transmitted helminths : a statistical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 941–50.

Campbell SJ, Savage GB, Gray DJ, Atkinson JM, Soares RJ, Nery S V, et al. Water, Sanitation, and Hygiene (WASH): A Critical Component for Sustainable Soil-Transmitted Helminth and Schistosomiasis Control. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: 1–5.

Chammartin F, Scholte RGC, Guimarães LH, Tanner M, Utzinger J, Vounatsou P. Soil-transmitted helminth infection in South America: a systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 507–18.

Chieffi PP. Helmintoses e alterações ambientais e climáticas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo.* 2015; 60: 27–31.

de Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol.* 2003; 19(12): 547–51.

Dickson, R. (2000). Effects of treatment for intestinal helminth infection on growth and cognitive performance in children: systematic review of randomised trials. *BMJ*, 320(7251), 1697–1701.

Drake LJ, Jukes MCH, Sternberg RJ, Bundy DAP. Geohelminth Infections (Ascariasis, Trichuriasis, and Hookworm): Cognitive and Developmental Impacts. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2000; 11: 245–51.

Freeman MC, Clasen T, Brooker SJ, Akoko DO, Rheingans R. The Impact of a School-Based Hygiene , Water Quality and Sanitation Intervention on Soil-Transmitted Helminth Reinfection : A Cluster-Randomized Trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 89: 875–83.

Furtado LF, de Paiva Bello AC, Rabelo ÉM. Benzimidazole resistance in helminths: From problem to diagnosis. *Acta Trop.* 2016; 162: 95-102.

Gabrielli A, Montresor A, Chitsulo L, Engels D, Savioli L. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene Preventive chemotherapy in human helminthiasis : theoretical and operational aspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011; 105: 683–93.

Gamboa MI, Kozubsky LE, Costas ME, Garraza M, Cardozo MI, Susevich ML, et al. Asociación entre geohelmintos y condiciones socioambientales en diferentes poblaciones humanas de Argentina. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2009; 26: 1–8.

Gaze, S. (2016). Experimental human hookworm infection: therapeutic potential. *Reports in Parasitology*, Volume 5, 35–41.

Geerts S, Gryseels B. Drug resistance in human helminths: current situation and lessons from livestock. *Clin Microbiol.* 2000; 13: 207–22.

Greenland K, Dixon R, Khan SA, Gunawardena K, Kihara JH, Smith JL, et al. The Epidemiology of Soil-Transmitted Helminths in Bihar State, India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(5): 1-14.

Hall A, Hewitt G, Tuffrey V, Silva N De. A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. *Matern Child Nutr* 2008; 4: 118–236.

Harhay MO, Horton J, Olliaro PL. Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children. *Expert Ver Anti Infect Ther.* 2010; 8(2): 219–34.

Himmelstjerna G. Reduced efficacy of albendazole against *Ascaris lumbricoides* in Rwandan schoolchildren. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2017 Jun 23; 7(3): 262–271.

Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008; 118 (4): 1311-21.

Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, Savioli L. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 1018- 27.

Hotez PJ, Kamath A Neglected Tropical Diseases in Sub-Saharan Africa: Review of Their Prevalence, Distribution, and Disease Burden. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 3(8): e412.

Hurst, R.J.M. and Else, K.J. (2012) Retinoic acid signalling in gastrointestinal parasite infections: lessons from mouse models. *Parasite Immunol.* 34, 351–359

Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Musgrove P. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. Washington: World Bank Publications; 2006.

Jones, L. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 14; (3): CD009234

Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG. Soil-transmitted helminth infections. *Lancet.* 2018 Jan 20;391(10117):252-265

Jia TW, Melville S, Utzinger J, King CH, Zhou XN. Soil-transmitted helminth reinfection after drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6: e1621.

Karagiannis-Voules DA, Biedermann P, Ekpo UF, Garba A, Langer E, Mathieu E, et al. Spatial and temporal distribution of soil-transmitted helminth infection in sub-Saharan Africa : a systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet* 2015; 15: 74–84.

Keiser J, Utzinger J. Efficacy of Current Drugs Against Soil-Transmitted Helminth Infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012; 299: 1937–48.

Knopp S, Steinmann P, Keiser J, Utzinger J. Nematode infections: soil-transmitted helminths and *Trichinella*. *Infect Dis Clin North Am*. 2012; 26(2): 341–58.

Kvalsvig J, Albonico M. Effects of geohelminth infections on neurological development. *Handb Clin Neurol*. 2013; 114: 369-79

Leles D, Araújo A, Ferreira LF, Carolina A, Vicente P, Iñiguez AM. Molecular paleoparasitological diagnosis of *Ascaris* sp . from coprolites : new scenery of ascariasis in pre-Columbian South America times. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103: 106–8.

Levecke B, Montresor A, Albonico M, Ame SM, Behnke JM, Bethony JM, et al. Assessment of Anthelmintic Efficacy of Mebendazole in School Children in Six Countries Where Soil-Transmitted Helminths Are Endemic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(10): e3204.

Lim, Yvonne Ai Lian; Vythilingam I. Parasites and their vectors: A special focus on Southeast Asia. Springer Science & Business Media; 2014.

Lustigman S, Prichard RK, Gazzinelli A, Grant WN, Boatin BA, et al. A research agenda for helminth diseases of humans: the problem of helminthiases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(4): e1582.

Magalhães A, Coutinho B, Gouvêa L, Lucena D, Ignacio L. Estudos sobre a esquistossomose em Pernambuco, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1940; 35: 205-83

Melchiors AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. An analysis of quality of systematic reviews on pharmacist health interventions. *Int J Clin Pharm*. 2012; 34: 32-42.

Mikton C, Butchart A. Child maltreatment prevention: a systematic review of reviews. *Bull World Health Organ.* 2009; 87: 353-361.

Mirdha BR, Samantray JC. *Hymmenoleps nana: A Common Cause of paediatric Diarrhoea in Urban Slum Dwellers in India.* *J. Trop. Pedi.* 2002; 48(6): 331-4.

Montresor A, Cong DT, Sinuon M, Tsuyuoka R, Chanthavisouk C, et al. Large-Scale Preventive Chemotherapy for the Control of Helminth Infection in Western Pacific Countries: Six Years Later. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008; 2(8): e278.

Mugono M, Konje E, Kuhn S, Mpogoro FJ, Morona D, Mazigo HD. Intestinal schistosomiasis and geohelminths of Ukara Island, North-Western Tanzania: prevalence, intensity of infection and associated risk factors among school children. *Parasit Vectors.* 2014; 23; 7: 612.

Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY et al. (2012) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2197-2223.

Nematian J, Nematian E, Gholamrezanezhad A, Ali A. Prevalence of intestinal parasitic infections and their relation with socio-economic factors and hygienic habits in Tehran primary school students. *Acta Trop.* 2004; 92: 179–86.

Ojha SC, Jaide C, Jinawath N, Rotjanapan P, Baral P. Geohelminths: public health significance. *Infect Dev Ctries.* 2014; 15; 8(1): 5-16

Östan İ, Kilimcio AA, Girginkardes N, Özyurt BC, Limoncu ME, Ok ÜZ. Incidences of intestinal parasites. *BMC Public Health.* 2007; 7: 1–8.

Pullan RL, Smith JL, Jasparsaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors* 2014; 7: 1–19.

Rajagopal S, Hotez PJ, Bundy DAP. Micronutrient Supplementation and Deworming in Children with Geohelminth Infections. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: 1–3.

Saboyá MI, Catalá L, Nicholls RS, Ault SK. Update on the Mapping of Prevalence and Intensity of Infection for Soil-Transmitted Helminth Infections in Latin America and the Caribbean: A Call for Action. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(9): e2419.

Sam-Wobo SO, Mafiana CFM. The effects of surface soil physico-chemical properties on the prevalence of helminths in Ogun State, Nigeria. *J Sci Technol* 2005; 9: 13–20.

Schneider MC, Aguilera XP, da Silva Junior JB, Ault SK, Najera P, Martinez J, et al. Elimination of neglected diseases in Latin America and the Caribbean: a mapping of selected diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011, 5: e964-10.

Scott, M. E. (2008). *Ascaris lumbricoides: A Review of Its Epidemiology and Relationship to Other Infections.* Annales Nestlé (English Ed.), 66(1), 7–22.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 7: 10.

Silva V, Grande AJ, Martimbianco AL, Riera R, Carvalho AP. Overview of systematic reviews - a new type of study. part I: why and for whom? *Sao Paulo Med J.* 2012; 130(6): 398-404.

Singer BH, de Castro MC. Bridges to sustainable tropical health. *Proc Natl Acad Sci.* 2007; 104: 16038–43.

Sousa TM. Perfil enteroparasitológico dos pacientes atendidos no ambulatório do hospital universitário Lauro Wanderley de acordo com as condições climáticas. [monografia]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2013.

Strunz EC, Addiss DG, Stocks ME, Ogden S, Utzinger J, et al. Water, Sanitation, Hygiene, and Soil-Transmitted Helminth Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2014; 11(3): e1001620.

Taylor- N, Soares Robinson DC, Maayan -Weiser K, Donegan S, Garner P. Deworming drugs for soil-transmitted intestinal worms in children: effects on nutritional indicators, haemoglobin and school performance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD000371.

Thomson D, Russell K, Becker L, Klassen T, Hartling L. The evolution of a new publication type: Steps and challenges of producing overviews of reviews. *Research Synthesis Methods.* 2010; 1(3-4): 198-211

Truscott JE, Hollingsworth TD, Brooker SJ, Anderson RM. Can chemotherapy alone eliminate the transmission of soil transmitted helminths ? *Parasit Vectors.* 2014; 7: 1–8.

Turner HC, Truscott JE, Hollingsworth TD, Bettis AA, Brooker SJ, Anderson RM. Cost and cost-effectiveness of soil- transmitted helminth treatment programmes : systematic review and research needs. *Parasit Vectors.* 2015; 8: 1–23.

Utaaker KS, Robertson LJ. Climate change and foodborne transmission of parasites : A consideration of possible interactions and impacts for selected parasites. *Food Res Int.* 2014; 68: 16–23.

Vercruyse J, Albonico M, Behnke JM, Kotze AC, Prichard RK, et al. (2011) Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths? *International J for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 1: 14–27.

Weatherhead JE, Hotez PJ, Mejia R. The Global State of Helminth Control and Elimination in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(4): 867-877

World Health Organization (WHO). Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases - A Roadmap for Implementation. Geneva: 2012.

World Health Organization (WHO). Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Geneva: 2002.

World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record. Geneva: 2015.

World Health Organization (WHO). First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva: 2010.

World Health Organization (WHO). Helminth control in school-age children. Geneva: 2011.

World Health Organization (WHO). Soil-transmitted helminth infections. Geneva: 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/>

World Health Organization (WHO). Soil-transmitted helminth infections. In: World Health Organization; Media Centre [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/>, accessed 6 March 2017).

Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., ... Dicker, D. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), 743–800. doi:10.1016/s0140-6736(15)60692-4

Wani SA, Ahmad F, Zargar SA, Dar ZA, Dar PA, Tak H et al. Soil-transmitted helminthes in relation to hemoglobin status among school children of the Kashmir valley. *J Parasitol* 2008; 94: 591-93

Ziegelbauer K, Speich B, Mäusezahl D, Bos R, Keiser J, Utzinger J. Effect of sanitation on soil-transmitted helminth infection: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012; 9(1): e1001162.