

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

ANNDREISA CHRISTINY MONTEIRO

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE MARCADORES DE RESISTÊNCIA E/OU
SUSCEPTIBILIDADE DE *Biomphalaria* sp. À INFECÇÃO
POR *Schistosoma mansoni*.**

Alfenas-MG

2017

ANNDREISA CHRISTINY MONTEIRO

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE MARCADORES DE RESISTÊNCIA E/OU
SUSCEPTIBILIDADE DE *Biomphalaria* sp. À INFECÇÃO
POR *Schistosoma mansoni*.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas – Área de concentração Interação Patógeno-Hospedeiro.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Leomil Coelho.

Coorientador: Prof. Dr. Marcos José Marques

Alfenas-MG

2017

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca Central da Universidade Federal de Alfenas

Monteiro, Andreisa Christiny.

Revisão sistemática de marcadores de resistência e/ou susceptibilidade de *Biomphalaria* sp. à infecção por *Schistosoma mansoni* / Andreisa Christiny Monteiro. – 2017.
103 f.

Orientador: Luiz Felipe Leomil Coelho.

Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Alfenas, 2017.

Bibliografia.

1. Biomphalaria. 2. Esquistossomose. 3. Imunidade natural. I. Coelho, Luiz Felipe Leomil. II. Título.

CDD 614.553



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Alfenas. UNIFAL-MG
Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700. Alfenas, MG.
CEP: 37130-001



ANNDREISA CHRISTINY MONTEIRO

“REVISÃO SISTEMÁTICA DE MARCADORES DE RESISTÊNCIA E/OU
SUSCEPTIBILIDADE DE *Biomphalaria* sp. À INFECÇÃO POR *Schistosoma mansoni*”

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a
Dissertação apresentada como parte dos requisitos para
a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas
pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Interação Patógeno Hospedeiro

Aprovado em: 12 de setembro de 2017.

Prof. Dr. Luiz Felipe Leomil Coelho
Instituição: UNIFAL-MG

Assinatura:

Profa. Dra. Usha Vashist
Instituição: IFSULDEMINAS

Assinatura:

Prof. Dr. Ivo Santana Caldas
Instituição: UNIFAL-MG

Assinatura:

Dedico a Deus, aos meus pais, minha irmã, minha avó, familiares e amigos pelo apoio durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre estar comigo e me dar forças nos momentos mais difíceis da vida e me ajudar a seguir firme com meus objetivos.

A Universidade Federal de Alfenas pela oportunidade e apoio ao desenvolvimento da pesquisa na pós-graduação. Ao Programa de Mestrado em Ciências Biológicas, à todos os professores do programa, pelas oportunidades de aperfeiçoamento que nos proporcionam.

Ao meu orientador, Professor Luiz Felipe Leomil Coelho, que contribuiu muito com o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu co-orientador Prof. Marcos José Marques pela disponibilidade e colaboração.

Aos meus pais que nunca mediram esforços para minha educação, embora não estando juntos comigo fisicamente sempre incentivaram em minhas lutas e torceram por mim.

A minha irmã por todos os momentos de auxílio, principalmente mental. Obrigada pelo incentivo e por me ouvir sempre, e por todas as demais contribuições durante toda esta etapa.

Aos meus familiares, especialmente, a minha vó, tia Maria, tia Marli que me apoiam e mesmo quando estou ausente tem paciência e cuidado comigo. Obrigada pelas palavras e pelo incentivo!

Aos amigos que conquistei ao longo da minha vida agradeço a fidelidade, o carinho e todos os instantes que me apoiaram e incentivaram. Ayla, Camila, Grazi, Rômulo, Paula, Frugerão obrigada pelas conversas, risadas, amizade e pelas imensas contribuições no meu dia-a-dia. Com certeza vocês fizeram meus dias mais felizes! Vocês são minha segunda família! Ao pessoal da Limnologia, Karin, Érika, Karime, Ronaldo, Ezequiel, Rafa, e os professores Zezé, Célio e Pedro, pelo apoio, torcida e amizade.

Aos professores Livia, Ivo Santana e Rômulo Novaes pelas importantes contribuições na minha qualificação. Especialmente, ao professor Rômulo, pela disponibilidade e imensa contribuição para a finalização deste trabalho

A FAPEMIG pelo apoio e incentivo.

A todos que diretamente ou indiretamente contribuíram com toda essa jornada. Saibam que mesmo não sendo citados, vocês não deixaram de ser importante na conclusão dessa etapa. O meu muito obrigada à todos



Epitáfio

Compositor: Sérgio Britto

(Interpretada por Titãs)

Devia ter amado mais
Ter chorado mais
Ter visto o sol nascer
Devia ter arriscado mais
E até errado mais
Ter feito o que eu queria fazer

Queria ter aceitado
As pessoas como elas são
Cada um sabe a alegria
E a dor que traz no coração

O acaso vai me proteger
Enquanto eu andar distraído
O acaso vai me proteger
Enquanto eu andar

Devia ter complicado menos
Trabalhado menos
Ter visto o sol se pôr
Devia ter me importado menos
Com problemas pequenos
Ter morrido de amor

Queria ter aceitado
A vida como ela é
A cada um cabe alegrias
E a tristeza que vier

O acaso vai me proteger
Enquanto eu andar distraído
O acaso vai me proteger
Enquanto eu andar

Devia ter complicado menos
Trabalhado menos
Ter visto o sol se pôr

RESUMO

A esquistossomose é uma doença endêmica que acomete mais de 200 milhões de pessoas no mundo todo. É sabido que vários fatores podem interferir para o sucesso ou não de uma infecção do *Schistosoma mansoni* em seu hospedeiro intermediário, tais como fatores comportamentais, genéticos e imunológicos do caramujo. No entanto, a complexidade dos mecanismos de resistência e/ou susceptibilidade do molusco, ainda não foram totalmente esclarecidos. Compreendendo esta importância o presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática sobre os fatores de resistência e/ou susceptibilidade à infecção dos moluscos pelo *Schistosoma mansoni*. Uma pesquisa sistemática foi realizada nas bases de dados *PUBMED*, *SCOPUS* e *WEB OF SCIENCE*. A presente revisão identificou 189 trabalhos, das quais 66 foram elegidos para inclusão nesta revisão sistemática. Foi observado que a maioria dos estudos foi desenvolvida em países desenvolvidos e indenes à doença, tais como Estados Unidos e Reino Unido. A maioria dos estudos focou no uso de linhagens de *Biomphalaria glabrata* derivadas do Brasil e Caribe infectadas com cepas oriundas destas duas regiões geográficas (n=58/87,88%). Foram identificados 71 fatores relacionados à resistência e 41 relacionados à susceptibilidade do hospedeiro intermediário à infecção. Os processos biológicos relacionados a esses fatores foram diversos, se destacando principalmente processos relacionados ao estresse oxidativo, resposta imunológica e estresse celular. Dentre estes os genes identificados, os que foram mais citados nos trabalhos elegidos foram os que codificam a enzima Superóxido dismutase (SOD1) e a proteína do choque térmico 70 (HSP70), os quais foram mais citados como fatores de resistência à infecção. Apesar desta revisão indicar vários fatores de resistência e/ou susceptibilidade do hospedeiro intermediário à infecção por *S. mansoni*, ainda é necessário investir em pesquisas que visam estudar este aspecto da relação parasita-hospedeiro intermediário, para identificar com mais clareza os principais genes e vias biológicas relacionadas com a resistência ou susceptibilidade do *Biomphalaria* sp. à infecção por *S. mansoni*.

Palavras-chave: Molusco, Esquistossomose, Revisão Sistemática, Fatores de resistência, Fatores de susceptibilidade

ABSTRACT

Schistosomiasis is an endemic disease that affects more than 200 million people worldwide. It is known that several factors may interfere with the success or failure of *S. mansoni* infection in its intermediate host, such as behavioral, genetic and immunological factors. However, the complexity of mechanisms of mollusk resistance or susceptibility have not yet been fully elucidated. Understanding this importance, the present study aimed to carry out a systematic review on *Biomphalaria*'s resistance and susceptibility factors to *S. mansoni* infection. A systematic search was carried out in PUBMED, SCOPUS and WEB OF SCIENCE databases. The present review identified 189 papers, of which 66 were included in this systematic review. It was observed that most of the studies were derived from developed and disease-free countries, such as the United States and the United Kingdom. Most of the studies focused on the use of *Biomphalaria glabrata* strains derived from Brazil and Caribbean infected with *S. mansoni* strains from these two geographic regions (n = 58 / 87.88%). Seventy-one factors related to resistance and 41 related to the host's susceptibility to infection were identified. The biological processes related to these factors were diverse, mainly highlighting processes related to oxidative stress, immune response and cellular stress. Among the genes identified, the most cited genes cited in the selected studies were those that encode the enzyme Superoxide dismutase (SOD1) and heat shock protein 70 (HSP70), which were more frequently cited as factors of resistance to infection. Although this review indicates several factors of resistance and / or susceptibility of the intermediate host to infection by *S. mansoni*, it is still necessary to invest in studies that aimed to study this aspect of the intermediate host and parasite relationship, in order to make more clearly the main genes and Biological pathways involved in resistance or susceptibility of *Biomphalaria* sp. to *S. mansoni* infection.

Keywords: Molluscum, Schistosomiasis, Systematic review, Resistance factor, Susceptibility factor.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SOD – Superóxido dismutase

Aif – Fator indutor de apoptose

InfPhox – subunidade oxidase da NADPH

GRC – Complexo Gênico de Resistência de Guadalupe - Guadeloupe Resistance Complex gene

Prx1 – Peroxiredoxina mitocondrial

HSP- proteína do choque térmico

ERK – proteína quinase ativada por sinal extracelular

BgPrx4 – Peroxiredoxina 4

Prim – DNA primase

EROS– espécie reativa de oxigênio

HtrA2 – serina peptidase 2

KPL2 – Proteína flagelar do esperma 2

S60 – proteína ribossomal 60

S50 – proteína ribossomal 50

L14 – proteína ribossomal 14

ELV – “*Embryonic Lethal, Abnormal Vision protein*”

FREP – Proteína relacionada à Fibrinogênio

CAT – *Cloranfenicol Acetil Transferase*

GST - *Glutathione S-Transferase*

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

RT-PCR – Transcrição reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase

RAPD – *Polimorfismo de DNA amplificado aleatoriamente*

RFLP - Polimorfismo no Comprimento do Fragmento de Restrição

qPCR – PCR em tempo real quantitativo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Caramujo <i>Biomphalaria glabrata</i>	17
Figura 2 -	Caramujo <i>Biomphalaria tenagophila</i>	18
Figura 3 -	Caramujo <i>Biomphalaria straminea</i>	19
Figura 4 -	Ciclo de vida do <i>Schistosoma mansoni</i>	20
Figura 5 -	Fluxograma da seleção de artigos que foram incluídos na revisão sistemática.....	39
Figura 6	Representação esquemática dos dados obtidos a partir da Tabela 1...	41
Figura 7 -	Diagrama de Venn representando a quantificação dos fatores de Resistência e Suscetibilidade identificados nos estudos.....	44
Figura 8 -	Identificação dos processos biológicos relacionados aos fatores de resistência e susceptibilidade do <i>Biomphalaria</i> sp. à infecção por <i>S. mansoni</i>	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Filtros de pesquisa utilizadas nas três bases de dados	34
Tabela 2 -	Genes de resistência e suscetibilidade identificados nos estudos incluídos	45
Tabela 3 -	Genes mais referidos dentre os artigos relacionados ao fenótipo de resistência e suscetibilidade de <i>Biomphalaria</i> sp. à infecção por <i>S. mansoni</i> identificados nos estudos incluídos	48
Tabela 4 -	Categorização funcional dos genes de resistência e suscetibilidade identificados nos estudos incluídos	54
Tabela Suplementar 01 -	Características gerais de todos os trabalhos incluídos	87
Tabela Suplementar 02 -	Análise qualitativa de qualidade dos estudos incluídos de acordo com os critérios descritos no guia ARRIVE	100

SUMARIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	As condições de estabelecimento da esquistossomose no Brasil	16
2.2	Ciclo biológico do <i>S. mansoni</i>	19
2.3	Aspectos Biológicos do <i>Biomphalaria</i> sp.	21
2.4	Caracterização da infecção do <i>Biomphalaria</i> sp. por <i>S. mansoni</i>	23
2.5	Revisão Sistemática	29
3	OBJETIVOS	31
3.1	Objetivo geral	31
3.2	Objetivos específicos	31
4	METODOLOGIA	32
4.1	Estratégia de busca e seleção dos trabalhos	32
4.2	Extração dos dados	36
4.3	Análise de qualidade	37
5	RESULTADOS	38
5.1	Estudos incluídos	38
5.2	Dados qualitativos extraídos	42
5.3	Fatores moleculares associados à Resistência ou Susceptibilidade de <i>Biomphalaria</i> sp. à infecção por <i>S. mansoni</i>	43
5.4	Análise de viés metodológico dos estudos revisados	58
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICE	86
	ANEXO	99

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença crônica e debilitante, associada à pobreza, às baixas condições socioeconômicas da população e à falta de saneamento básico e de água tratada. A doença configura um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, principalmente no continente africano (WHO, 2011). Isto é recorrente devido ao fato dessa doença acometer milhões de pessoas e causar formas graves da doença, podendo levar o indivíduo até mesmo ao óbito. A esquistossomose ocupa o segundo lugar no ranking das doenças parasitárias de maior preocupação dos órgãos públicos, em termos de morbidade e mortalidade, perdendo apenas para a malária (FENWICK et al., 2009).

A doença apresenta uma ampla distribuição geográfica, sendo endêmica em 74 países, encontrada principalmente na África, América do Sul (Suriname, Venezuela e Brasil), Caribe (Porto Rico, República Dominicana, Santa Lúcia, Guadalupe, Martinica, Santa Rita, Antigua e Montserrat) e em partes do Oriente Médio, chegando a afetar cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo (ENGELS et al., 2002; SILVA-NETO, 2014). O Brasil é o país dentre as Américas que apresenta maior foco da esquistossomose (PORDEUS et. al., 2008). Estima-se que 26 milhões de pessoas são expostas a doença e 7 milhões são infectadas. Sua distribuição ocorre em 19 estados brasileiros, numa faixa contínua dos estados litorâneos, desde o Rio Grande do Norte até a Bahia, alcançando o norte e o interior de Minas Gerais e Espírito Santo (KATZ et. al., 2000).

Um dos agentes etiológicos da esquistossomose é o helminto *Schistosoma mansoni* um parasito trematódeo digenético, pertencente ao filo Platyhelminthes. O *S. mansoni* é um parasito dióico com diferentes estágios evolutivos, os quais incluem adultos (machos e fêmeas), ovos, miracídios, esporocistos, cercarias e esquistossômulos (PIMENTA, 2014). Este helminto possui ciclo biológico heteroxeno, com fases assexuadas e sexuadas de reprodução, envolvendo um hospedeiro intermediário e um definitivo para completar seu desenvolvimento. Várias espécies de *Schistosoma* sp. foram introduzidas nas Américas com o tráfico de escravos, vindos do continente africano, da imigração de orientais e asiáticos

(BARBOSA, 2007). Apesar da introdução de várias espécies do parasita no continente Americano, o *S. mansoni* foi único agente que se instalou no Brasil, devido às condições propícias para esta espécie como a presença de hospedeiros intermediários adequados e condições semelhantes às da região de sua origem (MELO; CÔRREA, 2005).

Para o hospedeiro definitivo (o homem) a esquistossomose se apresenta em duas fases distintas, sob a fase aguda e sob a fase crônica. A fase aguda, é a forma mais leve da doença, geralmente é assintomática, caracterizada por manifestações intestinais e lesões inflamatórias de certos órgãos, atingindo a maioria dos indivíduos infectados que vivem em áreas endêmicas. Já a forma crônica, é a fase mais grave da doença ou a fase mais avançada, é caracterizada por fibrose hepática periportal, e se manifesta com hepatoesplenomegalia e outros sinais de hipertensão, se desenvolve na minoria dos indivíduos infectados (CARVALHO et. al., 2008).

O gênero *Biomphalaria* está compreendido no filo Mollusca, classe Gastropoda, subclasse Pulmonata, Ordem Basommatophora e família Planorbidae. É caracterizado por espécies pulmonadas e límnicas que apresentam uma concha discoidal enrolada em espiral plana (planispiral), apresentando um aprofundamento do giro central de ambos os lados, o que deu origem ao termo que denomina o gênero (*Biomphalaria*: do latim bis = duas vezes, do grego omphalos = umbigo) (Paraense, 2008). A hemolinfa destes caramujos é vermelha em virtude da alta concentração de hemoglobina no plasma (BRASIL, 2008).

No Brasil existem cerca de dez espécies de caramujos pertencentes ao gênero *Biomphalaria*, sendo que estas espécies foram introduzidas no país a partir do tráfico de escravos na época do Brasil-colônia (BARBOSA, 2007; PARAENSE; CORRÊA, 1963). Porém, somente as espécies *Biomphalaria glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea* são transmissoras com importância médica, pois são hospedeiros intermediários naturais do *S. mansoni*. Um fator determinante para o estabelecimento da doença é a presença dessas espécies em uma determinada área. Além disso, os fluxos migratórios do homem, transitando de uma área endêmica para outra não endêmica, contribuem para a disseminação da doença em áreas anteriormente livres da doença.

Uma característica marcante na interação molusco-parasito é o elevado grau de especificidade. Muitos estudos relatam um número restrito de espécies e linhagens

de *Biomphalaria sp.* que apresentam suscetibilidade a uma determinada cepa de *S. mansoni* (MARTINS-SOUZA, 2006; SOUZA et al., 1995). É o caso que ocorre na interação entre *S. mansoni* e caramujos *Biomphalaria sp.*, pois o agente etiológico só é capaz de infectar seu hospedeiro intermediário em determinadas espécies ou linhagens geográficas (LOKER et al. 2004; OLIVEIRA, 2015). No que se refere à infecção propriamente dita, é considerado susceptível, o molusco que apresenta uma defesa ineficiente em deter o desenvolvimento do parasita, em contrapartida, considera-se resistente o caramujo que apresenta o sistema de defesa que consegue evitar o estabelecimento e desenvolvimento do patógeno (THERON; COUSTAU, 2005). Portanto, a resistência e/ ou suscetibilidade desses hospedeiros à infecção por *S. mansoni* está ligada principalmente à atividade celular, dos hemócitos, e à fatores solúveis da hemolinfa.

No entanto, muitos estudos vêm demonstrando que a suscetibilidade e/ou resistência está condicionada também a fatores genéticos, tanto do parasita quanto do hospedeiro intermediário (BASCH, 1976; MARTINS-SOUZA, 2006; MATTOS et al., 2011). Nesse contexto, apesar dos conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos anos, em relação aos aspectos que regem os mecanismos de defesa dos moluscos do gênero *Biomphalaria* contra *S. mansoni*, ainda há uma deficiência muito grande em estudos que abordem de forma sistemática e associativo os diferentes fatores relacionados ao perfil de resistência ou susceptibilidade do *Biomphalaria sp.* à infecção pelo *S. mansoni*.

Portanto, devido à complexidade nos mecanismos de resistência e/ou suscetibilidade do molusco, estudos que buscam compreender os fatores de resistência e/ou suscetibilidade à infecção dos moluscos pelo *S. mansoni* são essenciais para compreender melhor a interação entre o parasita e seu hospedeiro intermediário. Compreendendo esta importância, visando contribuir para a construção do conhecimento sobre os mecanismos de resistência e/ou suscetibilidade à infecção dos moluscos pelo *S. mansoni*, foi realizada uma revisão sistemática para apontar biomarcadores que indicam resistência e/ou susceptibilidade de *Biomphalaria sp.* à infecção por *Schistosoma mansoni*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo consiste na revisão dos temas abordados no trabalho.

2.1 As condições de estabelecimento da esquistossomose no Brasil

A esquistossomose apresenta uma ampla distribuição geográfica, sendo endêmica em 74 países, encontrada principalmente na África, América do Sul (Suriname, Venezuela e Brasil), Caribe (Porto Rico, República Dominicana, Santa Lúcia, Guadalupe, Martinica, Santa Rita, Antigua e Montserrat) e em partes do Oriente Médio, chegando a afetar cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo (ENGELS et al., 2002; SILVA-NETO, 2014). A doença apresenta uma ampla distribuição geográfica, associada à pobreza, às baixas condições socioeconômicas da população e à falta de saneamento básico e de água tratada (WHO, 2011).

No Brasil essas espécies chegaram durante o tráfico de escravos e de imigração vindos do continente Africano (BARBOSA, 2007). Existem três espécies principais que parasitam o homem: *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium*. Sendo o *S. mansoni* o único agente etiológico que se instalou no país, devido às condições propícias para esta espécie como a presença de hospedeiros intermediários adequados e condições ambientais semelhantes às da região de sua origem (MELO; COELHO, 2005).

Para a transmissão da doença, numa região, um fator determinante é a existência dos hospedeiros intermediários. No Brasil, existem três espécies de importância médica, envolvidas na transmissão da doença em ambiente natural são: *Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria tenagophila* e *Biomphalaria straminea*, (FIGURA 1, 2 e 3). Além disso, a disseminação ou a manutenção dessa doença em determinada região depende também de outros fatores como: condições climáticas adequadas, condições socioeconômicas precárias, existência de indivíduos

infectados eliminando ovos, e contato com coleções hídricas contendo cercarias (BARBOSA, 2007; MATTOS et al., 2011).

O Brasil apresenta o maior foco de esquistossome mansônica, da América latina (BRASIL, 1988; PORDEUS et al., 2008; SOUZA et al., 2006), tendo uma exposição populacional de 26 milhões e 8 milhões de indivíduos infectados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Abrangendo atualmente 19 estados, sendo os estados de Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia e Minas Gerais os mais representativos na prevalência da doença (BRASIL, 2009; COURA; AMARAL, 2004). De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), em 2015 foram confirmados 26.775 casos de esquistossomose no Brasil, sendo o ano de 2014 a doença provocou em média 480 óbitos.

De acordo com Bezerra (2004), a maioria dos estados brasileiros, apresentam climatropical, e condições necessárias para a presença do agente causador da doença, assim como do hospedeiro intermediário (caramujo *Biomphalaria*). Há uma grande diversidade de habitats aquáticos, que podem funcionar como criadouros para os moluscos, desde coleções hídricas paradas ou correntes temporariamente e permanentes ao longo do ano. Estes ambientes devem apresentar matéria orgânica, vegetações aquáticas no fundo e nas margens, forte luminosidade para a multiplicação de microalgas, que servem de alimentos aos moluscos e condições de temperaturas que podem variar entre 20°C e 26°C.

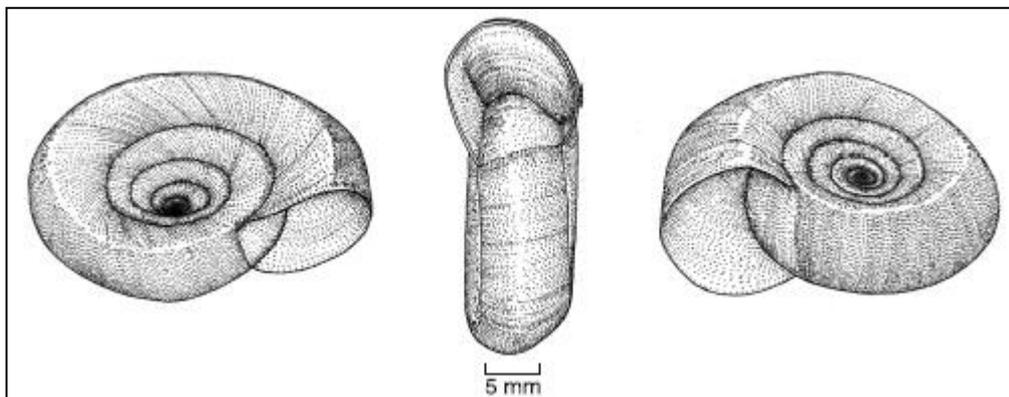


Figura 1 – Caramujo *Biomphalaria glabrata*.
Fonte: CARVALHO et. al., 2008.

A espécie *B. glabrata* é a principal espécie transmissora da esquistossomose no Brasil, sua distribuição geográfica coincide sempre com as áreas que atingem altas taxas de transmissão da doença (CARVALHO, 2008; PARAENSE & CORRÊA, 1963), ocorrente em grande faixa dos estados brasileiros, como: Rio Grande do Norte, Pará, Maranhão, Piauí, Bahia, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul. É dentre as espécies de *Biomphalaria* sp. a mais suscetível, ao parasita *S. mansoni*, tanto em ambiente natural quanto em condições laboratoriais (GRAULT, 2013), pois se infecta com todas as linhagens geográficas de *S. mansoni* (BASH, 1976; MATTOS et al., 2011). Vários trabalhos revelaram variações nas taxas de suscetibilidade de *B. glabrata* de diferentes regiões geográficas e diversos estudos revelaram diferenças taxas de infecção das cepas de *S. mansoni* (MATTOS et al., 2011).

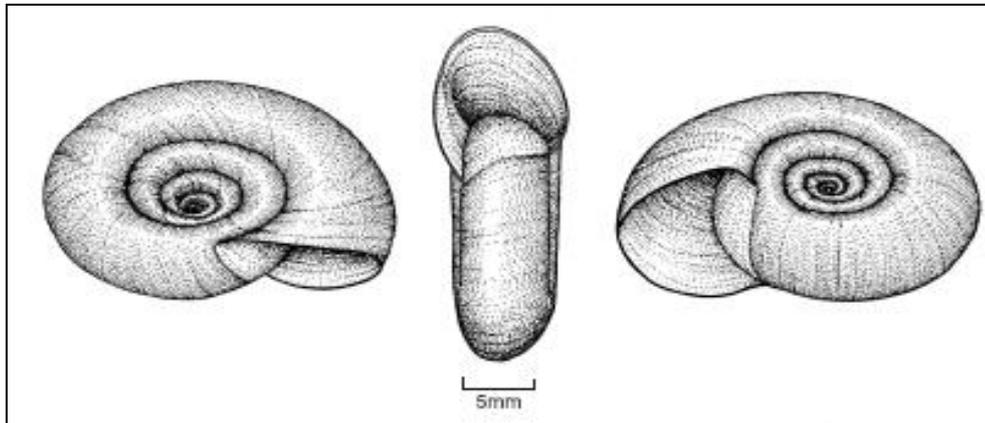


Figura 2 – **Caramujo *Biomphalaria tenagophila*.**
Fonte: CARVALHO et. al., 2008.

A *B. tenagophila* é a segunda espécie em importância da transmissão da esquistossomose no Brasil. A espécie é encontrado em 603 municípios de dez estados brasileiros, desde o sul da Bahia até o Rio Grande do Sul (PARAENSE, 1970), estando também presente em áreas de fronteiras com a Argentina (CARVALHO, 2008). Em Minas Gerais, *B. tenagophila* apresenta-se amplamente distribuída no Vale do Jequitinhonha, Vale do Mucuri, Vale do Rio Doce, Zona da Mata, e na região central do Estado, sendo estas regiões consideradas como endêmicas para a esquistossomose (SOUZA et al., 2001). Embora *B. tenagophila* seja a espécie dominante em algumas áreas, há vários estudos indicando variações na taxa de resistência ao *S. mansoni* em ambiente naturais (PARAENSE, 1972),

apresentando linhagens susceptíveis, bem como, linhagens totalmente resistentes à infecção do parasito (MARTINS-SOUZA, 2006), como é o caso da Linhagem Taim. Uma espécie oriunda da Reserva Ecológica do Taim (RS) é uma linhagem completamente resistente (COELHO et al., 2008).

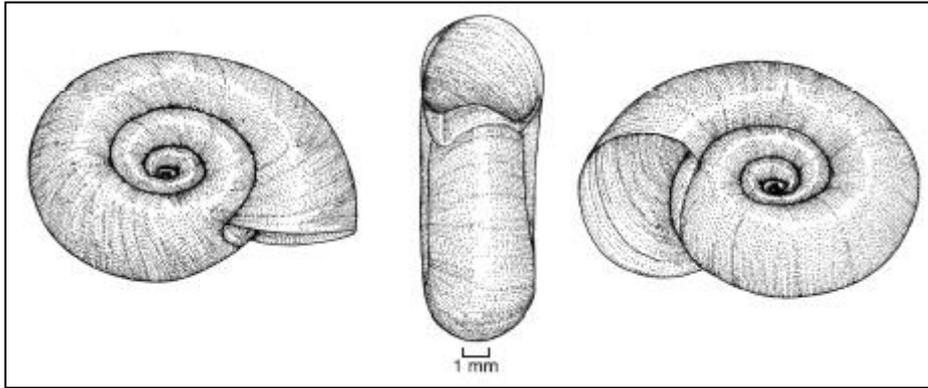


Figura 3 – Caramujo *Biomphalaria straminea*.
Fonte: CARVALHO et. al., 2008.

B. straminea é encontrada de forma abrangente em quase todas as bacias hidrográficas do Brasil. No entanto, é a espécie predominante no nordeste do país, em razão de estarem mais acostumados ao clima seco do Nordeste, além do fato, de serem habitantes de coleções hídricas permanentes e temporárias (PARAENSE, 1986; PARAENSE; CORRÊA, 1989), sendo a única espécie transmissora da doença no estado do Ceará (SOUZA; LIMA, 1997). No geral, esta espécie apresenta alta especificidade na interação parasito-hospedeiro, infectando-se somente com cepas locais (MATTOS et. al., 2011).

2.2 Ciclo biológico do *Schistosoma mansoni*

A Figura 4 a partir do momento em que a cercária em plena atividade penetra no corpo do hospedeiro definitivo, através da pele e da mucosa do hospedeiro. Durante esse processo perdem a cauda e sofrem transformações fisiológicas e

estruturais, dando origem aos esquistossômulos (LAMBERTUCCI, 2010). Estes migram para os vasos sanguíneos, e através da corrente sanguínea, chegam a atingir os pulmões, migrando em seguida para o fígado, e assim completam seu desenvolvimento, alcançando a maturidade sexual. Logo após migrarem para as veias mesentéricas inferiores, os vermes acasalados aderem ao endotélio dos vasos, iniciam a postura de seus ovos em torno de 35 dias após a infecção e evocam a inflamação. Os ovos retidos nos tecidos estimulam reações granulomatosas, fundamentais na patogenia da esquistossomose mansoni.

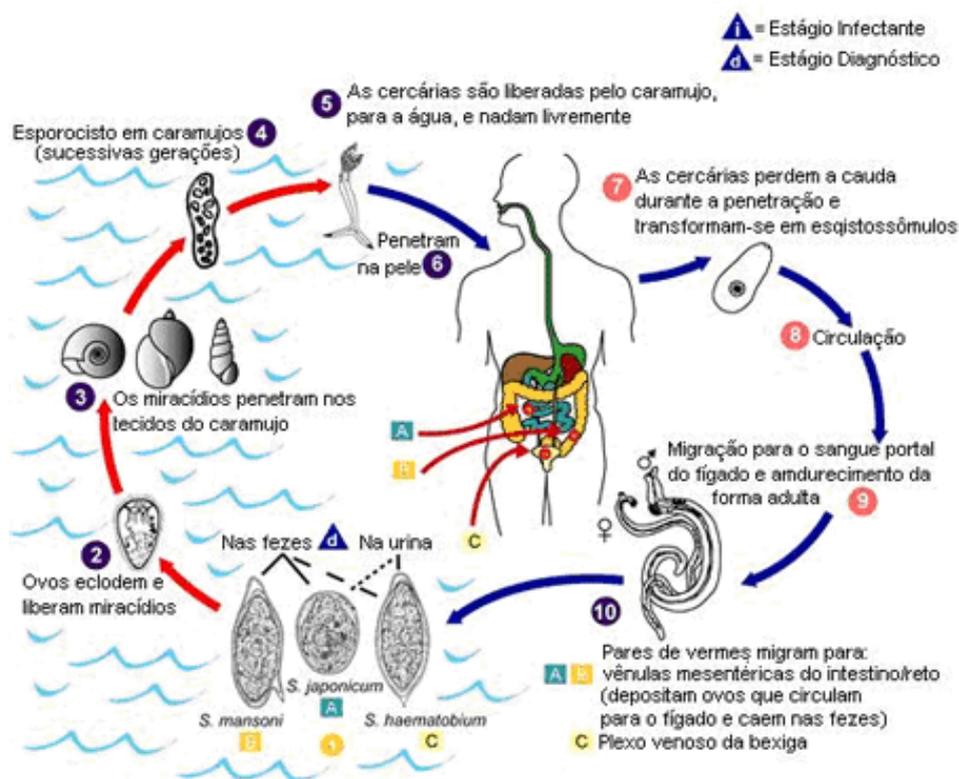


Figura 4 – Ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*.

Fonte: Modificado de CENTER FOR DISEASE CONTROL/Atlanta/USA.

Os ovos de *S. mansoni* eliminados nas fezes pelo hospedeiro definitivo eclodirão ao encontrarem condições adequadas em contato com a água em ambiente natural com temperatura de 20-26°C e iluminação adequada, liberando os miracídeos, que atraídos por substâncias químicas eliminadas pelo caramujo e por geotropismo negativo e fototropismo positivo nadam ativamente em busca do hospedeiro *Biomphalaria* sp. (MELO, 2010). O miracídio penetra no hospedeiro

intermediário por movimentos rotatórios e ação lítica. Após a penetração, o miracídio perde seu revestimento epitelial e seus órgãos de penetração, atrofiando sua musculatura (MELO, 2010; ROLLINSON et. al., 1987).

No oitavo dia, o miracídio apresenta-se como um tubo enovelado, imóvel, repleto de células germinativas em multiplicação, se transformando em esporocisto. O esporocisto primário apresenta grandes células germinativas isoladas ou agrupadas. Por volta da segunda semana, as células germinativas rompem-se para liberar esporocistos filhos, em número de 20 a 40. Os esporocistos secundários apresentam células germinativas, que se encontram em constante multiplicação. Pouco a pouco, aglomerados celulares vão se diferenciando para formar cercárias. Os esporocistos secundários migram da região cefalopodal para as glândulas digestivas, local com riqueza nutritiva.

A transformação dos esporocistos em cercárias ocorre apenas quando atingem sua localização permanente, nas glândulas digestivas do caramujo (COELHO et. al., 2008). Os esporocistos podem formar várias gerações de cercárias. O desenvolvimento de *S. mansoni* em *Biomphalaria glabrata*, desde a penetração do miracídio até a produção de cercárias e sua liberação para o meio aquático, pode ocorrer dentro de um período de 27 a 30 dias, em condições ideais de temperatura (cerca de 28° C). Um único miracídio pode gerar aproximadamente 300 mil cercárias (FAUST; HOFFMAN, 1934), em contato com o hospedeiro definitivo estas larvas reiniciam o ciclo (MARTINS-SOUZA, 2006; MELO, 2010).

2.3 Aspectos Biológicos do *Biomphalaria* sp.

Os moluscos do gênero *Biomphalaria* encontra-se no filo Mollusca, classe Gastropoda, subclasse Pulmonata, Ordem Basommatophora e família Planorbidae. Apresentam uma concha discoidal enrolada em espiral plana, a qual apresenta um aprofundamento do giro central de ambos os lados (PARAENSE, 2008). De coloração naturalmente acastanhada, podendo variar sobre influência das condições ambientais.

São encontrados em diferentes habitats; charcos, corpos d'água parados ou com baixa correnteza e de pequena profundidade, sobre temperatura de 20°-26°C, pH de 7-8 e salinidade máxima de 6000 ppm, em ambientes hídricos que não apresentem estas condições, não é habitado por esses moluscos (OMS, 1994). Vários fatores influenciam a distribuição e abundância populacional dos caramujos como os fatores bióticos e abióticos do ambiente, fatores comportamentais, genéticos, reprodutivos e interações com outras espécies (BARBOSA, 1995). Sua dinâmica populacional depende de determinadas condições geográficas tais como relevo, composição do solo, hidrogeografia e o regime de chuva (FREITAS, 1978).

Os gastrópodes têm diversos hábitos alimentares, podem ser considerados herbívoros, pastadores, detritivos, filtradores de plâncton, carnívoros e predadores (BARBOSA, 1995). Alimentam-se através da raspagem de substrato (macrófitas ou depósitos de matéria orgânica), dotados de detritos, bactérias, algas (FREITAS, 1978).

São hermafroditas, se reproduzem preferencialmente por fecundação cruzada ou por autofecundação na ausência de outro caramujo. Os ovos e espermatozoides são produzidos no mesmo indivíduo por uma glândula denominada ovotéstis, composta por vesículas piriformes simples, bifurcadas (PARAENSE, 2008). A maturidade sexual das espécies de *Biomphalaria sp.* é alcançada entre os dias 35 e 50 dias. A fertilização é interna, os ovos são encapsulados para a proteção, entretanto, seu desenvolvimento embrionário ocorre externamente, durante 7-9 dias ocorre sua eclosão (GUIMARÃES, 2007).

No ambiente natural suas desovas são liberadas em folhas de plantas aquáticas, ou em pedras e conchas de outros caramujos. Podem ser encontrados em lagos, pântanos, rios, canais de irrigação e drenagem (REY, 2001; SILVA, 2004). Em período de estiagem, conseguem sobreviver, graças a sua capacidade de resistência a dessecação, no entanto, ocorre uma diminuição drástica da população devido a pouca oferta de coleções hídricas, já na estação chuvosa, promovem a recolonização na área (SILVA, 2004).

2.4 Caracterização da infecção do *Biomphalaria sp.* por *Schistosoma mansoni*.

Os trematódeos digenéticos apresentam em suma, uma grande variedade em seu desenvolvimento, além de grande complexidade. Uma característica marcante na interação molusco-parasito é o elevado grau de especificidade. Muitos estudos relatam um número restrito de espécies de *Biomphalaria sp.* que apresentam suscetibilidade a uma determinada cepa de *Schistosoma*. Dá-se o nome de compatibilidade à relação que permite o parasito reconhecer, penetrar e se desenvolver dentro do caramujo, e posteriormente liberar cercárias (SOUZA et al. 1995^a; VAN DER KNAAP; LOKER, 1990; WEBSTER; DAVIES, 2001). Uma interação incompatível, que ocorre nos caramujos resistente, acontece quando o miracídio de *S. mansoni* falha ao completar algum destes eventos, ou, caso consiga, é reconhecido pelo organismo do caramujo como um corpo estranho e é então destruído pelo sistema interno de defesa (WEBSTER & DAVIES 2001).

No Brasil, apenas três espécies foram encontradas naturalmente infectadas pelo parasito: *B. glabrata* (Say, 1918), *B. tenagophila* (Orbigny, 1835) e *B. straminea* (Dunker, 1848), sendo estas responsáveis pela transmissão e manutenção do parasito no país. Já *B. amazonica* (Paraense, 1966) e *B. peregrina* (Orbigny, 1835), embora sejam encontradas infectadas em ambiente natural, podem ser infectadas em experimentos laboratoriais, e por isso são consideradas hospedeiras em potencial de *S. mansoni* (CORRÊA; PARAENSE, 1971; PARAENSE, 1973). A suscetibilidade encontrada das diferentes espécies de *Biomphalaria* à infecção pelo *S. mansoni* é variável, podendo ser dependente da cepa do parasito. *Biomphalaria glabrata* é a espécie mais compatível, enquanto *B. tenagophila* apresenta-se mais resistente à infecção pelo *S. mansoni*, conforme demonstrado por Silva et al. (1994) e Souza et al. (1995a,b).

B. glabrata é a principal espécie transmissora da esquistossomose no Brasil, devido a sua ampla distribuição geográfica e alta taxa de suscetibilidade ao *S. mansoni*, sendo esta espécie a principal mantenedora da infecção no estado de Minas Gerais e Bahia (PARAENSE, 1986), onde se concentra o maior número de pessoas infectadas no país (MARTINS-SOUZA, 2006). A espécie *B. tenagophila* é a segunda com importância epidemiológica na transmissão da esquistossomose no

Brasil (PEREIRA, 2009). Esta espécie foi encontrada inicialmente, em uma grande área dos estados de São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul (PARAENSE, 1970). *B. straminea*, é menos susceptível que *B. glabrata*, entretanto, apesar da baixa suscetibilidade à infecção por *S. mansoni*, é entre as três espécies a que apresenta maior abrangência populacional em todo o Nordeste brasileiro, principalmente no Ceará (PEREIRA, 2009). Esta espécie consegue resistir a condições climáticas mais rigorosas, no período de seca, se enterram quando ainda existe lama, permanecendo viável durante todo o período de estiagem (ROSAS, 1987; SOUSA, 2012). Esta capacidade de resistência a períodos secos e à dessecação constitui uma de suas adaptações que lhe conferiram predomínio na região nordestina, sendo muito importante do ponto vista epidemiológico, devido a sua ampla distribuição e por estar associada a elevados índices de infecção humana e formas graves da doença (PEREIRA, 2009).

Segundo Paraense & Corrêa (1963), diferentes linhagens de *Biomphalaria glabrata* apresentavam variação de suscetibilidade frente a uma única cepa do *S. mansoni* de Belo Horizonte – Minas Gerais. Com relação à espécie *B. tenagophila*, Paraense e Corrêa (1978) demonstraram que em 18 localidades do Brasil onde foi coletada esta mesma espécie, apresentava grande variação de suscetibilidade à infecção para uma determinada linhagem de *S. mansoni*, variando de 0 a 91,5 %. Estudos realizados por Souza e Lima (1997) apontam índices de infecção de 75,3 % para *B. glabrata*, 32,5 % para *B. tenagophila* e 11,3 % para *B. straminea* expostas à infecção pelo *S. mansoni* da linhagem SJ.

Trabalhos preliminares mostraram que a resistência de *Biomphalaria* sp. pode estar associada a fatores genéticos. O primeiro estudo que comprovou isso foi realizado por Newton (1954), testando uma linhagem de *B. glabrata* proeminente de Salvador, BA, empregando um mutante albino como marcador, com uma cepa portorriquenha do parasito. Percebendo também a influência da idade na suscetibilidade do hospedeiro intermediário (GUARALDO, 1981). OLIVEIRA *et. al.* (2008) em seu estudo investigou a variabilidade genética entre linhagens susceptíveis e resistentes de *B. glabrata* e *B. tenagophila* por meio de técnicas moleculares. Neste estudo foi detectada pouca variação no perfil molecular entre os indivíduos resistentes e susceptíveis de *B. tenagophila* analisados.

Richards e Shade (1987) demonstraram que o caráter resistência, adquirido na maturidade, é determinado por um único gene dominante, com herança mendeliana. No entanto, a influência genética na determinação do grau de suscetibilidade de *B. tenagophila* foi demonstrada também experimentalmente. Os autores demonstraram que a linhagem de *B. tenagophila* isolada da reserva ecológica do Taim – RS era resistente à infecção por *Schistosoma mansoni* de todas as cepas testadas (COELHO et al., 2004).

A variação de suscetibilidade de *Biomphalaria* sp. frente ao *S. mansoni* é diretamente influenciada também pelos fatores comportamentais e fisiológicos do molusco. Visto que, uma vez encontrado um hospedeiro compatível, a determinação do nível de suscetibilidade do hospedeiro intermediário com o vetor pode estar associada às diferenças genéticas dos moluscos, bem como pela constituição genética do *Schistosoma* sp. (SOUZA et al., 2001), podendo ser correlacionada também, com a sua origem, bem como, a sua adaptabilidade ambiental, e até mesmo com a diferença de idade dos moluscos (PARAENSE, 1972). Estes diferentes fatores podem interferir no sistema de defesa interno do molusco, influenciando a determinação da suscetibilidade ou resistência de *Biomphalaria* à infecção pelo *S. mansoni* (MARTINS-SOUZA, 2006).

Em se tratando da relação parasito-hospedeiro, deve ser levado em consideração todos os mecanismos que regem essa interação, totalmente dependente da compatibilidade entre parasito e o hospedeiro e da diversidade genética entre molusco e parasita. Enquanto, o hospedeiro possui componentes imunológicos habilitados em reconhecer e diferenciar moléculas próprias das moléculas não-próprias, o parasita possui uma série de mecanismos de evasão, como por exemplo, o mimetismo de moléculas do molusco. O parasita também pode interferir no sistema de defesa do caramujo excretando moléculas capazes de inibir a ação dos mecanismos de defesa do hospedeiro intermediário (SILVA-NETO, 2012; SOUZA et.al, 2001).

No que diz respeito à resistência e susceptibilidade, refere-se principalmente aos mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro intermediário. E este é regido basicamente por hemócitos circulantes e fixos, e seus componentes solúveis (MATTOS et al., 2011, PEREIRA, 2009; MARTINS-SOUZA et. al., 2006). A composição celular da hemolinfa de *Biomphalaria* e a capacidade de ativação das

suas células durante a infecção por *S. mansoni* poderá definir a sobrevivência do parasito no interior do hospedeiro. Vários estudos demonstraram que os hemócitos são os principais elementos de defesa do sistema imune dos caramujos, atuando na fagocitose de microorganismos e no encapsulamento de invasores maiores tais como os helmintos (NEGRÃO-CORRÊA et. al., 2008).

Os hemócitos são células circulantes que são os principais efetores da destruição do parasita pelo sistema interno de defesa do molusco, sendo capazes de migrar livremente de dentro para fora dos tecidos. Os hemócitos podem ser produzidos por vários tecidos hematopoéticos e possuem capacidade de realizar fagocitose de patógenos, além de promover o fenômeno de explosão respiratória (NEGRÃO-CORRÊA et. al., 2008).

Alguns estudos apontam uma grandes variações morfológicas de hemócitos de caramujos (GRANATH; YOSHINO, 1983; MATRICON-GONDRAN; LETORCART, 1999). A existência dessa variação pode estar associada às diferenças de susceptibilidade e/ou resistência destas espécies à infecção por *S. mansoni* (MARTINS-SOUZA et al.; 2006). A caracterização, morfológica e bioquímica dos hemócitos indica a presença de duas populações distintas em tamanho e granulosidade, os chamados hialinócitos e granulócitos (MARTINS-SOUZA et al., 2009; MATRICON-GONDRAN; LETROCART, 1999; JOHNSTON; YOSHINO, 2001). Os hialinócitos correspondem a 10% dos hemócitos circulantes, são células pequenas e esféricas com um grande núcleo circundado por uma fina camada de citoplasma, rico em ribossomos e mitocôndria, apresentando um retículo endoplasmático rugoso e pequena quantidade de lisossomos, não apresentam pseudópodes (MARTINS-SOUZA et al., 2003). Já os granulócitos representam 90% dos hemócitos, são células maiores e polimórficas, apresentam citoplasma grande, contendo grânulos basofílicos, complexos de golgi bem desenvolvido, densos aglomerados de lisossomos e mitocôndrias, com grande presença da enzima fosfatase ácida (MARTINS-SOUZA et al.; 2003).

Apesar da importância dos hemócitos, não se deve subestimar a importância dos fatores solúveis da hemolinfa, cujos fatores auxiliam a atuação dos hemócitos. Pesquisas demonstraram que os fatores da hemolinfa são capazes de destruir os esporocistos sem a participação dos hemócitos (VASQUEZ; SULLIVAN, 2001). No entanto, outros estudos mostraram que a hemolinfa juntamente com os hemócitos

potencializam a proteção dos moluscos contra as larvas de *S. mansoni* (BARBOSA et al., 2006). Em contrapartida, nos estudos realizados por Borges et al., (2006) demonstraram que hemócitos da hemolinfa e tecidos reagem, de forma independente, a partir de diferentes estímulos à infecção do *S. mansoni*, além de encontrar hemócitos com diferentes padrões bioquímicos, o que, segundo os autores, pode indicar células em diferentes estágios de atividade funcional.

Durante o processo de infecção do caramujo, alguns fatores da hemolinfa se encontram em maior expressão como é o caso das lectinas. As lectinas são proteínas que podem ser encontradas na superfície de hemócitos circulantes para atuarem como receptores para corpos estranhos (VAN DER KNAAP; LOKER 1990) ou estarem solúveis na hemolinfa. Possuem a capacidade de se ligar a radicais específicos de monossacarídeos por dois ou mais locais de ligações glicídicas (RICHARDS; RENWRANTZ, 1991; MARTINS-SOUZA et al.; 2006). Zelck *et al.* (1995) investigaram as proteínas do plasma de quatro diferentes linhagens de *B. glabrata* resistentes e suscetíveis a duas cepas de *S. mansoni* e observaram que todos os caramujos apresentaram glicoproteínas e lectinas no plasma. As lectinas mostram especificidade para carboidratos que ocorrem na superfície de hemócitos e do próprio parasito atuando, portanto, como aglutininas e opsoninas. As proteínas relacionadas ao fibrinogênio (FREPs), são capazes de precipitar antígenos do parasito ao ligar-se aos açúcares presentes em seu tegumento (HANINGTON et al., 2010).

Durante a transformação do miracídio dentro do hospedeiro intermediário, o tegumento do parasita é uma importante conexão entre o hospedeiro e o trematódeo (JOHNSTON; YOSHINO 1996), sendo composto por moléculas altamente glicosiladas que se ligam aos fatores solúveis da hemolinfa. Estes componentes solúveis tem um papel relevante no reconhecimento do parasito pelos hemócitos e também na sua ativação. Além do mais, as glicoproteínas excretadas e secretadas pelo parasito também se ligam aos hemócitos através de receptores de carboidratos, formando uma ligação de lectina com carboidratos que pode mediar a associação de hemócitos com o tegumento do *S. mansoni* (MARTINS-SOUZA *et al.*, 2006).

Com base no estudo de Negrão-Corrêa *et al.* 2008, foi observado uma redução significativa na redução de hemócitos circulantes na hemolinfa, poucas horas depois da infecção, principalmente em caramujos resistentes. No entanto,

Lodes & Yoshino (1990) em sua pesquisa observaram que nas linhagens de caramujos suscetíveis os produtos excretados e secretados por esporocistos de *S. mansoni* inibem a mobilidade de hemócitos, enquanto que nas cepas resistentes esta mobilidade é estimulada. Estudos demonstraram a presença de carboidratos como principais componentes do tegumento de miracídios e esporocistos de *S. mansoni* (ZELCK et. al., 1990), e, por conseguinte Hahn et. al. (2000) demonstrou que estas glicoproteínas podem estimular a produção de ROS, resultando na morte do parasito. Entretanto, Martins-Souza (2006) confirmou a produção de ROS em linhagens resistentes e suscetíveis de *B. tenagophila* frente ao *S. mansoni*, porém não correlacionou a produção de ROS com a resistência ou suscetibilidade.

Espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas de nitrogênio (NOS) também são produzidas pelos hemócitos, na conhecida explosão respiratória (BAYNE, 2009; SILVA-NETO, 2012). Estas moléculas podem atuar como mediadores tanto do dano oxidativo como nas vias de sinalização intracelular relacionadas à imunidade. Um EROS específico, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), mostrou-se envolvido na morte de esporocistos mediados por hemócitos (GOODALL et. al., 2004).

Muitos pesquisadores acreditam que a defesa interna dos caramujos normalmente ocorre mediada pela destruição parcial ou total do esporocisto primário nas primeiras horas de contato com o miracídio (BAYNE et. al., 2001; MARTINS-SOUZA et.al., 2003). A destruição dos esporocistos pelos hemócitos inicia-se com a atração e adesão dos hemócitos na superfície do esporocisto primário. Especificamente, muitos aspectos que regem a interação *S. mansoni/Biomphalaria* sp. têm sido pesquisados e elucidados nos últimos anos, no entanto, os mecanismos de defesa naturais responsáveis pela destruição da maioria das larvas dentro do corpo do hospedeiro são ainda desconhecidos (CARVALHO et. al., 2008).

2.5 Revisão Sistemática

A Revisão sistemática é um método de pesquisa sistemático e padronizado que se estrutura a partir da análise criteriosa de dados disponíveis na literatura. Além de sintetizar os resultados de um conjunto de estudos de interesse, a revisão sistemática também permite avaliar de forma objetiva e reproduzível a qualidade da evidência científica sobre temática delimitada, identificando suas limitações e potencialidades (GALVÃO et. al., 2004; MANCINI, 2007). Nos dias atuais, dispomos de uma crescente escala de evidências científicas provenientes de pesquisas disponibilizadas para os pesquisadores de todo o mundo em se tratando dos mais diversos assuntos. Entretanto, muitas das vezes os resultados destes estudos são conflitantes e desta maneira, o pesquisador necessita de recursos e de mais tempo para avaliar e interpretar todas essas informações. É nesse sentido que estudos de revisão sistemática se aplicam, auxiliando e fornecendo essas evidências sumarizadas em um formato mais acessível e compreensível (BRASIL, 2012). É evidente que nem todas as hipóteses de pesquisa podem ser respondidas por estudos padronizados, e é neste ponto que a aplicabilidade da revisão sistemática se mostra mais eficaz.

A revisão sistemática requer uma metodologia clara, bem definida, e previamente planejada, para responder uma pergunta específica, utilizando métodos próprios para coletar, identificar e selecionar os estudos de interesse. Estas etapas devem seguir critérios pré estabelecidos para definir a elegibilidade de estudos e também sintetizar e interpretar os dados encontrados (CASTRO, 2010). Toda esta estrutura é utilizada para evitar viés metodológico (tendenciosidade), visando minimizar os erros nas conclusões estabelecidas a partir da evidência disponível (ROUNDTREE et. al., 2008). Isso possibilita que diferentes pesquisadores possam utilizar mais rapidamente o conjunto de informações contidas neste tipo de estudo e que possam seguir os mesmos protocolos de pesquisa para chegar em conclusões semelhantes (AZEVEDO, 2010).

Apesar da imensa contribuição, revisões sistemáticas podem apresentar potenciais limitações, como a heterogeneidade dos estudos identificados e incluídos, que pode reduzir a força da evidência científica sobre a temática em análise. Por

outro lado, pode apresentar uma visão geral do estado da arte sobre os temas a serem revisados. Assim, ao apresentar uma grande diversidade de estudos e resultados, passaria exigir que mais bases de dados sejam utilizadas nas pesquisas para não deixar de ser incluído nenhum trabalho de grande relevância (COCHRANE, 2006). Quando a revisão sistemática é submetida a aplicação de métodos estatísticos para análise e sumarização dos dados, passa a receber também a denominação de metanálise. A metanálise possibilita aumentar a precisão dos dados avaliados, apresentando mais consistência às evidências obtidas (BRASIL, 2012).

A esquistossomose é uma parasitose com crescente prevalência nos últimos anos, apresentando grande repercussão na saúde pública (HANINGTON et al., 2012). Aliado às todas as condições de estabelecimento da doença, sabe-se que a presença do molusco hospedeiro do gênero *Biomphalaria* sp. é imprescindível ao ciclo biológico do vetor *S. mansoni*, constituindo fator determinante para a transmissão e disseminação da doença (TIBIRIÇA et al., 2011). Compreendendo esta importância, vários estudos foram e estão sendo realizados em busca de esclarecer os aspectos que regem a complexidade da interação do hospedeiro intermediário com o *S. mansoni* (CARVALHO et al., 2008). Apesar da imensa gama de trabalhos que visaram compreender melhor esta relação, ainda é necessária uma análise sistemática e integrativa dos resultados obtidos acerca dos diferentes fatores de susceptibilidade e resistência do *Biomphalaria* sp à infecção pelo *S. mansoni*. Desta forma, esta revisão sistemática pode delimitar os fatores que são responsáveis pelos fenótipos de resistência e/ou susceptibilidade de *Biomphalaria* sp. à infecção por *S. mansoni*.

3 OBJETIVOS

Nos itens à seguir são descritos os objetivos do trabalho de forma geral e específica respectivamente.

3.1 Objetivo geral

Apontar fatores moleculares relacionados com a resistência e/ou susceptibilidade de *Biomphalaria sp.* à infecção por *S. mansoni* utilizando a metodologia de revisão sistemática.

3.2 Objetivos específicos

- a) Apontar genes relacionados à resistência e/ou susceptibilidade de *Biomphalaria sp.* frente à infecção por *S. mansoni*;
- b) Relacionar os processos biológicos regulados pelos genes identificados ao fenótipo molecular de resistência e/ou susceptibilidade;
- c) Verificar potenciais associações entre fatores moleculares de resistência e/ou susceptibilidade identificados com a origem geográfica das linhagens de *Biomphalaria sp.* e das cepas de *S. mansoni*;
- d) Investigar a relação entre fatores moleculares de resistência e/ou susceptibilidade de *Biomphalaria sp.* frente à infecção por *S. mansoni* encontrados;
- e) Identificar as principais metodologias analíticas utilizadas para caracterizar os fatores moleculares de resistência e/ou susceptibilidade de *Biomphalaria sp.* frente à infecção por *S. mansoni*.

4 METODOLOGIA

Neste capítulo são descritas as metodologias utilizadas na obtenção dos resultados.

4.1 Estratégia de busca e seleção dos trabalhos

Para condução desta revisão sistemática, foi utilizada a metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses)(MOHER *et al.* 2009). Para identificar os artigos relacionados ao tema de pesquisa publicados até o momento da pesquisa (10 de Maio de 2017), três pesquisadores independente (ACM, MJM, LFLC) realizaram uma busca abrangente nas bases de dados eletrônicas PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), SCOPUS (<https://www.scopus.com/home.uri>) e WEB OF SCIENCE (<http://login.webofknowledge.com>).

A estratégia de busca de artigos originais foi composta de três componentes: a) *Biomphalaria* sp., b) *S. mansoni* e c) fenótipo do caramujo em relação à resistência à infecção pelo *S. mansoni*. Para a busca dos artigos foi inicialmente desenvolvido um filtro de pesquisa com descritores padronizados extraídos da plataforma MESH (*Medical Subject Heading Terms*), a qual é utilizada para a recuperação de registros no MEDLINE a partir da interface de pesquisa PUBMED. Para identificar estudos relevantes indexados e aqueles em processo de indexação, o filtro de pesquisa foi estruturado combinando os descritores selecionados por meio de operadores booleanos AND e NOR, bem como pelo algoritmo Title/Abstract [TIAB]. O mesmo filtro de busca utilizado no PUBMED foi adaptado para as demais bases de dados. A estratégia de busca completa está descrita na Tabela 1.

A triagem inicial dos registros recuperados nas bases de dados foi realizada de forma independente por três pesquisadores (ACM, MJM e LFLC), baseado-se na leitura dos títulos e resumos dos artigos que apareceram na busca. Os estudos

duplicados foram removidos a partir da comparação dos autores, títulos, periódicos e ano de publicação. Somente estudos que investigaram a resistência ou suscetibilidade de caramujos do gênero *Biomphalaria sp.* à infecção por *S. mansoni* foram selecionados para integrar a revisão sistemática.

Após a triagem inicial, seguiu-se com a recuperação e leitura dos textos completos potencialmente relevantes. Nessa fase, todos os artigos foram submetidos à análise de elegibilidade para identificar aqueles que preenchiam os requisitos necessários para a revisão sistemática. A elegibilidade foi avaliada de forma independente pelos três pesquisadores e as discordâncias foram resolvidas após discussão e posterior consenso. Foram incluídos apenas estudos originais *in vivo* e *in vitro* (em português, inglês e/ou espanhol) que realizaram estudos sobre marcadores de resistência e/ou suscetibilidade nos contextos, bioquímico, imunológico e molecular.

Os critérios de exclusão utilizados para esta etapa foram:

- a) Estudos secundários (ex: revisão de literatura, cartas ao editor, editoriais, comentários, síntese de congressos);
- b) *Grey literature* (estudos não submetidos à revisão por pares ou não publicados em periódicos científicos formalmente indexados);
- c) Artigos não encontrados na íntegra;
- d) Artigos que não investigaram fatores de resistência e/ou suscetibilidade de *Biomphalaria sp.* à infecção por *S. mansoni* ou que não foram capazes de identificar os fatores relacionados à resistência e/ou suscetibilidade;
- e) Artigos investigando exclusivamente variáveis abióticas (ex: temperatura, luminosidade, umidade) como fatores de resistência e/ou suscetibilidade à infecção.

Tabela 1 - Filtros de pesquisas utilizados nas três bases de dados

PUBMED	Registros	Horário	Data
#1 – (Biomphalaria[TIAB] OR “Biomphalariaglabrata”[TIAB] OR “Biomphalariastraminea”[TIAB] OR “Biomphalariatenagophila”[TIAB] OR “Biomphalaria alexandrina”[TIAB] OR snail[TIAB])	14287	10:03	08/05/2017
#2 – (“Schistosoma mansoni”[TIAB] OR “Schistosomiasis mansoni”[TIAB] OR “Schistosomiasis”[TIAB])	23002	10:04	08/05/2017
#3 – (“Host-pathogeninteraction*”[TIAB] OR Phenotype[TIAB] OR Genotype[TIAB] OR “Biomphalariaresistance”[TIAB] OR “ResistantBiomphalaria”[TIAB] OR “Resistantsnail”[TIAB] OR “SusceptibleBiomphalaria”[TIAB] OR “BiomphalariaSusceptibility”[TIAB] OR “SusceptibleSnail”[TIAB])	397137	10:05	08/05/2017
Filtros combinados - (#1, #2 e #3) – ((Biomphalaria[TIAB] OR “Biomphalariaglabrata”[TIAB] OR “Biomphalariastraminea”[TIAB] OR “Biomphalariatenagophila”[TIAB] OR “Biomphalaria alexandrina”[TIAB] OR snail[TIAB]) AND (“Schistosoma mansoni”[TIAB] OR “Schistosomiasis mansoni”[TIAB] OR “Schistosomiasis”[TIAB]) AND (“Host- pathogeninteraction*”[TIAB] OR Phenotype[TIAB] OR Genotype[TIAB] OR “Biomphalariaresistance”[TIAB] OR “ResistantBiomphalaria”[TIAB] OR “Resistantsnail”[TIAB] OR “SusceptibleBiomphalaria”[TIAB] OR “BiomphalariaSusceptibility”[TIAB] OR “SusceptibleSnail”[TIAB]))	76	10:16	08/05/2017
SCOPUS			
#1 – (TITLE-ABS-KEY(“Biomphalaria”) OR TITLE-ABS- KEY(“Biomphalariaglabrata”) OR KEY(“Biomphalariastraminea”) OR TITLE-ABS- KEY(“Biomphalariatenagophila”) OR TITLE-ABS- KEY(“Biomphalaria alexandrina”) OR TITLE-ABS-KEY(“snail”))	39395	09:17	10/05/2017
#2 –	34953	09:20	10/05/2017

(TITLE-ABS-KEY("Schistosoma mansoni") OR TITLE-ABS-KEY("Schistosomiasis mansoni") OR TITLE-ABS-KEY("Schistosomiasis"))			
#3 – (TITLE-ABS-KEY("Host-pathogeninteraction") OR TITLE-ABS-KEY("Phenotype") OR TITLE-ABS-KEY("Genotype") OR TITLE-ABS-KEY("Biomphalariaresistance") OR TITLE-ABS-KEY("ResistantBiomphalaria") OR TITLE-ABS-KEY("Resistantsnail") OR TITLE-ABS-KEY("SusceptibleBiomphalaria") OR TITLE-ABS-KEY("BiomphalariaSusceptibility") OR TITLE-ABS-KEY("SusceptibleSnail"))	957440	09:23	10/05/2017
Filtros combinados - (#1, #2 e #3) – (TITLE-ABS-KEY ("Biomphalaria")) OR TITLE-ABS-KEY ("Biomphalaria glabrata") OR TITLE-ABS-KEY ("Biomphalariastraminea") OR TITLE-ABS-KEY ("Biomphalaria tenagophila") OR TITLE-ABS-KEY ("Biomphalaria alexandrina") OR TITLE-ABS-KEY ("snail") AND (TITLE-ABS-KEY ("Schistosoma mansoni")) OR TITLE-ABS-KEY ("Schistosomiasis mansoni") OR TITLE-ABS-KEY ("Schistosomiasis") AND (TITLE-ABS-KEY ("Host-pathogen interaction")) OR TITLE-ABS-KEY ("Phenotype") OR TITLE-ABS-KEY ("Genotype") OR TITLE-ABS-KEY ("Biomphalaria resistance") OR TITLE-ABS-KEY ("ResistantBiomphalaria") OR TITLE-ABS-KEY ("Resistantsnail") OR TITLE-ABS-KEY ("SusceptibleBiomphalaria") OR TITLE-ABS-KEY ("BiomphalariaSusceptibility") OR TITLE-ABS-KEY ("SusceptibleSnail")	255	09:25	10/05/2017
WEB OF SCIENCE			
#1 – TS=Biomphalaria OR TS=Biomphalariaiglabrata OR TS=Biomphalariastraminea OR TS=Biomphalaria tenagophila	29506	08:49	10/05/2017

OR TS=Biomphalaria alexandrina OR TS=snail			
#2 – TS=Schistosoma mansoni OR TS=Schistosomiasis mansoni OR TS=Schistosomiasis	23710	08:51	10/05/2017
#3 – TS=Host-pathogeninteraction OR TS=Phenotype OR TS=Genotype OR TS=Biomphalariaresistance OR TS=ResistantBiomphalaria OR TS=Resistantsnail OR TS=SusceptibleBiomphalaria OR TS=BiomphalariaSusceptibility OR TS=SusceptibleSnail	669108	08:54	10/05/2017
Filtros combinados - (#1, #2 e #3) – (TS=Biomphalaria OR TS=Biomphalariaglabrata OR TS=Biomphalariastraminea OR TS=Biomphalariatenagophila OR TS=Biomphalaria alexandrina OR TS=snail) AND (TS=Schistosoma mansoni OR TS=Schistosomiasis mansoni OR TS=Schistosomiasis) AND (TS=Host-pathogeninteraction OR TS=Phenotype OR TS=Genotype OR TS=Biomphalariaresistance OR TS=ResistantBiomphalaria OR TS=Resistantsnail OR TS=SusceptibleBiomphalaria OR TS=BiomphalariaSusceptibility OR TS=SusceptibleSnail)	583	08:57	10/05/2017

4.2 Extração dos dados

Após leitura dos artigos selecionados para serem incluídos na revisão sistemática, os dados qualitativos presentes nestes trabalhos foram extraídos e tabulados em uma planilha estruturada. Foram utilizadas as seguintes categorias de dados:

- a) Características das publicações: autor, ano e país;
- b) Características dos caramujos das espécies do gênero *Biomphalaria*, linhagem utilizada, perfil de resistência descrito para a linhagem, origem geográfica das linhagens e idade dos animais (jovem ou adulto). Caso a idade dos animais não fosse indicada pelo artigo, foi adotado o seguinte critério: caramujos com conchas

possuindo diâmetro menor ou igual a 8 mm eram considerados jovens e caramujos com conchas possuindo diâmetro maior que 8 mm eram considerados adultos (CARVALHO et. al., 2008).

c) Características metodológicas relacionadas ao processo de infecção dos caramujos por *S. mansoni*: Nome da cepa de *S. mansoni*; origem geográfica da cepa de *S. mansoni* utilizada, tamanho do inóculo (quantidade de miracídios por animal) e duração da infecção.

d) Métodos analíticos utilizados (tipo de técnica utilizada – ex: molecular, bioquímica, imunológica)¹ para identificar os fatores moleculares envolvidos no perfil de susceptibilidade ou resistência à infecção por *S. mansoni*.

e) Fatores identificados como envolvidos no processo de susceptibilidade ou resistência à infecção por *S. mansoni*: nome, expressão antes e após a infecção, relação com resistência ou com susceptibilidade à infecção.

4.3 Análise de qualidade

Para verificar a qualidade metodológica empregada em todos os artigos incluídos na revisão sistemática, foi utilizado os critérios descritos no guia ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*) (MCGRATH; LILLEY, 2015). Estes critérios são baseados em descrições breves das características essenciais de cada estudo, tais como aspectos éticos, procedimentos metodológicos, número de amostras, manutenção dos animais, métodos estatísticos, uso de grupo experimental controle, conclusão a partir dos resultados e financiamento. Considerando a proposta desta revisão sistemática e a especificidade do uso de caramujos como modelos animais, foi construída uma tabela que resumiu todos os aspectos relevantes para esta revisão sistemática descritos no guia ARRIVE. É importante ressaltar que a indicação de baixa qualidade dos estudos não indica necessariamente que os estudos foram conduzidos de forma inadequada e sim que existe uma falha na descrição das informações presentes neste estudo (HOOIJMANS et al., 2010).

5 RESULTADOS

5.1 Estudos incluídos

Aplicando a estratégia de busca descrita, conforme apresentado na Figura 5 foram inicialmente identificados 914 registros, sendo 76 registros encontrados na base de dados PUBMED, 255 no SCOPUS e 583 encontrados no WEB OF SCIENCE. Destes, 224 registros foram excluídos em função da duplicidade entre as bases citadas, permanecendo 690 artigos para a próxima etapa. Mediante avaliação de títulos e resumos, 501 registros foram excluídos por uma ou mais das seguintes razões: estudos que não investigaram a resistência e a suscetibilidade de caramujos do gênero *Biomphalaria* sp, frente à infecção de *S. mansoni*; estudos que não envolviam espécies de *Biomphalaria* sp.; estudos que analisavam apenas a variabilidade genética dos hospedeiros intermediários; estudos experimentais em camundongos e humanos e estudos que não explicitaram o modelo experimental utilizado.

Após a exclusão inicial, restaram 189 artigos que foram acessados por completo e avaliados na análise de elegibilidade, na qual foram retirados 123 artigos que se enquadraram nos critérios de exclusão [Revisões (n= 3); não identificaram o fator de resistência (n=98); fatores abióticos (n=6); artigo completo não encontrado (n=16)]. Portanto, foram identificados 66 estudos publicados entre 1978 até 2016.

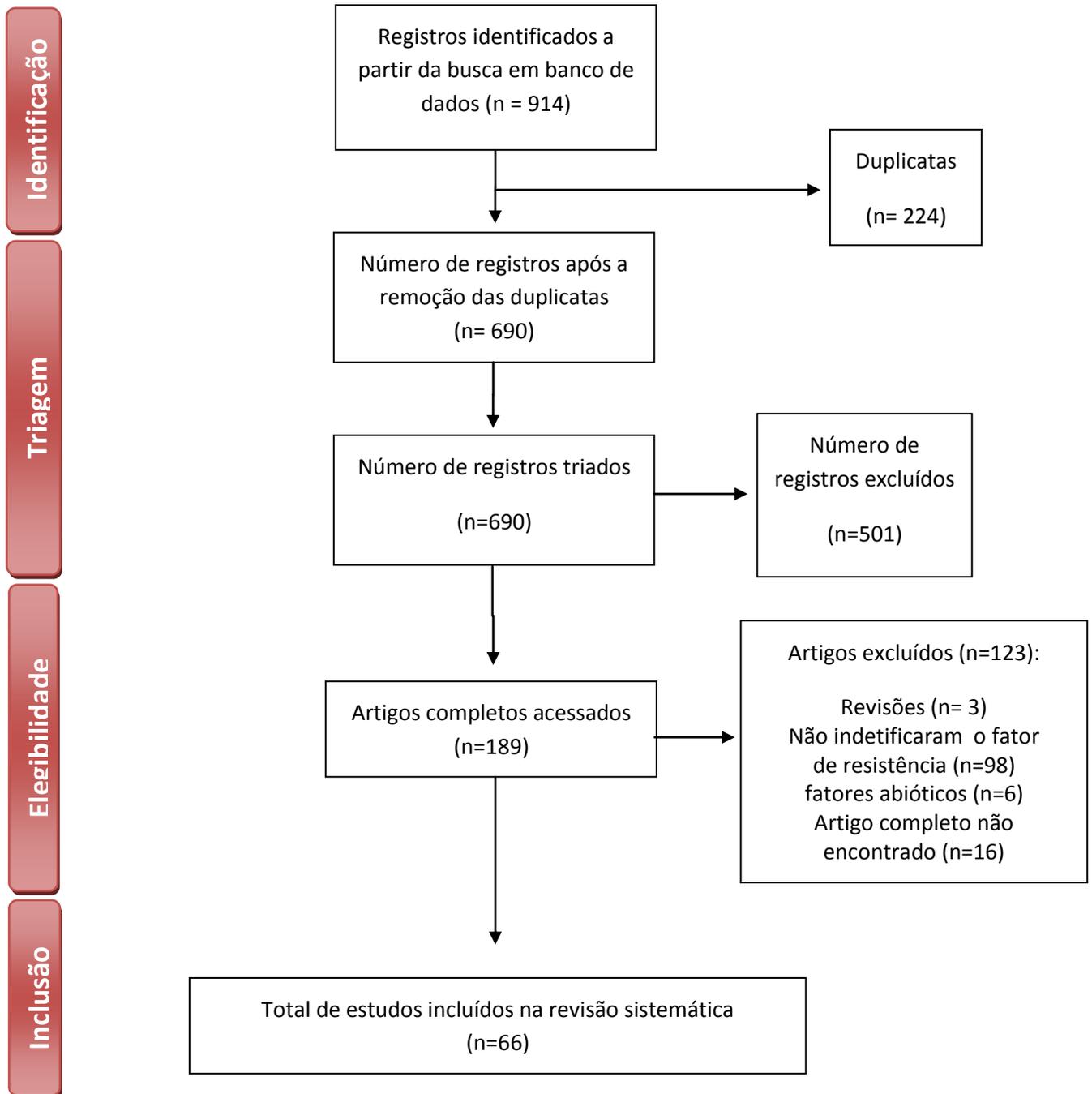


Figura 5 - Fluxograma da seleção de artigos que foram incluídos na revisão sistemática.
 FONTE: Da autora. Baseado em *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta Analyses*– PRISMA (MOHER et al. 2009)

As características gerais de todos os estudos incluídos são mostradas na Tabela Suplementar 1 que encontra-se em anexo. A maior parte dos estudos (37/56,06%) foram publicados de 2001 a 2010, enquanto no período de 2011 a 2016 foram publicados 21 estudos (31,82%) que investigaram a resistência e a suscetibilidade de caramujos do gênero *Biomphalaria* sp. frente à infecção por *S. mansoni* (Figura 6). As publicações foram originárias de oito diferentes países, (Figura 6 e Tabela suplementar S1). A maioria dos estudos foram oriundos da América do Norte (37/56,06%) [EUA (n=34), Canadá (n=2) e México (n=1)], seguida da Europa (18/27,28%) [Reino Unido (n=11), Alemanha (n=4), França (n=3)], América do Sul (9/13,63%) [Brasil (n=9)] e África (1/3,03%) [Egito (n=2)].

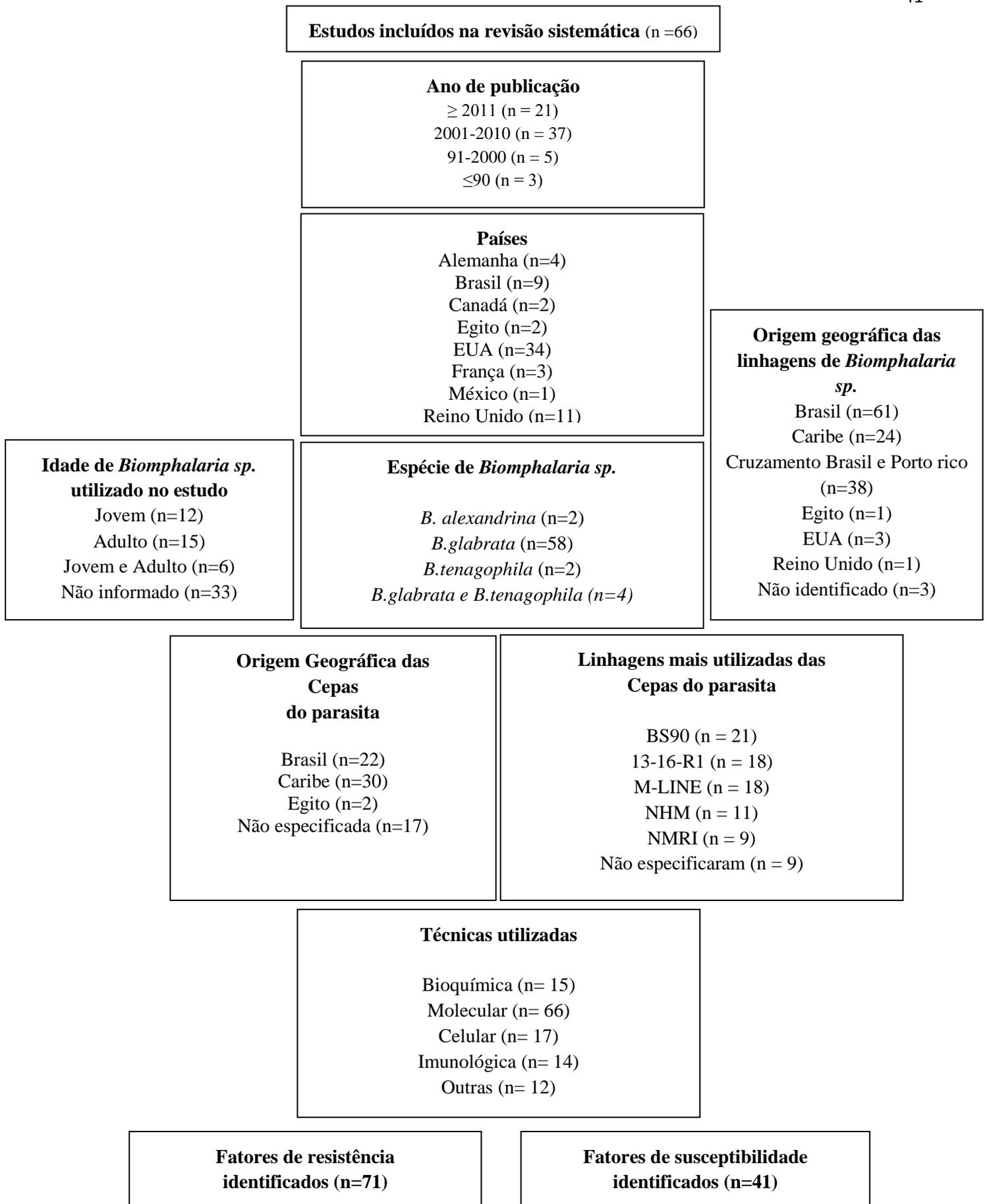


Figura 6 - Representação esquemática dos dados obtidos a partir da Tabelas S01.
 FONTE: Da autora.

5.2 Dados qualitativos extraídos

Para identificação dos fatores de resistência e susceptibilidade do *Biomphalaria* sp. à infecção por *S.mansoni*, os estudos usaram várias espécies de caramujos de *Biomphalaria* sp. como modelo experimental. Entretanto se destaca o uso do *B.glabrata*, o principal hospedeiro intermediário do *S. mansoni* no mundo. A espécie *B. glabrata* foi utilizada em 58 trabalhos (87,88%) e apenas quatro estudos (6,06%) utilizaram outras espécies diferentes de caramujos (*B. alexandrina* e *B. tenagophila*). Em relação às linhagens de *B. glabrata* utilizadas verificou-se que a linhagem BS-90 foi a mais frequentemente utilizada dentre os estudos, pois foi relatada em 21 estudos. Esta linhagem deu origem a linhagem 13-16-R1 (utilizada em 18 estudos) e a linhagem NHM (utilizada em 11 estudos). A linhagem M-line foi utilizada em 18 estudos e da linhagem NMRI usada em 9 estudos. Nove estudos não especificaram as linhagens usadas. Portanto, pode-se concluir que a maioria das linhagens de *Biomphalaria* sp. foram oriundas do Brasil (n=61), seguida de 38 linhagens provenientes do Cruzamento em laboratório entre linhagens do Brasil e de Porto Rico, 24 linhagens oriundas do Caribe, três dos Estados Unidos, uma do Egito e uma do Reino Unido. Somente três estudos não identificaram a origem geográfica da linhagem utilizada.

Em relação à idade dos animais utilizados, cerca de 15 estudos (22,73%) utilizaram apenas caramujos adultos e 12 (18,18%) utilizaram apenas caramujos jovens. Seis estudos (9,09%) utilizaram tanto caramujos jovens quanto adultos. No entanto, a maioria dos estudos (33/50%) não informou a idade dos caramujos usados em seus estudos. Esta diversidade de idades utilizadas nos diferentes estudos é reforçada pela diversidade de diâmetro das conchas que os caramujos utilizados exibiam (4-20 mm).

Embora muitas cepas distintas de *S. mansoni* tenham sido utilizadas nos artigos incluídos, a cepa PR1 (originada de Porto Rico) foi a mais frequente, sendo encontrada em pelo menos 18 estudos (27,28%). Independente do país em que os estudos foram realizados, a maioria das cepas foram oriundas do Caribe (30/42,25%), seguidas pelo Brasil (22/30,99%) e Egito (2/3,03%). Cerca de 17

(23,95%) estudos não especificaram a origem geográfica da cepa do parasita utilizada.

Conforme mostrado na Figura 6 e na Tabela Suplementar 2, dos 66 estudos elegidos, foi constatado o uso de diversas técnicas utilizadas para identificar os fatores de resistência e/ou susceptibilidade. Estas técnicas foram utilizadas para averiguar diferenças de expressão gênica ou para identificação de genes e fatores relacionados com o fenótipo resistente ou susceptível. A maioria das técnicas utilizadas era baseada em métodos moleculares (usadas 66 vezes). As metodologias mais exploradas nos artigos incluídos foram a *Reação em Cadeia da Polimerase* (PCR), a transcrição reversa seguida da PCR (RT-PCR) e o qPCR. Além disso, foram utilizadas técnicas celulares (17 vezes), técnicas bioquímicas (15 vezes) e técnicas imunológicas (14). No geral, após o uso das técnicas moleculares as técnicas mais utilizadas foram relacionadas com análises histológicas, Citometria de fluxo, índice de adesão celular, Elisa, Imuno-histoquímica, Sequenciamento de proteínas, Western Blot, determinação da atividade enzimática dentre outros.

5.3 Fatores moleculares associados à Resistência ou Susceptibilidade de *Biomphalaria* sp. à infecção por *S. mansoni*

Conforme evidenciado na Figura 6, a partir dos estudos identificados nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, foram descritos 71 genes de resistência e 41 genes de susceptibilidade. O diagrama de Venn (Figura 7) demonstra o total de genes identificados 57 genes (58,2%) foram relatados exclusivamente para a resistência, 27 genes (27,6%) foram identificados como exclusivos para susceptibilidade e 14 (14,3%) foram relatados em ambos os grupos (Tabela 2).

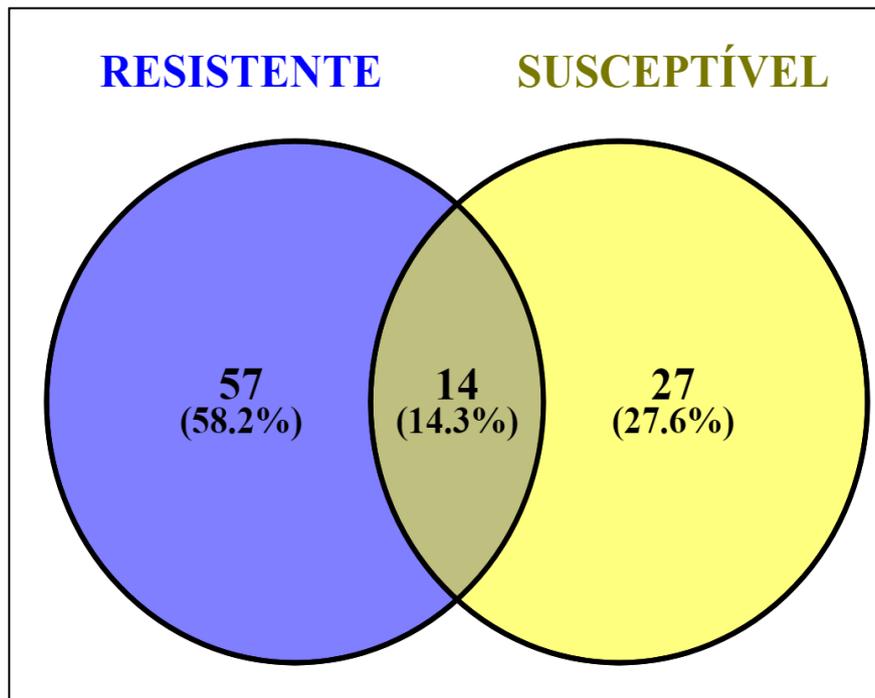


Figura 7 – Diagrama de Venn representando a quantificação dos fatores de Resistência e Suscetibilidade identificados nos estudos.

FONTE: Da autora.

Tabela 2 – Genes de Resistência e Suscetibilidade identificados nos estudos incluídos.

RESISTÊNCIA	RESISTÊNCIA E SUSCEPTIBILIDADE	SUSCEPTIBILIDADE
1. Aif ²	1. Catepsina L	1. Calmodulina
2. Aminoacilase	2. Defensinas	2. Catalase
3. B-Glunacase	3. Actina ^{2R/1S}	3. Catepsina D
4. BgTLR	4. Adesinas	4. Cd760656
5. Caseina alfa s1	5. Alfa-L-fucosidase	5. Cd760684
6. Catepsina B	6. ATP sintase ^{3R/1S}	6. Cistatina B
7. Cistatina	7. Ferritina ^{2R/2S}	7. Citocromo B
8. Cisteínas proteases	8. FREP 2 ^{3R/1S}	8. Dy523263
9. Citocromo C ³	9. HSP70 ^{8R/5S}	9. Dy523267
10. Ck656720	10. HtrA2	10. Elastase
11. Co870193	11. Mioglobina	11. Endonuclease G
12. Copina-1	12. NADH desidrogenase	12. Endoglucanase 1,4 b
13. Dermatopontina 2	13. Peroxiredoxina	13. ERK
14. D-galactose	14. Teromacina	14. Ew996814
15. D-manose		15. Ew996837
16. Elastase 2-like		16. Fas
17. Elav		17. Fucose
18. Ew997032		18. Fumarato
19. Fator de alongamento 1 α ³		19. Glutaciona S – Transferase ²
20. Fator nuclear kappa b		20. Hexose
21. Fibropellina-1 like		21. LDLR
22. FREP 4 ²		22. N-acetilhexosamina
23. FREP 3 ³		23. O-metil-hexose
24. Glicaraldeido 3 fosfato desidrogenase		24. Prim24_524
25. Glutaciona peroxidase		25. Sham-1
26. Glutaciona S-transferase		26. Transcriptase reversa ²
27. Granulina		27. Xilose
28. H ₂ O ₂ (2x)		
29. Histona		
30. HSP90		
31. Importina-7		
32. Infphox ²		
33. KPL2		
34. L14		
35. Lisozima		
36. Loci RADres		
37. Matrilina ³		
38. Miosina II		
39. N-acetyl-d-glucosamina		
40. Órgão produtor de amebócitos		
41. Ornitina descarboxilase		
42. Prim1_771		
43. Prim1_910		
44. Prim6_1024		
45. Prim7_823		

- 46. Proteína s9 ribossomal**
- 47. Proteinase de cisteína**
- 48. Prx 1²**
- 49. EROS³**
- 50. S3**
- 51. S5**
- 52. S60**
- 53. SOD1⁹**
- 54. Titina**
- 55. Trombospondina**
- 56. Tubulina**
- 57. Tirosina fosfatase contendo
dominio de proteina**

Os números em sobrescrito associados aos nomes indicam quantas vezes o gene/molécula foi identificado como fator de resistência (R) ou susceptibilidade (S).

Dentre os fatores de resistência relatados nos estudos, o gene que codifica a enzima Superóxido Dismutase 1 (SOD1), foi o fator mais citado relacionado ao fenótipo resistente, sendo relatado em 9 artigos (13,64%) incluídos na revisão sistemática. Além disso, outros dez genes (FREP-3, FREP-4, matrilina, Fator de alongamento 1 α e, citocromo C) e um metabólito (EROS) foram mais relatados como fatores do fenótipo de resistência. Os genes Aif, Prx1, InfPhoX, H₂O₂ foram relatados apenas em dois estudos. Dentre os genes de suscetibilidade apenas a Glutaciona S-Transferase e a Transcriptase reversa foram citados mais de uma vez (2 estudos).

É importante ressaltar que os genes HSP70, ferritina, ATP sintase, actina, FREP2 foram identificados, tanto como genes de resistência, como também de suscetibilidade. Porém, o HSP70 foi o mais representativo em ambos os grupos dos estudos analisados, visto que, 8 estudos relatam esse gene como fator de resistência, e 5 estudos o referem como fator de suscetibilidade (Tabela 2). Dentre os fatores relatados como especificadamente um fator de susceptibilidade, estão; Glutaciona S – Transferase, Transcriptase reversa, Catalase, Catepsina D, Cistatina B, Citocromo B, Hexose, ERK entre outros. Em uma análise mais detalhada, utilizando apenas os genes que foram identificados mais de uma vez nesta revisão sistemática, verificou-se uma consistência na identificação destes fatores em

estudos que utilizaram linhagens de diferentes regiões geográficas de *B. glabrata* e cepas diferentes de *S. mansoni* (Tabela 3).

Tabela 3 – Genes mais referidos dentre os artigos relacionados ao fenótipo de Resistência e Suscetibilidade de *Biomphalaria sp.* à infecção por *S. mansoni*, identificados nos estudos incluídos.

Gene	Espécie	Linhagem	Origem geográfica da Linhagem de <i>Biomphalaria sp.</i>	Cepa de <i>S. mansoni</i>	Origem geográfica da Linhagem de <i>S. mansoni</i>	Fenótipo atribuído (R X S)
Aif	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1	Porto Rico	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1	Porto Rico	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
Citocromo C	<i>B. glabrata</i>	NHM1742 e NHM3017	(oriundos de BS90) BA, Brasil	BH	MG, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	M-line (S) e BS90 (R)	Cruzamento Brasil e Porto Rico/BA, Brasil	Não-informada	-	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Bs90 (R)	BA, Brasil	NMRI	Porto Rico, EUA	Resistente
Fator alongamento 1α	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	NMRI	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	BS90	BA, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	NMRI	Porto Rico, EUA	Resistente
FREP 4	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Cruzamento Brasil e Porto Rico	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Cruzamento Brasil e Porto Rico	Não-informada	-	Resistente

FREP 3	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Cruzamento Brasil e Porto Rico	Não-informada	-	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Não-informada	-	Não-informada	-	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	M line (S) e BS-90 (R)	Porto Rico, EUA/BA, Brasil	Não-informada	-	Resistente
H₂O₂	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R) e M-O (S)	BA, Brasil/Oregon, EUA	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
Infphox	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (não especificou se é linhagem R e S)	BA, Brasil	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
Matrilina	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	Não-informada	-	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Cabo Frio (S) e Taim (R)	RJ, Brasil/RS, Brasil	LE	MG, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	BS90	BA, Brasil	Resistente
Prx 1	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1(R)	BA, Brasil	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (não especificou se é linhagem R e S)	BA, Brasil	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
EROS	<i>B. glabrata</i>	BgBRE e BgGUA	PE, Brasil/ Ilha de Guadalupe, Caribe	SmBRE e SmGUA	PE, Brasil/ Ilha de Guadalupe, Caribe	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R) e M-O (S)	BA, Brasil/Oregon, EUA	PR1	Porto Rico	Resistente

	<i>B. glabrata</i>	M-line (S) e 13-16-R1 (R)	Porto Rico, EUA/BA, Brasil	PR1	Porto Rico	Resistente
SOD1	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	PR1	Porto Rico	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	NMRI	Porto Rico	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Egito (linhagem R e S não informada)	Egito	Cepa do Egito (n-informada)	Egito	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	PR1	Porto Rico	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	PR1	Porto Rico	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R)	BA, Brasil	Não-informada	-	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (R) e M-O (S)	BA, Brasil/Oregon,EUA	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (linhagens R e S)	BA, Brasil	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1 (cruzamento de cepas Porto Rico e Brasil)	BA, Brasil	PR1	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	NMRI	Porto Rico, EUA	Não-informada	-	Resistente
Actina	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-linel (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	NMRI	Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Cabo Frio (S) e Taim (R)	RJ, Brasil/RS, Brasil	LE	MG, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Cabo Frio (S) e Taim (R)	RJ, Brasil/RS, Brasil	LE	MG, Brasil	Suscetível
ATP sintase	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-linel (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	NMRI	Porto Rico, EUA	Resistente

	<i>B. glabrata</i>	Cabo Frio (S) e Taim	RJ, Brasil/RS, Brasil	LE		MG, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Cabo Frio (S) e Taim	RJ, Brasil/RS, Brasil	LE		MG, Brasil	Suscetível
Ferritina	<i>B. glabrata</i>	NHM (S) e BS-90 (R)	Ambos BA, BRASIL	BH		MG, Brasil	Suscetível
	<i>B. glabrata</i>	NMRI (S) e BS-90 (R)	Porto Rico, EUA/BA, Brasil	Não informada		-	Suscetível
	<i>B. glabrata</i>	NHM (S) e BS-90 (R)	Ambos BA, Brasil	BH		MG, Brasil	Suscetível
FREP2	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-linel (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	PR1		Porto Rico	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-linel (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	Não informada		-	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-linel (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	PR1		Porto Rico	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	NHM1742 (S) e NHM3017 (R)	(oriundos de BA, Brasil)	BS90)	BH	MG, Brasil	Suscetível
HSP70	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	NHM (oriundas de BS90)		BA, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	NHM (oriundas de BS90)		BA, Brasil	Suscetível
	<i>B. glabrata</i>	NHM 3017 (S) e NHM 1742 (R)	(oriundos de BA, Brasil)	BS90)	BH	MG,Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	NHM 3017 (S) e NHM 1742 (R)	(oriundos de BA, Brasil)	BS90)	BH	MG, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Salvador (R) e M-line (S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	NMRI		Porto Rico, EUA	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS-90 (R), LAC2 (não suscetível) e NMRI (S)	BA, Brasil/ Porto Rico, EUA/ Porto Rico, EUA	Não informada		-	Resistente

	<i>B. glabrata</i>	BS-90 (R), LAC2 (não suscetível) e NMRI (S)	BA, Brasil/ Porto Rico, EUA/ Porto Rico, EUA	Não informada	-	Suscetível
	<i>B. glabrata</i>	Cabo Frio (S) e Taim (R)	RJ, Brasil/RS, Brasil	LE	MG, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	Cabo Frio (S) e Taim (R)	RJ, Brasil/ RS, Brasil	LE	MG, Brasil	Suscetível
	<i>B. glabrata</i>	NHM 1981 (R) (derivada de BS90) e NHM 1742 (S)	Ambos (oriundos de BS90) BA, Brasil	NHM	BA, Brasil	Resistente
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/BA, Brasil/Porto Rico, EUA	NMRI	Porto Rico, EUA	Suscetível
	<i>B. glabrata</i>	BS-90 (R), LAC2 (não suscetível) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA/Porto Rico, EUA	Não informada	-	Suscetível
Glutathiona transferase	S- <i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-line(S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	NMRI	Porto Rico, EUA	Suscetível
	<i>B. glabrata</i>	BS90 (R) e M-line(S)	BA, Brasil/Porto Rico,EUA	NMRI	Porto Rico, EUA	Suscetível
Transcriptase reversa	<i>B. glabrata</i>	BS-90 (R), LAC2 (não suscetível) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA/Porto Rico, EUA	Não informada	-	Suscetível
	<i>B. glabrata</i>	BS-90 (R) e NMRI (S)	BA, Brasil/Porto Rico, EUA	NMRI	Porto Rico, EUA	Suscetível

A Tabela 4 mostra que os 98 genes identificados foram agrupados em 19 categorias funcionais de acordo com análise de ontologia gênica. Para esta análise foi verificada a descrição de categoria funcional de cada gene descrita na plataforma Gene do National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). Quando não se encontrava a descrição do processo funcional para o gene de *Biomphalaria* sp., se buscava a descrição em genes homólogos no genoma humano e de camundongos. Conforme mostra a Tabela 4 e Figura 8, foi possível observar a predominância de genes que participam das vias de estresse oxidativo (13/13,26%) e de sistema de defesa. Nas populações de caramujos resistentes, destaca-se os genes identificados para a categoria funcional estresse oxidativo (H_2O_2 , infPhox, prx1, ROIs, SOD1, peroxidases, peroxiredoxina, glutathione S-Transferase, glutathione peroxidase, lociRadres e catalase). Enquanto que nas populações suscetíveis os genes que mais se destacaram são aqueles que apresentam relação com o metabolismo de proteínas, como Htr2, aminoacilase, catepsina B, catepsina L, cisteínas proteases, elastase, lisozima, ornitina descarboxilase, proteases, proteinase de cisteína, catepsina D, catepsina L e cistatina B.

Tabela 4 – Categorização funcional dos genes de Resistência e Suscetibilidade identificados nos estudos incluídos*

CATEGORIA FUNCIONAL
Adesão Celular
Adesina Dermatopontina 2 Trombospondina
Apoptose
Aif Faz Endonuclease G
Estresse celular
HSP70 HSP90
Estresse oxidativo
H2O2 InfPhox Prx 1 EROS SOD1 Peroxidases Peroxiredoxina Glutathiona S-Transferase Glutathiona peroxidase LociRadres Catalase
Metabolismo de carboidratos
Glicosidades Endoglucanase 1,4 b
Metabolismo do ferro
Ferritina
Metabolismo de lipídeos
LDLR Alfa - L- fucosidase
Metabolismo de proteínas
HtrA2 Aminoacilase Catepsina B Catepsina L Cisteínas proteases Elastase Lisozima

Ornitina descarboxilase
 Proteases
 Proteinase de cisteína
 Catepsina D
 Catepsina L
 Cistatina B

Moléculas e Metabólitos

D-galactose
 D-manose
 N-acetyl-D-glucosamina
 Fucose
 Fumarato
 Hexose
 N-acetilhexosamina
 O-metil-hexose
 Xilose

Organização da matriz extracelular

Matrilina
 Fibropellina-1 like
 Miosina
 Titina

Organização do citoesqueleto

Actina
 Tubulina

Produção de energia

Citocromo C
 ATP sintase
 NADH desidrogenase
 Glicaraldeido 3 fosfato desidrogenase
 Citocromo b

Replicação ácidos nucleicos

Transcriptase reversa
 ELAV
 Histona

Sistema de defesa

FREP 4
 FREP
 FREP 2
 Teromacina
 BgTLR
 Defensinas
 Granulina
 Órgão produtor de amebócitos

Síntese de proteínas

Fator de alongamento 1 α

L14

Proteína S9 ribossomal

S3

S5

S-60

Sinalização intracelular

Copina-1

Fator nuclear kappa B

Serina treoninas quinases

Calmodulina

ERK

Transporte de proteínas

Caseína

Importina-7

Transporte de oxigênio

Mioglobina

Não identificada

CK656720

CO870193

EW997032

KPL2

Prim1_771

Prim1_910

Prim6_1024

Prim7_823

tirosina fosfatase domain-containing protein 1-like

CD760656

CD760684

DY523263

DY523267

EW996814

EW996837

Prim24_524

sham-1

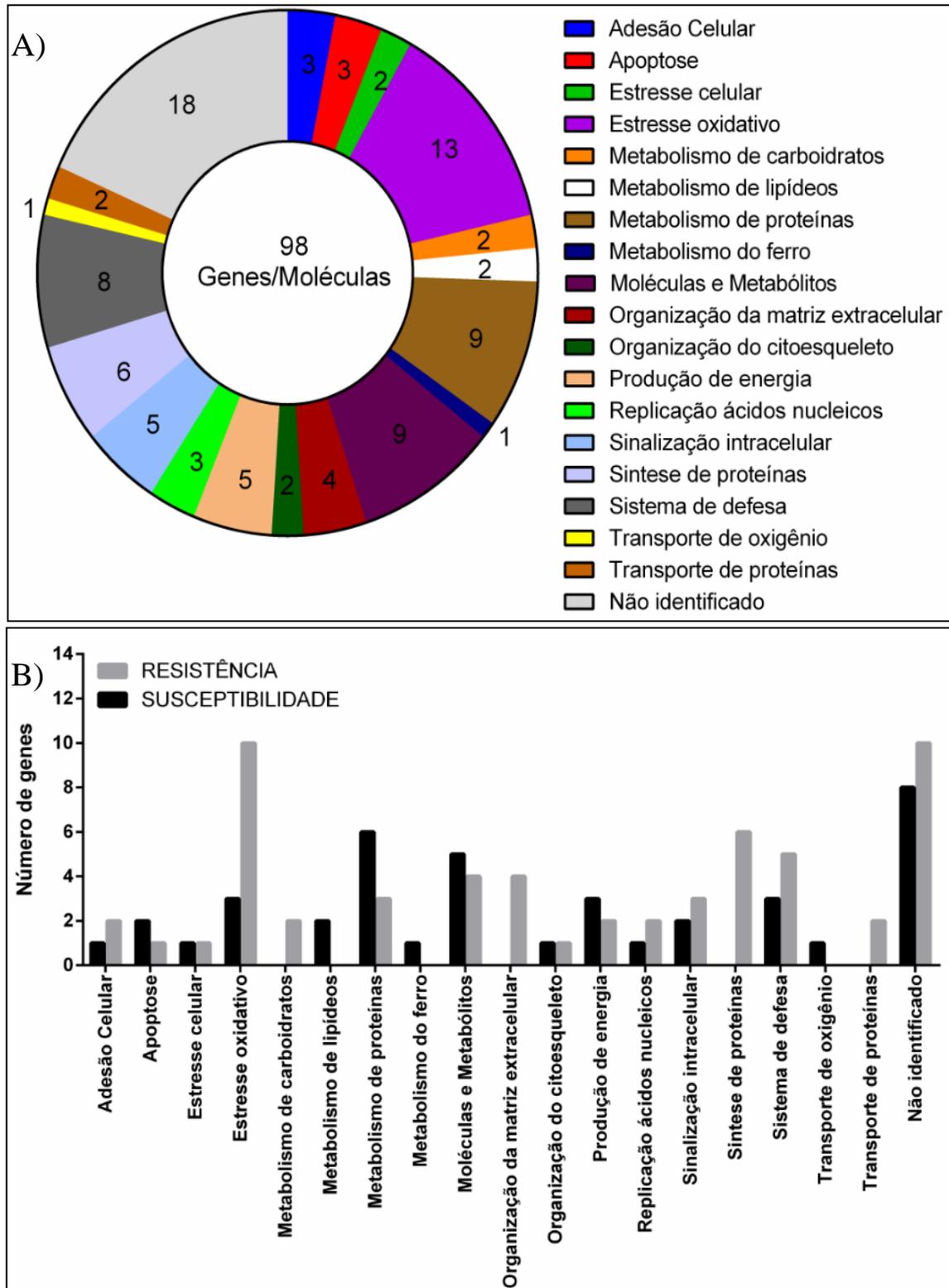


Figura 8 - Identificação dos Processos Biológicos relacionados aos fatores de resistência e susceptibilidade do *Biomphalaria* sp. à infecção por *S. mansoni*. A) Os 98 Genes identificados a partir dos dados descritos nos artigos elegíveis foram submetidos à análise de ontologia gênica para identificação do processo biológico relacionado a cada um dos genes. B) Os fatores de resistência e susceptibilidade foram avaliados separadamente à análise de ontologia gênica para identificação dos principais processos biológicos presentes em cada um dos fenótipos (resistente ou susceptível).

FONTE: Da autora.

5.4 Análise de viés metodológico dos estudos revisados

Aplicando os critérios propostos pelas diretrizes ARRIVE, foram analisados 24 itens relacionados ao viés de estudo para determinar a qualidade dos trabalhos. Foi constatado que nenhum dos estudos cumpriu todos os critérios ARRIVE propostos ($15.54 \pm 2,89$ itens). Investigando individualmente cada item ARRIVE, verificamos que somente 6 estudos relatam a autorização de um comitê de ética para realizarem a pesquisa. Cinquenta e nove estudos delimitaram claramente os grupos experimentais (89,40%), embora 37 deles (56,06%) não informam o número de animais de cada grupo experimental. Em relação a outros critérios de qualidade descritos na tabela, observamos que houve deficiência da maioria dos estudos em relação a descrição de algumas informações propostas pelos critérios ARRIVE, tais como origem dos animais ($n= 18-27,27\%$), a idade dos animais ($n= 37-56,06\%$), a dose infectiva utilizada ($n= 40-60,60\%$), o tempo de infecção ($n= 27-40,91\%$), o modo de infecção ($n= 34-51,51\%$), o uso de grupo controle ($n= 41-62,12\%$), a realização de repetições experimentais ($n= 25-37,88\%$) e o uso métodos estatísticos ($n= 51-77,28\%$). Apenas 6 estudos ($n= 9,09\%$) relataram limitações durante a realização do trabalho.

6 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática mostrou que a maioria dos estudos analisados foram desenvolvidos em países desenvolvidos e indenes à doença, tais como Estados Unidos e Reino Unido (Figura 6). Enquanto países como o Brasil, por exemplo, que é endêmico para esta parasitose, tem apresentado pouca contribuição nos estudos dos fatores de suscetibilidade e/ou resistência do caramujo frente ao *S. mansoni*. A esquistossomose é uma doença parasitária que vem acompanhando a humanidade desde os tempos mais remotos da civilização. De fato, esta é uma doença que vem aumentando sua distribuição mundial continuamente. É sabido que fatores ambientais influenciam de forma importante no estabelecimento da doença. No Brasil, a parasitose é ainda comum em zonas rurais (ROLLEMBERG et. al., 2011) e acredita-se que a sobrevivência do parasito fora do hospedeiro definitivo (o homem) é viabilizada pela pobreza generalizada e os baixos níveis de higiene e saneamento básico (COURA et. al., 2004; ENGELS et. al., 2002). Apesar da complexidade da endemia e do perfil epidemiológico da doença no Brasil, é visível a necessidade de comprometimento dos órgãos públicos e de mais aporte financeiro para o desenvolvimento de pesquisas relacionadas às doenças negligenciadas no país, como é o caso da esquistossomose (TIBIRIÇA et. al., 2011).

Os trabalhos focam o uso como modelo experimental a espécie *B. glabrata* - o principal hospedeiro invertebrado deste helminto em todo mundo. Foram raros os trabalhos que utilizam outras espécies de *Biomphalaria* sp. para investigar as bases moleculares da sua interação com *S. mansoni*. Apesar disso é importante ressaltar que a espécie *B. tenagophila*, vem demonstrando importante atuação epidemiológica. Esta espécie apresenta uma linhagem denominada Taim, que se mostrou completamente resistente ao *S. mansoni* e que está sendo introduzida em áreas de transmissão da esquistossomose visando o controle da doença (ROSA et al, 2013; SILVA-NETO, 2012). É de grande interesse para a saúde pública, o estudo da interação em um modelo completamente resistente a várias cepas de *S. mansoni*, fenótipo não apresentado por nenhuma linhagem de *B. glabrata* (PARAENSE, 2008). Um estudo realizado com a subespécie *B. tenagophila* Taim observaram que esta linhagem permanece resistente em todas as idades, frente à

todas as cepas de *S. mansoni* que foram testadas, e diferentemente da carga parasitária a qual foram submetidas (COELHO et al., 2004).

Embora a maior parte dos estudos encontrados seja oriunda de países desenvolvidos, as cepas do parasita e do hospedeiro intermediário utilizadas são provenientes de países mais pobres, onde ocorre a doença (Figura 6). A variação da suscetibilidade do *Biomphalaria* sp. à infecção por *S. mansoni* tem sido relacionada com elevado grau de especificidade, que pode variar de região para região, devido às diferenças ambientais, sendo esta característica considerada muito relevante na interação parasito-hospedeiro (NEGRÃO-CÔRREA, 2007; NEGRÃO-CÔRREA, 2012). Além do mais, outros elementos são apontados como fatores determinantes do grau de compatibilidade, como a idade e as variações genéticas dos caramujos (RICHARDS; SHADE, 1987; ZUIM et al., 2005). Esta alta especificidade da relação patógeno-hospedeiro é demonstrada na maioria dos trabalhos incluídos nesta revisão sistemática, pois a maioria dos estudos utilizaram para estudar os fatores de resistência e/ou susceptibilidade linhagens de *B. glabrata* oriundas da mesma região geográfica das cepas de *S. mansoni* utilizadas (Tabela S1).

A maioria dos estudos elegidos utilizou linhagens de *B. glabrata* oriundas do Brasil e do Caribe e linhagens derivadas de um cruzamento entre linhagem do Brasil e de Porto Rico. Estas linhagens foram infectadas com cepas oriundas do Brasil e/ou do Caribe. No Brasil, a espécie *B. glabrata* é epidemiologicamente mais importante devido a sua vasta distribuição territorial, sua presença já foi notificada em até 16 estados brasileiros e um Distrito Federal (CARVALHO et. al., 2005) e sua alta susceptibilidade à infecção pelo *S. mansoni* (SOUZA et. al., 1995), apenas um único exemplar da espécie, pode eliminar até 4.500 cercárias por dia (CARVALHO et. al. 2008). As diversas linhagens geográficas aqui apresentadas, denominadas suscetíveis ou resistentes para algumas cepas do parasita na literatura vem sendo estudadas para as mais variadas linhagens de caramujos oriundas do mesmo país, porém, muitas vezes de regiões diferentes, e também oriundas de outros países. Estudos apontam que o grau de compatibilidade entre o *Schistosoma* e seu hospedeiro intermediário é determinado pela constituição genética, tanto do caramujo quanto do parasita. Newton (1953) foi o primeiro a sugerir que a suscetibilidade de caramujos da espécie *B. glabrata* à infecção por *S. mansoni* está condicionada por fatores genéticos.

Por outro lado, vários trabalhos ecológicos demonstraram que o sucesso ou não na infecção de *S. mansoni* em *Biomphalaria* sp. depende de toda uma estrutura ambiental, seja ela, química, física ou biológica. Estudos apontam que a composição do solo, hidrografia, salinidade, condutividade, demanda de oxigênio, ph, dureza da água, nutrientes e até mesmo a poluição do ambiente, exercem conjuntamente grande influência sobre a dinâmica populacional das espécies desse gênero (SILVA, 2004). Outro importante aspecto, apontado para a variação na suscetibilidade seria as condições climáticas, estudos apontam que a chuva influencia negativamente a população de caramujos, e que durante o período de estiagem, ocorre maior eliminação de cercárias (COELHO et. al., 2004). Segundo Rey et. al., (2001), sabe-se que os caramujos toleram grandes variações diárias de temperatura, embora, a temperatura ideal pode variar entre 20-32°C, os caramujos são capazes de suportar altas temperaturas, chegando até 32°C.

A caracterização dos ambientes onde se originaram as respectivas linhagens de caramujos e cepas do parasita é muita variada. O que se sabe até hoje, é que as diferentes condições ambientais ocasionou um certo grau de especificidade entre os indivíduos que habitam as diferentes regiões, conjuntamente relacionada com sua condição genética e principalmente com a do próprio parasita, tais fatos, explicam as diferenças de susceptibilidade em indivíduos de linhagens das diferentes localizações geográficas testadas em vários trabalhos disponíveis. Desta maneira, conhecer as características ambientais onde vivem os vetores da esquistossomose é imprescindível para o estudo da manutenção do ciclo de *S. mansoni* em uma dada região, e conseqüentemente para a epidemiologia da doença (NUNES et al., 2005; MARTINS-SOUZA, 2006).

O cenário geográfico brasileiro apresenta uma grande diversidade biológica, uma vegetação bastante rica e diversificada, como também apresentam diversificação climática (climas Subtropical, semi-árido, equatorial úmido, equatorial semi-úmido, tropical, tropicais de altitude) e características ambientais especificadamente heterogêneas. A presença das grandes coleções hídricas, com um volume em torno de 38.000.000 km³, é um elemento vital para as atividades diárias à sobrevivência do homem, sendo elas; utilizadas para pesca, agricultura, higiene, lazer, entre outras. Das quais, muitas destas atividades contribuem para a manutenção e proliferação da esquistossomose, somadas as precariedades

socioeconômicas da população (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2007). Já o Caribe, que é um conjunto de ilhas que fica localizado no hemisfério Sul da América Central, apresenta uma grande e rica diversidade em sua flora e fauna local, apresenta clima subtropical, e suas águas costeiras uma vasta disposição de matéria orgânica e nutrientes (ARAÚJO, 2004). Um elemento talvez significativo, que deve ser levado em consideração, quando comparamos o Brasil e as ilhas do Caribe, por serem os países de origem da maioria dos modelos experimentais dos estudos analisados, além da riqueza em sua biodiversidade, e climas, seria a semelhanças no que se refere a deficiência ou precariedade aos indicadores de saúde, elemento importante para a esquistossomose segundo o IPEA (INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA, 2011).

No quesito analítico, a maioria dos artigos utilizou metodologias baseadas em biologia molecular para a identificação de fatores de resistência e susceptibilidade (Figura 4). O uso destas técnicas nos estudos da relação *Biomphalaria* sp. e o *S. mansoni*, tem trazido contribuições para sanar problemas enfrentados pelas metodologias tradicionais, tais como as dificuldades em relação ao tamanho reduzido dos caramujos e a semelhança existente entre algumas espécies do gênero. As técnicas moleculares existem e estão sendo desenvolvidas para serem utilizadas para diferentes análises, buscando compreender os complexos mecanismos envolvidos nas doenças. A aplicação dos métodos moleculares pode trazer novas perspectivas de análise nos processos fisiológicos e facilitar a identificação de marcadores moleculares para o diagnóstico, prognóstico e para o tratamento farmacológico (GUINDALINI; TUFIK, 2007). Entretanto, apesar do uso destas técnicas, ainda foi notável o número de fatores de resistência e susceptibilidade sem identificação. Provavelmente, estes fatores não possuem identificação devido à inexistência do genoma completo e anotado de *B. glabrata* nos bancos de dados, quando estes estudos foram realizados.

Os estudos presentes nos artigos incluídos apresentaram explicitamente falhas de informações metodológicas identificadas a partir da análise da qualidade dos artigos. De uma maneira geral, muitos aspectos importantes quanto a metodologia não foram informados na maioria dos trabalhos, como submissão da pesquisa ao comitê de ética, a delimitação de grupos experimentais, a identificação no número de animais de cada grupo experimental, a origem dos animais, a idade

dos animais, a dose infectiva, o tempo de infecção, o modo de infecção, o uso de um grupo controle, as repetições experimentais e os métodos estatístico. Em se tratando de pesquisa muitas falhas diferentes podem ser acometidas, fato este que têm sido cada vez mais comum devido ao cenário difícil que a comunidade científica vêm enfrentando nos últimos tempos. O Brasil é um país que vem apresentando culturalmente a contribuição preferencial com a quantidade de artigos publicados e não com a qualidade, e é nesse sentido que, muitas das vezes estamos propensos à produzir falhas. Tais erros enfraquecem o protocolo da pesquisa e podem ocasionar informações equivocadas, desta maneira, acarretam prejuízos as instituições, periódicos, pesquisadores e conseqüentemente à sociedade. Além disso, devido a falta dessas informações, nota-se uma limitação, e uma certa dificuldade em relação à reprodutibilidade da metodologia e na obtenção dos resultados relatados nos estudos por outros grupos de pesquisa. Estas dificuldades podem ser minimizadas através da introdução de requisitos básicos que devem compor uma metodologia de estudos na área (PEREIRA et al., 2017).

A partir da etapa de extração de dados de cada artigo incluído na revisão sistemática, foi detectado que na maioria dos estudos objetivou-se encontrar fatores de resistência do *Biomphalaria* sp. à infecção por *S. mansoni*. Este fato se confirma pela elevado número de fatores de resistência identificados (71) em relação ao número de fatores de susceptibilidade (41). Entende-se que a compatibilidade entre parasito e hospedeiro envolve vários mecanismos, em se tratando do hospedeiro, leva-se em consideração a presença de um sistema interno de defesa, regido basicamente por células hemocitárias e constituintes solúveis na hemolinfa, habilitados a atuar no reconhecimento de um agente estranho. Entretanto, o parasita possui uma série de mecanismos de evasão, como o mimetismo molecular por exemplo, ou na excreção de moléculas capazes de inibir os mecanismos de defesa do hospedeiro (MATTOS et. al.; 2011).

Uma vez que o parasita seja reconhecido pelo sistema de defesa do hospedeiro intermediário, segunda a literatura, papel condicionado as lectinas (BAYNE, 1983), uma série de reações são ocasionadas, espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas de nitrogênio (NOS) são produzidos pelos hemócitos. Durante a infecção alguns fatores podem apresentar-se mais expressos, como é o caso do FREPs, um grupo de proteínas relacionadas com fibrinogênio,

capazes de promover precipitação de antígenos parasitários ao ligar-se à açúcares presentes na superfície do agente invasor (MARTINS-SOUZA, 2006; MATTOS et al, 2011).

Dentre os genes identificados nos estudos, a maioria está condicionada funcionalmente ao processo de estresse oxidativo e no sistema de defesa do caramujo. O estresse oxidativo é resultante de um desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e da atuação do sistema de defesa, em função da geração constante de radicais livres ou da velocidade de eliminação desses, através da condução da oxidação de moléculas, ocasionando o dano oxidativo de células e tecidos (HALLIWEL, 2004). A mitocôndria, por meio da cadeia transportadora de elétrons, é a principal fonte geradora de radicais livres (GREEN et al., 2004), metabolizando o oxigênio. Na mitocôndria, o O_2 sofre redução tetravalente, com aceitação de quatro elétrons, resultando na formação de água. O citocromo oxidase, é uma enzima catalisadora dessa reação, na qual, atua oxidando quatro moléculas de citocromo C, na porção terminal da cadeia transportadora de elétrons, removendo um elétron de cada uma delas. O citocromo C foi uma das proteínas encontrados relacionado como fator de resistência em pelo menos três estudos analisados. Esses elétrons são adicionados ao O_2 para formar água. A ação da citocromo oxidase controla a geração de radicais livres, impedindo sua geração excessiva na mitocôndria (BARBOSA et. al., 2010).

Na redução do O_2 são gerados os radicais superóxido ($O_2^{\bullet-}$), mais a hidroxila ($OH^{\bullet-}$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Esse processo ocorre mediante a reações específicas, catalisadas por enzimas, com a participação dos íons ferro e de cobre. O H_2O_2 , apesar de não ser um radical livre, por não ter um elétron desemparelhado na sua última camada eletrônica, ao atravessar as membranas celulares, apresenta-se potencialmente tóxico para as células (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

A fim de combater as ações deletérias ocasionadas pelos radicais livres e pelas espécies reativas é que existe um sistema de defesa antioxidante, na qual, tem por função inibir ou impedir esses danos. É um sistema regido por dois diferentes sistemas de defesa; um sistema enzimático e outro não-enzimático. Em se tratando do molusco, o mecanismo atuante é o sistema não-enzimático. Nesse sistema não-enzimático, inclui, compostos antioxidantes de origem dietética, dentre os quais, podemos citar, os minerais (BARBOSA et al., 2010). Já no sistema

enzimático inclui enzimas Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPx), essas enzimas atuam, impedindo ou controlando a formação de radicais livres e espécies não-radicais (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004). As enzimas CAT e GPx também atuam impedindo o acúmulo do peróxido de hidrogênio, na qual, a atuação integrada contra essas espécies reativas, mediante a participação de metais de ferro e cobre, resulta na geração do radical (OH) (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; BARBOSA et. al., 2010). Sabe-se que fatores celulares são importantes na determinação do sucesso ou falha da infecção de *S. mansoni* nos hospedeiros intermediários. Diante disso, constatamos nesta revisão sistemática que genes relacionados ao processo de estresse oxidativo foram os mais apontados entre os estudos avaliados; o SOD1, uma enzima ubíqua importante na catalisação e na conversão de O_2 para H_2O_2 . A produção de H_2O_2 (BENDER et al., 2007) é considerada um fator do fenótipo resistente. Um importante mecanismo produzido pelo caramujo *Biomphalaria* sp. na eliminação do parasita *S. mansoni* é através do seu potencial dano oxidativo. Este mecanismo, apesar de extremamente eficiente na eliminação do parasita, pode afetar a susceptibilidade do próprio caramujo (BENDER et al., 2007, NEGRÃO-CORRÊA et al., 2007). Em um dos estudos aqui analisados, Goodall et al. (2006) relatam que a expressão da enzima SOD1 em *B. glabrata* difere entre caramujos suscetíveis e resistentes, porém, o efeito da idade do caramujo na atividade desta enzima não foi avaliado. Aliás, muitos trabalhos, como o estudo de Moné et al. (2011), outro artigo incluído na revisão sistemática, demonstrou também que hemócitos de caramujos resistentes produzem significativamente mais espécies reativas do que caramujos suscetíveis.

Outro gene que foi igualmente relacionada como fator do fenótipo resistência, é a proteína HSP70, porém, outros trabalhos o relaciona, também, como fator do fenótipo de susceptibilidade. A proteína de choque térmico 70 (HSP70), o segundo fator mais indicado, dentre os artigos analisados na revisão, é pertencente a uma família de proteínas conhecidas como chaperonas, que atuam diretamente na proteção das células contra danos irreversíveis e contra a morte, ocasionados por infecções, inflamações e variações de temperatura (ZAHOOR et al. 2010), é encontrado em todos os organismos desde bactérias, plantas e mamíferos (DONG; DONG, 2008). É uma das proteínas relacionadas à resposta ao estresse, oriundos tanto de fatores bióticos quanto abióticos (CANÇÃO et al., 2014; FANGUE et al.,

2006). Muitos estudos relatam a diferenciação na expressão gênica da HSP70 em hemócitos de linhagens resistentes de *B. glabrata* após a infecção por *S. mansoni*. Ittiprasert et al. (2009) demonstraram em seu estudo que a proteína HSP70 foi regulada intensificadamente em caramujos suscetíveis jovens de *B. glabrata*, após o contato com o parasita, quando comparada com a linhagem de caramujo resistente.

Arikan-Goktas et al. (2014) mostraram evidências de que *S. mansoni* foi capaz de reorganizar o genoma de *B. glabrata* suscetível e regular de forma positiva a transcrição de determinados genes, dentre eles o da HSP70, duas horas após a infecção, o que não ocorreu com a cepa resistente. Alguns experimentos mostram que a inibição das HSPs em caramujos suscetíveis os torna resistentes e que, por outro lado, quando indivíduos resistentes são expostos a mudanças de temperaturas, os mesmos tornam-se suscetíveis (ARIKAN-GOKTAS et al. 2014; ITTIPRASERT; KNIGHT 2012). Além disso, Jannootti-Passos et al. (2008), em seu estudo de análise proteômica observou o aumento da expressão da HSP70 em caramujos da linhagem Taim antes e após o desafio com *S. mansoni*, e já na linhagem de Cabo Frio somente após a infecção. A partir desse dado, acredita-se que a expressão da HSp70 é induzida pela infecção por *S. mansoni* e pode favorecer a sobrevivência do parasita em seu hospedeiro (LOCKYER et. al., 2014), porém as divergências apontam a necessidade de mais estudos para melhor compreensão da expressão e da influência da proteína HSP70 frente à infecção. Compreendendo todos estes mecanismos, percebe-se a extrema importância na manutenção do equilíbrio entre as enzimas antioxidantes, a fim de promover a manutenção e integração celular.

7 CONCLUSÃO

1. A presente revisão sistemática identificou que a maioria dos estudos foi desenvolvida em países desenvolvidos e indenes à doença e que quase a totalidade dos estudos focou no uso de linhagens derivadas do Brasil e Caribe infectadas com cepas oriundas destas duas regiões geográficas.
2. Foram identificados 71 fatores relacionados à resistência e 41 relacionados à susceptibilidade do hospedeiro intermediário à infecção, os quais se relacionavam a vários processos biológicos, se destacando principalmente processos relacionados ao estresse oxidativo, resposta imunológica e estresse celular.
3. Dentre os genes identificados, os que foram mais citados nos trabalhos elegidos foram os que codificam a enzima Superóxido dismutase (SOD1) e a proteína do choque térmico 70 (HSP70), os quais foram mais citados como fatores de resistência à infecção.
4. Apesar desta revisão indicar vários fatores de resistência e/ou susceptibilidade do hospedeiro intermediário à infecção por *S. mansoni*, ainda é necessário investir em pesquisas que visam estudar este aspecto da relação parasita-hospedeiro intermediário, para identificar com mais clareza os principais genes e vias biológicas relacionadas com a resistência ou susceptibilidade do *Biomphalaria* sp. à infecção por *S. mansoni*.
5. E ainda, foi possível concluir que apesar da imensa contribuição científica existente atualmente, verificamos a ausência ou caracterização incompleta de muitas informações relevantes, especialmente no quesito metodológico, mas temos consciência que nem sempre a qualidade dos relatórios reflete na qualidade da pesquisa.
6. Acreditamos que com a diposição deste trabalho possamos contribuir para reduzir o viés metodológico de pesquisas futuras, e assim melhorar a confiabilidade dos dados. Até o presente momento, apesar dos importantes resultados contidos no meio científico, em relação a esquistossomose, mas

principalmente, em respeito a interação de *Biomphalaria* sp. e *Schistosoma mansonii*, e principalmente no que se refere aos fatores indicados à resistência e a susceptibilidade, observa-se a importância de novos estudos que remetem esta temática, devido a complexidade dessa interação, e sobretudo, pela carência muito grande de informações e até mesmo de esclarecimento desses complexos mecanismos de interação.

REFERÊNCIAS

- ABREU I. A, CABELLI D. E. Superóxido dismutases - uma revisão das variações metalísticas associadas ao metal. **Bioquímica Et Biophysica Acta-Proteínas e Proteômica**. 1804, p. 263-274, 2010.
- ABOU-EL-NAGA, I. F., EL-NASSERY, S. M. F., ALLAM, S. R., MADY, R. F. M. In vitro interactions between the defense systems of resistant and susceptible *Biomphalaria alexandrina* and sporocysts of *Schistosoma mansoni*. **Veterinary Parasitology**. 205, p. 712–716, 2014.
- ABOU-EL-NAGA, I. F., SADAKA, H. A., AMER, E. I., DIAB, I. H., KHEDR, S. I. A. Impact of the age of *Biomphalaria alexandrina* snails on *Schistosoma mansoni* transmission: modulation of the genetic outcome and the internal defence system of the snail. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 110(5), p. 585-595, 2015.
- ALMEIDA, G. T. **Efeitos do pareamento no perfil da expressão gênica do parasita *Schistosoma mansoni***. Tese (Doutorado em Ciências – Bioquímica). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- ARAÚJO_a, A. M. **Caribe: relações culturais século XIX: Negros e Coolies em Trinidad (1845-1870)**. Goiânia. 2004.
- ARAÚJO_b, K. C. G. M. **Distribuição espacial de focos de esquistossomose através de Sistemas de Informações Geográficas – SIG, Ilha de Itamaracá, Pernambuco**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2004.
- ARICAN-GOKTAS H. D., ITTIPRASERT, W., BRIDGER, J. M.; KNIGHT, M. Differential spatio-epigenetic reposition in go factivated genes in *Biomphalaria glabrata* resistant and susceptible snails infected with *Schistosoma mansoni*. **PLoS Negl. Trop. Dis**, 2014.
- AZEVEDO, R. S. **Sobrecarga do cuidador informal da pessoa idosa frágil: uma revisão sistemática**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2010.
- BAHGAT, M.; DOENHOFF, M.; KIRCHFINK, M.; RUPPEL, A. Serine protease and phenoloxidase activities in hemocytes of *Biomphalaria glabrata* snails with varying susceptibility to infection with the parasite *Schistosoma mansoni*. **Parasitology**. v. 88. p. 489-494. jun. 2002.
- BARBOSA, F. S. (Org.). **Tópicos em Malacologia Médica**. Rio de Janeiro, Fiocruz, 1995.
- BARBOSA, L.; CALDEIRA, R. L.; CARVALHO, O. S.; VIDIGAL, T. H. D. A.; JANNOTTI-PASSOS, L. K.; COELHO, P. M. Z. Resistance to *Schistosoma mansoni*

by transplantation of APO *Biomphalaria tenagophila*. **Parasite Immunology**. 28, p. 209–212, 2006.

BARBOSA, L.; SILVA, L. M.; COELHO, P. M. Z.; SANTOS, S. R.; FORTES-DIAS, C. L. **Primary culture of the region of the amebocyte-producing organ of the snail *Biomphalaria glabrata*, the intermediate host of *Schistosoma mansoni***. *Mem Inst Oswaldo*; v.101, n 6, p. 639-64, 2006.

BARBOSA, L. **Cultivo primário do órgão hematopoiético de moluscos do gênero *Biomphalaria*: caracterização morfológica e funcional das células**. Tese (Doutorado em Parasitologia). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

BARBOSA, K. B. F. et al. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Rev. Nutr.** Campinas. v. 23. n. 4. p.629-643. jul./ago. 2010.

BASCH, P. F. Intermediate host specificity in *Schistosoma mansoni*. **Exp. Parasitol.** v. 39, n. 1, p. 150-69, 1976.

BAYNE, C. J.; BUCKLEY, P. M.; DEWAN, P. C. *Schistosoma mansoni*: cytotoxicity of hemocytes from susceptible snail hosts for sporocysts in plasma from resistant *Biomphalaria glabrata*. **Exp Parasitol.** v. 50. n. 3. p. 409-16. 1980.

BAYNE, C. J. Molluscan immunobiology. In: SALEUDDIN, A. S. M. & WILBUR, K. M. **The Mollusca**. New York: Academic Press, vol. 5 Physiology, 407p. 1983.

BENDER, R. C.; BRODERIC, K. E.; GOODALL, C. P.; BAYNE, C. J. Explosão respiratória de hemócitos de *Biomphalaria glabrata*: Os caramujos resistentes ao *Schistosoma mansoni* produzem mais H₂O₂ extracelular do que os caramujos susceptíveis. **Jornal de Parasitologia**. v.91, p. 275-279, 2005.

BENDER, R. C.; GOODALL, C. P.; BLOUIN, M. S.; BAYNE, C. J. Variation in expression of *Biomphalaria glabrata* SOD1: A potential controlling factor in susceptibility/resistance to *Schistosoma mansoni*. **Developmental and Comparative Immunology**. 2007.

BEZERRA, F. S. de M. Moluscos transmissores da esquistossomose mansoni. In: NEVES, D. P. et al. **Parasitologia humana**. 10^a ed. São Paulo: Atheneu, p. 194-202, 2004.

BLOUIN, M. S.; BONNER, K. M.; COOPER, B.; AMARASINGHE, V.; O'DONNELL, R. P.; BAYNE, C. J. Three genes involved in the oxidative burst are closely linked in the genome of the snail, *Biomphalaria glabrata*. **International Journal for Parasitology**. v. 43. n. 1. p. 51-55. jan. 2013.

BONNER, K. M.; BAYNE, C. J.; LARSON, M. K. BLOUIN, M. S. Effects of Cu/Zn Superoxide dismutase (sod1) genotype and genetic background on growth, reproduction and defense in *Biomphalaria glabrata*. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. vol.6, 2012.

BORGES, C. M. C, AZEVEDO, C. M., ANDRADE, Z. A. A contribution to the pathobiology of *Biomphalaria glabrata* hemocytes. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 101, n. 1, p.193-198, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM). **Manual do Guarda de Esquistossomose – Instruções para Coproscopia/Medicação**. Brasília, 1988.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica: diretrizes técnicas**. Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (PCE) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica.– 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 816 p., 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, p. 92. 2012.

BRITTO, S. **Epitáfio**. Intérpretes: Titãs. São Paulo, SP. c2001, CD 11.

CANÇÃO, H-M.; MU, X-D.; GU, D-E.; LUO, D.; YANG, Y-X.; XU, M.; LUO, J-R.; ZHANG, E.; HU, Y-C. **Características moleculares do gene HSP70 e sua expressão diferencial em caramujos de maçã dourada feminina e macho (*Pomacea canaliculata*) sob estimulação de temperatura**. Cell Stress Chaperones. v. 9, n. 4, p. 579-589. Jun. 2014.

CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. **Schistosoma mansoni e Esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. 20ª. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 717–730, 2008.

CASTRO, A. A. Revisão sistemática e meta-análise. **Compacta: temas de cardiologia**, v. 3, n. 1, p. 5-9, 2001.

COCHRANE, C. Cochrane Handbook for Systematic reviews of interventions 4.2.6. **The Cochrane Collaboration**, set, 2006.

COELHO, P. M.; CARVALHO, O. S.; ANDRADE, Z. A.; MARTINS-SOUSA, R. L.; ROSA, F. M.; BARBOSA, L.; PEREIRA, C. A.; CALDEIRA, R. L.; JANNOTTI-PASSOS, L. K.; GODARD, A. L.; MOREIRA, L. A.; OLIVEIRA, G. C.; FRANCO, G. R.; TELES, H.M. & NEGRAO-CORREA, D. *Biomphalaria tenagophila*/*Schistosoma mansoni* interaction: premises for a new approach to biological control of schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 99, p.109-11, 2004.

- COELHO, P.; ROSA, F.; MACIEL, E.; NEGRÃO-CORRÊA, D.; CARVALHO, O.; CALDEIRA, R.; JANNOTTI-PASSOS, L.; MOREIRA, L.; OLIVEIRA, G.; TELES, H. Transmission control of schistosomiasis mansoni by introduction of a resistant strain of *Biomphalaria tenagophila* in areas where transmission is maintained by this species. **Acta Tropica**, 2008.
- CONNORS, V. A.; YOSHINO, T. P. In vitro effect of larval *Schistosoma-mansoni* excretory secretory products on phagocytosis-stimulated superoxide production in hemocytes from *Biomphalaria-glabrata*. **Journal of Parasitology**. v. 76, n. 6. p. 895-902, dez. 1990.
- CONNORS, V. A.; DE BURON, I.; GRANATH, Jr.; W. O. *Schistosoma mansoni*: Interleukin-1 increases phagocytosis and superoxide production by hemocytes and decreases output of cercariae in schistosome-susceptible *Biomphalaria glabrata*. **Experimental Parasitology**. v. 80. n. 1. p. 139-148. 1995.
- CORRÊA, L. R.; PARAENSE, W. L. Susceptibility of *Biomphalaria amazonica* to infection with two strains of *Schistosoma mansoni*. **Rev. Inst. Med. Top.** São Paulo. v. 13, p. 387-390. 1971.
- COURA, J. R.; AMARAL, R. S. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic áreas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, (Suppl. 1), p.13-19, 2004.
- DIKKEBOOM, R.; VAN DER NAO, W. P. W.; MEULEMAN, E. A.; SMINIA, T. A comparative study on the internal defence system of juvenile and adult Lymnaea stagnails. **Immunology**. v. 55. p. 547-553, 1985.
- DONG, Y.; DONG, S. Induced thermotolerance and expression of heat shock protein 70 in sea cucumber *Apostichopus japonicus*. **Fisheries Sci.** v. 74, p. 573–578, 2008.
- ENGELS, D. CHITSULO, L.; MONTRESOR, A.; SAVIOLI, L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. **Acta. Trop.** v. 82, p.139-46, 2002.
- FANGUE, N. A.; HOFMEISTER, M.; SCHULTE P. M. Intraspecific variation in thermal tolerance and heat shock protein gene expression in common killifish, *Fundulus heteroclitus* . **J. Exp. Biol.** v. 209. p. 2859–2872, 2006.
- FAUST, E. C. & HOFFMANN, W. A. Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. I – The extramamalian phases on lyfe-cycle. Puerto Rico, **J. Pub. Health Trop. Med.**, 10: 1-47, 1934.
- FENWICK, A.; WEBSTER, J. P.; BOSQUE-OLIVA, E.; BLAIR, L.; FLEMING, F; M.; ZHANG, Y.; GARBA, A.; STOTHARD, J. R.; GABRIELI, A. F.; CLEMENTS, A. C.; *et al.* The Schistosomiasis Control Initiavite (SCI): rationale, development and implementation from 2002-2008. **Parasitology**. v.136, n. 13. p.1719-1730. 2009.

FREITAS, J. R. **Descrição do hábitat de *Biomphalaria glabrata***. Fundação do Desenvolvimento da Pesquisa, Belo Horizonte. 1978.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. São Paulo, v. 12, n. 3, p. 549-556, maio/jun. 2004.

GIULIETTI, A. et al. An overview of real-time quantitative PCR: applications to quantify cytokine gene expression. **Methods**. San Diego, v. 25, n. 4, p. 386-401, dez. 2001.

GOODALL, C. P.; BENDER, R. C.; BRODERICK, E.J.; BAYNE, C. J. Constitutive differences in Cu/Zn superoxide dismutase mRNA levels and activity in hemocytes of *Biomphalaria glabrata* (Mollusca) that are either susceptible or resistant to *Schistosoma mansoni* (Trematoda). **Mol. Biochem. Parasitol.** v. 137, n.2. p. 321-328. out. 2004.

GOODALL, C. P; BENDER, R. C.; BROOKS, J. K.; BAYNE, C. J. *Biomphalaria glabrata* cytosolic copper/zinc superoxide dismutase (*SOD1*) gene: Association of *SOD1* alleles with resistance/susceptibility to *Schistosoma mansoni*. **Molecular & Biochemical Parasitology**, 2006.

GRANATH, JR. W. O. & YOSHINO, T. P. Lysosomal enzyme activities in susceptible and refractory strains of *Biomphalaria glabrata* during the course of infection with *Schistosoma mansoni*. **J. Parasitol.** v. 69. p. 1018-1026. 1983.

GRANATH, W. O. JR.; CONNORS, V. A.; TARLETON, R. L. Interleukin 1 activity in haemolymph from strains of the snail *Biomphalaria glabrata* varying in susceptibility to the human blood fluke, *Schistosoma mansoni*: presence, differential expression, and biological function. **Cytokine**. v. 6, n. 1, p.21-27. Jan. 1994.

GRANATH, W. O., JR.; CONNORS, V. A.; RAINES, A. E. Effects of exogenous interleukin 1 β on primary sporocysts of *Schistosoma mansoni* (Trematoda) incubated with plasma and hemocytes from schistosome susceptible and resistant *Biomphalaria glabrata* (Gastropoda). **Invertebrate Biology**. v. 120. n. 4. 2001.

GRAULT, C. E. **Estudo de laboratório e de campo, sobre dinâmica populacional de *Biomphalaria* spp., hospedeiros intermediários do *Schistosoma mansoni*, no território Brasileiro**. Tese (Doutorado em Ciências), Instituto Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro, 2013.

GUARALDO, A. M. A. Evolução dos esporocistos de *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 em *Biomphalaria glabrata* (Say, 1918) e *Biomphalaria tenagophila* (D'Orbigny, 1885). **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, 15:436-48, 1981.

GUINDALINI, C. & TUFIK, S. Use of microarrays in the search of gene expression patterns - application to the study of complex phenotypes. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v. 29. n. 4. p. 370-374, 2007.

- GUIMARÃES, M. C. A. **Avaliação do controle e vigilância do hospedeiro intermediário do *Schistosoma mansoni*, no Vale do Ribeira, e observações do seu parasitismo.** Tese (Doutorado em Saúde Pública). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- HAHN, U. K.; BENDER, R. C.; BAYNE, C. J. Production of reactive oxygen species by hemocytes of *Biomphalaria glabrata*: carbohydrate-specific stimulation. **Dev. Comp. Immunol.** v. 24. n.6-7. p. 531-41, 2000.
- HAHN, U. K.; BENDER, R. C.; BAYNE, C. J. Involvement of nitric oxide in killing of *Schistosoma mansoni* sporocysts by hemocytes from resistant *Biomphalaria glabrata*. **J. Parasitol.** 87: 778-85, 2001.
- HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **Br.J. Pharmacol.** v. 142. n. 2. p. 231-55. 2004.
- HANINGTON, P. C.; FORYS, M. A.; DRAGOO, J. W.; ZHANG, S. M.; ADEMA, C. M.; LOKER, E. S. Role for a somatically diversified lectin in resistance of an invertebrate to parasite infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.** v. 107. n. 49. 2010.
- HANINGTON, P. C.; FORYS, M. A.; LOKER, E. S. A somatically diversified defense factor, FREP3, is a determinant of snail resistance to schistosome infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases.** v. 6. n. 3. 2012.
- HERTEL, L. A.; ADEMA, C. M.; LOKER, E. S. Differential expression of FREP genes in two strains of *Biomphalaria glabrata* following exposure to the digenetic trematodes *Schistosoma mansoni* and *Echinostoma paraensei*. **Developmental and Comparative Immunology.** v. 29. n. 4. p. 295-303. 2005.
- HOOIJMANS, C. R.; TILLEMA, A.; LEENAARS, M.; RITSKES-HOITINGA, M. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. **Laboratory Animals.** v. 44. n. 3. p.170–175. 2010.
- INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA). **BRASIL, AMÉRICA LATINA E CARIBE: AVALIAÇÃO DE EFICIÊNCIA EM SISTEMAS DE SAÚDE.** Brasília, 2011.
- ITTIPRASERT, W.; NENE, R.; MILLER, A.; RAGHAVAN, N.; LEWIS, F.; HODGSON, J.; KNIGHT, M. *Schistosoma mansoni* infection of juvenile *Biomphalaria glabrata* induces a differential stress response between resistant and susceptible snails. **Exp. Parasitol.** v. 123. n. 3. p.203–211. nov. 2009.
- ITTIPRASERT, W.; MILLER, A.; MYERS, J.; NENE, V.; EL-SAYED, N. M.; KNIGHT, M. Identification of immediate response genes dominantly expressed in juvenile resistant and susceptible *Biomphalaria glabrata* snails upon exposure to *Schistosoma mansoni*. **Mol Biochem Parasitol.** v. 169. n. 1. p. 27-39. out. 2010.

ITTIPRASERT, W. & KNIGHT, M. Reversing the Resistance Phenotype of the *Biomphalaria glabrata* Snail Host *Schistosoma mansoni* Infection by Temperature Modulation. **PLoS Pathogens**. v. 8. 2012.

ITTIPRASERT, W., MILLER, A., SU, X-Z., MU, J., BHUSUDSAWANGC, G., UKOSKITC, K., KNIGHTA, M. Identification and characterisation of functional expressed sequence tags-derived simple sequence repeat (eSSR) markers for genetic linkage mapping of *Schistosoma mansoni* juvenile resistance and susceptibility loci in *Biomphalaria glabrata*. **Int. J. Parasitol.** v.43. n. 8. p. 669–677. 2013.

JANNOTTI-PASSOS, L. K.; ANDRADE, H. M.; CALDEIRA, R. L.; ROMANHA, A. J.; MURTA, S. M. F.; CHAPEAUROUGE, D. A.; PERALES, J.; COELHO, P. M. Z.; CARVALHO, O. S. Proteome analysis of the cardiac and pericardial tissue of *Biomphalaria tenagophila* populations susceptible and resistant to *Schistosoma mansoni* infection. **Acta Tropica**. v.105. p. 229–234. 2008.

JOHNSTON, L. A. & YOSHINO, T. P. Analysis of lectin and snail plasma binding glycopeptides associated with the tegumental surface of the primary sporocysts of *Schistosoma mansoni*. **Parasitology**. v. 112. p. 469-479. 1996.

JOHNSTON, L. A. & YOSHINO, T. P. Larval *Schistosoma mansoni* excretory-secretory glycoproteins (ESPs) bind to haemocytes of *Biomphalaria glabrata* (Gastropoda) via surface carbohydrate binding receptors. **J. Parasitol.** v. 87. p. 786-793. 2001.

KASSIM, O. O.; RICHARDS, C. S. *Schistosoma mansoni*: Lysozyme activity in *Biomphalaria glabrata* during infection with two strains. **Experimental Parasitology**. v.46. n. 2. p. 213-217. 1978.

KATZ, N. & PEIXOTO, S. V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose no Brasil. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 33, n. 3, p. 303-306, 2000.

KNIGHT, M.; MILLER, A. N.; PATTERSON, C. N.; ROWE, C. G.; MICHAELS, G.; CARR, D.; RICHARDS, C. S.; LEWIS, F. A. The identification of markers segregating with resistance to *Schistosoma mansoni* infection in the snail *Biomphalaria glabrata*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. v. 96. n. 4. p. 1510-1515. fev.1999.

KNIGHT. M.; RAGHAVANA, N.; GOODALL, B, C.; COUSINC, C.; ITTIPRASERT, W.; SAYED, A.; MILLER, A. A.; WILLIAMS, D. L.; BAYNE, C. J. *Biomphalaria glabrata* peroxiredoxin: Effect of *Schistosoma mansoni* infection on differential gene regulation. **Molecular & Biochemical Parasitology**. v. 167. p. 20–31. 2009.

KNIGHT, M.; ARICAN-GOKTAS, H. D.; ITTIPRASERT, W. ODOEMELAM, E. C.; MILLER, A.N.; BRIDGER, J.M. Schistosomes and snails: a molecular encounter. **Front. Genet.** v. 5, p. 230. 2014.

KNIGHT, M.; ELHELU, O.; SMITH, M.; HAUGEN, B.; MILLER, A.; RAGHAVAN, N.; WELLMAN, C.; COUSIN, C.; DIXON, F.; MANN, V.; RINALDI, G.; ITTIPRASERT, W.; BRINDLEY, P. J. Susceptibility of Snails to Infection with Schistosomes is influenced by Temperature and Expression of Heat Shock Proteins. **Epidemiology (Sunnyvale)**. v. 5. n. 2. p. 189. Jun. 2015.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Rev Nutr**. v. 16. n. 4. p. 433-41, 2003.

LARSON, M. K., BENDER, R. C.; BAYNE, C. J. Resistance of *Biomphalaria glabrata* 13-16-R1 snails to *Schistosoma mansoni* PR1 is a function of haemocyte abundance and constitutive levels of specific transcripts in haemocytes. **International Journal for Parasitology**. v. 44. p. 343–353. 2014.

LEHR, T.; FRANK, S.; NATSUKA, S.; GEYER, H.; BEUERLEIN, K.; DOENHOFF, M. J.; HASE, S.; GEYER, R. N-Glycosylation patterns of hemolymph glycoproteins from *Biomphalaria glabrata* strains expressing different susceptibility to *Schistosoma mansoni* infection. **Experimental Parasitology**. v. 126. n. 4. 2010.

LIBEREK, K.; LEWANDOWSKA, A.; ZIETKIEWICZ, S. Chaperones in control of protein disaggregation. **EMBO J**. v. 27. p.328-335. 2008.

LOCKYER, A. E.; NOBLE, L. R.; ROLLINSON, D.; JONES, C. S. *Schistosoma mansoni*: resistant specific infection-induced gene expression in *Biomphalaria glabrata* identified by fluorescent-based differential display. **Experimental Parasitology**. v. 107. n. 1-2. p. 97-104. mai-jun. 2004.

LOCKYER, A. E.; SPINKS, J.; NOBLE, L. R.; ROLLINSON, D.; JONES, C. S. Identification of genes involved in interactions between *Biomphalaria glabrata* and *Schistosoma mansoni* by suppression subtractive hybridization. **Mol Biochem Parasitol**. v. 151. n. 1. p. 18–27. jan. 2007.

LOCKYER, A. E.; SPINKS, J.; KANE, R. A.; HOFFMANN, K. F.; FITZPATRICK, J. M.; ROLLINSON, D.; NOBLE, L. R.; JONES, C. S. *Biomphalaria glabrata* transcriptome: cDNA microarray profiling identifies resistant- and susceptible-specific gene expression in haemocytes from snail strains exposed to *Schistosoma mansoni*. **BMC Genomics**. v. 9. n. 634. 2008.

LOCKYER, A. E.; EMERY, A. M.; KANE, R. A.; WALKER, A. J.; MAYER, C. D.; MITTA, G.; COUSTAU, C.; ADEMA, C. M.; HANELT, B.; ROLLINSON, D.; NOBLE, L. R.; JONES, C. S. Early Differential Gene Expression in Haemocytes from Resistant and Susceptible *Biomphalaria glabrata* Strains in Response to *Schistosoma mansoni*. **PLoS ONE**. v. 7. n.12. 2012.

LODES, M. J.; YOSHINO, T.P. The effect of schistosome excretory-secretory products on *Biomphalaria glabrata* hemocyte motility. **J. Invertebr. Pathol**. v. 56. p. 75-85, 1990.

LOKER, E. S. et al. Invertebrate immune systems – not homogeneous, not simple, not well understood. **Immunological Reviews**.v. 198. p. 10-24. 2004.

LOKER, E. S. Gastropod Immunobiology. **Imunidade Invertebrada**. v. 708. p. 17-43, 2010.

MAHMOUD, A. H. & RIZK, M. Z. Free radical scavengers in susceptible/resistant *Biomphalaria alexandrina* snails before and after infection. **Comparative Biochemistry and Physiology**. v. 138. p. 523–530. 2004.

MARTINS-SOUZA, R. L.; PEREIRA, C. A. J.; COELHO, P. M. Z.; NEGRÃO-CORRÊA, D. Silica treatment increases the susceptibility of the Cabo Frio strain of *Biomphalaria tenagophila* to *Schistosoma mansoni* infection but does not alter the natural resistance of the Taim strain. **Parasitol. Res**. v. 9. p. 500-507. 2003.

MARTINS-SOUZA, R. L.; PEREIRA, C. A. J.; MARTINS-FILHO, O. A.; COELHO, P. M. Z.; CORREA, A. JR.; NEGRAO-CORREA, D. Differential lectin labelling of circulating hemocytes from *Biomphalaria glabrata* and *Biomphalaria tenagophila* resistant or susceptible to *Schistosoma mansoni* infection. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 101. p. 185-192. 2006 .

MARTINS-SOUZA, R. L. **Caracterização fenotípica e funcional de hemócitos circulantes de *Biomphalaria glabrata* e *Biomphalaria tenagophila*, linhagens resistentes e susceptíveis, durante a infecção por *Schistosoma mansoni***. Tese (Doutorado em Parasitologia). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo horizonte, 2006.

MARTINS-SOUZA, R. L.; PEREIRA, C. A.; COELHO, P. M.; MARTINS-FILHO, O. A.; NEGRÃO-CORRÊA, D. Flow cytometry analysis of the circulating haemocytes from *Biomphalaria glabrata* and *Biomphalaria tenagophila* following *Schistosoma mansoni* infection. **Parasitology**. v. 136. n. 1. p. 67-76. jan. 2009.

MARTINS-SOUZA, R. L.; PEREIRA, C. A.; RODRIGUES, L.; ARAÚJO, E. S.; COELHO, P. M.; CORRÊA, JR. A.; NEGRÃO-CORRÊA, D. Participation of N-acetyl-D-glucosamine carbohydrate moieties in the recognition of *Schistosoma mansoni* sporocysts by haemocytes of *Biomphalaria tenagophila*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v. 106. n. 7. p. 884-891.nov. 2011.

MATTOS, A. C. A. MARTINS-SOUZA, R. L.; KUSEL, J. R.; COELHO, P. M. Z. Interaction between primary and secondary sporocysts of *Schistosoma mansoni* and the internal defence system of *Biomphalaria* resistant and susceptible to the parasite. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v.106 n.4 Rio de Janeiro. Jun. 2011.

MATRICON-GONDRAN, M. & LETORCART, M. Internal defenses of the snail *Biomphalaria glabrata* – I. Characterization of hemocytes and fixed phagocytes. **J. Invertebr. Pathol**. v. 74. p. 224-234. 1999.

- MCGRATH, J. C. & LILLEY, E. Implementing guidelines on reporting research using animals (ARRIVE): new requirements for publication. In: B. J. P. British. **Journal of Pharmacology**. v.172. n. 13. p. 3189–3193. 2015.
- MELO, A. L.; COELHO, P. M. Z. *Schistosoma mansoni* e a doença. In: NEVES, D. P.; MELO, A. L.; GENARO, O.; LINARDI, P. M. **Parasitologia Humana** 11^a ed. São Paulo: Atheneu. p.193-212. 2005.
- MELO, F. L. **Desenvolvimento de métodos moleculares baseados em para a detecção de *Schistosoma mansoni***. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Recife. 2006.
- MELO, T. T. **Avaliação da imunoproteção induzida em camundongos pelo tegumento de esquistossômulo do *Schistosoma mansoni***. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Centro de Pesquisas René Rachou. Belo horizonte. 2010.
- MILLER, A. N.; Raghavan, N.; Fitz-Gerald, P. C.; Lewis, F. A.; Knight, M. Differential gene expression in haemocytes of the snail *Biomphalaria glabrata*: Effects of *Schistosoma mansoni* infection. **International Journal for Parasitology**. v. 31, n. 7. 2001.
- MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Inter-relações entre biodiversidade e mudanças climáticas – recomendações para a integração das considerações sobre biodiversidade na implementação da Convenção-Quadro das Nações Unidas sobre mudança do clima e seu Protocolo de Kyoto**. Brasília. 220p. 2007.
- MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**. v. 6. n. 7. 2009.
- MONÉ, Y.; GOURBAL, B.; DUVAL, D.; DU PASQUIER, L.; KIEFFER-JAQUINOD, S.; MITTA, G. A large repertoire of parasite epitopes matched by a large repertoire of host immune receptors in an invertebrate host/parasite model. **Plos Neglected Tropical Diseases**. v. 4. n. 9. set. 2010.
- MONÉ, Y.; RIBOU, A-C.; COSSEAU, C.; DUVAL, D.; THÉRON, A.; MITTA, G.; GOURBAL, B. An example of molecular co-evolution: Reactive oxygen species (ROS) and ROS scavenger levels in *Schistosoma mansoni*/*Biomphalaria glabrata* interactions. **International Journal for Parasitology**. v. 41. n. 7. p.721-730. 2011.
- MOURAO, M. D.; DINGUIRARD, N.; FRANCO, G. R.; YOSHINO, T. P. Role of the endogenous antioxidant system in the protection of primary sporocysts against exogenous oxidative stress. **Plos Neglected Tropical Diseases**. v. 3. n. 11. nov. 2009.
- MYERS, J.; ITTIPRASERT, W.; RAGHAVAN, N.; MILLER, A.; KNIGHT, M. Differences in cysteine protease activity in *Schistosoma mansoni*-resistant and – susceptible *Biomphalaria glabrata* and characterization of the hepatopancreas cathepsin b full-length cDNA. **Parasitol**. v. 94. n. 3. p. 659–668. 2008.

NACIF-PIMENTA, P.; De MATTOS, A. C.; ORFANÓ ADA, S.; BARBOSA, L.; PIMENTA, P. F.; COELHO, P. M. *Schistosoma mansoni* in susceptible and resistant snail strains *Biomphalaria tenagophila*: in vivo tissue response and in vitro hemocyte interactions. **PLoS One**. v. 7. n. 9. set. 2012.

NEGRÃO- CÔRREA, D.; PEREIRA, C. A. J.; ROSA, F. M.; MARTINS-SOUZA, R. L.; ANDRADE, Z. A.; COELHO, P. M. Z. Molluscan response to parasite: *Biomphalaria* and *Schistosoma mansoni* interaction. **Review**. v. 4. p.101-111. 2007.

NEGRÃO-CORRÊA, D, ANDRADE Z. A., BORGES, C, MARTINS-SOUZA, R.L.; PEREIRA, C. A. J.; COELHO, P. M. Z. Interação *Biomphalaria* e *Schistosoma mansoni*: papel do sistema interno de defesa do molusco na susceptibilidade ao parasito. In: **Carvalho, O. S.; Coelho P. M. Z.; Lenzi. H. Schistosoma mansoni & Esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 485-516, 2008.

NEGRÃO-CORRÊA, D.; MATTOS, A. C. A.; PEREIRA, C. A. J.; MARTINS-SOUZA, R. L.; Coelho, P. M. Z. Interaction of *Schistosoma mansoni* sporocysts and hemocytes of *Biomphalaria*. **Journal of Parasitology**, 2012.

NELSON, M. K.; CRUZ, B. C.; BUENA, K. L.; NGUYEN, H.; SULLIVAN, J. T. Effects of abnormal temperature and starvation on the internal defense system of the schistosome-transmitting snail *Biomphalaria glabrata*. **J. Invertebr. Pathol.** v. 138. p.18-23. Mai. 2016.

NEWTON, W. L. Tissue responses to *Schistosoma mansoni* in second generation snails from a cross between two strains of *Australorbis glabratus*. **J. Parasit.** v. 40. p. 352-355. 1954.

NOWAK, T. S.; WOODARDS, A. C.; JUNG, Y.; ADEMA, C. M.; LOKER, E. S. Identification of transcripts generated during the response of resistant *biomphalaria glabrata* to *Schistosoma mansoni* infection using suppression subtractive hybridization. **J. Parasitol.** v. 90, n. 5, p. 1034–1040. 2004.

NUNES, F. C.; COSTA, M. C. E.; FILHOTE, M. I. F.; SHARAPINN, M. The epidemiologic profile of the Schistosomiasis mansoni in the Alto da Boa Vista, neighborhood in Rio de Janeiro. **Cadernos Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro. v. 13. n. 3. p. 605 - 616, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **O controle da esquistossomose: Segundo relatório do comitê de especialistas da OMS**, Rio de Janeiro: FIOCRUZ.1994.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Schistosomiasis**. In: Fact sheet. Fevereiro 2012, N°115. Acesso em 16/07/2016. Disponível: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>.

OLIVEIRA, A. L. D.; SILVA, D. D. A.; ZANOTTI-MAGALHÃES, E. M.; ABDEL-HAMID, A. Z.; RIBEIRO-PAES, J. T. Schistosome/mollusk: genetic compatibility. **Genetics and molecular Research**; v. 7, p. 518-526, 2008.

PARAENSE, W. L.; CORREA, L. R. Variation in susceptibility of populations of *Australorbis glabratus* to a strain of *Schistosoma mansoni*. **Rev. Inst. Med. trop. São Paulo**, v. 5. n. 1. p. 15-22. 1963.

PARAENSE, W. L. Planorbídeos hospedeiros intermediários do *Schistosoma mansoni*. In: **CUNHA, A. S. (Orgs.) Esquistossomose mansônica**. São Paulo: Sarvier, Universidade de São Paulo. 1970.

PARAENSE, W. L. Fauna planorbídica do Brasil. In: LACAZ, C. S.; BARUZZI, G. R.; SIQUEIRA, J.R. W. Introdução à geografia médica do Brasil, Ed. Universidade de São Paulo. **Introdução à geografia médica do Brasil**, p. 213-239.1972.

PARAENSE, W. L. Susceptibility of *Biomphalaria peregrina* from Brazil and Ecuador to two strains of *Schistosoma mansoni*. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo. v.15, p. 127-130. 1973.

PARAENSE, W. L. & CORRÊA, L. R. Differential susceptibility of *Biomphalaria tenagophila* populations to infection with a strain of *Schistosoma mansoni*. **J. Parasitol.**

PARAENSE, W. L. Distribuição dos moluscos no Brasil. **Anais da Academia Mineira de Medicina**. v. 14, p.117-128. 1986.

PARAENSE, W. L, CORRÊA, L. R. A potential vector of *Schistosoma mansoni* in Uruguay. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v. 84. p. 281-288. 1989.

PARAENSE, W. L. Histórico do Gênero *Biomphalaria*, Morfologia e Sistemática Morfológica. In: CARVALHO, O. S.; COELHO P. M. Z.; LENZI, H. L. **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. Fiocruz, Rio de Janeiro, p. 285-308. 2008.

PAVAN, M. G. & MONTEIRO, F. A. Técnicas moleculares aplicadas à sistemática e ao controle vetorial. In: GALVÃO, C., org. *Vetores da doença de chagas no Brasil* [online]. Curitiba: **Sociedade Brasileira de Zoologia**. p. 241-260. 2014.

PEREIRA, C. A. J.; MARTINS-SOUZA, R. L.; CORRÊA JR, A.; COELHO, P. M. Z.; NEGRÃO-CORRÊA, D. Participation of cell-free haemolymph of *Biomphalaria tenagophila* in the defence mechanism against *Schistosoma mansoni* Sporocysts. **Parasite Immunology**. v. 30. p. 610–619. p. 2008.

PEREIRA, C. A. J. **Caracterização da atividade de moléculas solúveis da hemolinfa de *Biomphalaria tenagophila* Taim envolvidos na morte dos esporocistos de *Schistosoma mansoni* cultivados *in vitro***. Tese (Doutorado em Parasitologia). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

PERRELLA, N. N.; CANTINHA, R. S.; NAKANO, E.; LOPES, A. R. Characterization of alpha-L-fucosidase and other digestive hydrolases from *Biomphalaria glabrata*. **Acta Tropica**. v. 141. p. 118-127. jan. 2015.

PILA, E. A.; GORDY, M. A.; PHILLIPS, V. K.; KABORE, A. L.; RUDKO, S. P.; HANINGTON, P. C. Endogenous growth factor stimulation of hemocyte proliferation induces resistance to *Schistosoma mansoni* challenge in the snail host. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 113. n. 19. p. 5305-5310. mai. 2016.

PIMENTA, D. P. **Avaliação de diferentes metodologias para o diagnóstico parasitológico da esquistossomose mansoni**. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2014.

PORDEUS, L. C. et al. A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 17, n. 3, p. 163–175. set. 2008.

RAGHAVAN, N.; MILLER, A. N.; GARDNER, M.; FITZGERALD, P. C.; KERLAVAGE, A. R.; JOHNSTON, D. A.; LEWIS, F. A.; KNIGHT, M. Comparative gene analysis of *Biomphalaria glabrata* hemocytes pre- and post-exposure to miracidia of *Schistosoma mansoni*. **Mol. Biochem. Parasitol.** v.126. n. 2. p. 181-91. fev. 2003.

RANDALL, J. D-J.; EMERY, A. M.; ADEMA, C. M. The mitochondrial genome of *Biomphalaria glabrata* (gastropoda: basommatophora), intermediate host of *Schistosoma mansoni*. **Journal of Parasitology**. v. 90. n. 5. p. 991-997. 2004.

REY, L. *Schistosoma mansoni* e Esquistossomomíase: O Parasito. In: **REY, L. Parasitologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 413-425. 2001.

RICHARDS, C. S.; SHADE, P. C. The genetic variation of compatibility in *Biomphalaria glabrata* and *Schistosoma mansoni*. **J. Parasitol.** v. 73. n. 6. p.1146-51. 1987.

RICHARDS, C. S.; RENWRANTZ, L. R. Two lectins on the surface of *Helix pomotia* haemocytes: a Ca²⁺ dependent, GalNac-specific lectin and a Ca²⁺ independent, mannose 6-phosphate-specific lectin which recognizes activated homologous opsonins. **J. Comp. Physiol.** v.161. n. 43. 1991.

ROFATTO, H. K.; LEITE, L. C. C.; TARARAM, C. A.; KANNO, A. I.; MONTOYA, B. O. A.; FARIAS, L. P. Vaccine antigens against schistosomiasis: past and presente. **Revista da Biologia**. v. 6b. p. 54-59. 2011.

ROGER, E.; MITTA, G.; MONÉ, Y.; BOUCHUT, A.; ROGNON, A.; GRUNAU, C.; BOISSIER, J.; THERON, A.; GOURBAL, B. E. F. Molecular detrmnants of compatibility polymorphism in the *Biomphalaria glabrata/Schistosoma mansoni* model; new candidates identified by a global comparative proteomics approach. **Molecular and Biochemical Parasitology**. v. 157, n. 6, p. 205-216. fev, 2008.

ROLLEMBERG, C. V. V., et. al. Epidemiological characteristics and geographical distribution of schistosomiasis and geohelminths, in the State of Sergipe, according to data from the Schistosomiasis Control Program in Sergipe. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 44. n. 11. p. 91-96. jan-fev. 2011.

ROUNDTREE, A. K. M. A.; KALLEN, M. A.; LOPEZ-OLIVO, B.; KIMMEL, B.; SKIDMORE, Z.; ORTIZ, V.; COX, M. E. Poor reporting of search strategy and conflict of interest in over 250 narrative and systematic reviews of two biologic agents in arthritis: A systematic review. **Journal of Clinical Epidemiology**. v. 62. n. 2. p. 128–137. 2008.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, São Carlos, v. 11, n.1, p. 83-89, jan./fev. 2007.

SANTOS, F. L. A.; LYRA, M. A. M.; ALVES, L. D. S.; DA SILVA, K. E. R.; ROLIM, L. R.; GOMES, T. C. B. L.; FERRAZ, L. R. M.; LIMA, A. A. N.; SOARES-SOMBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** v. 33. n. 1. p. 37-47. 2012.

SCHNEIDER, O. & ZELCK, U. E. Differential display analysis of hemocytes from schistosome resistant and schistosome susceptible intermediate hosts. **Parasitology Research**. v. 87. n. 6. 2001.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **RBME**. v.10. n. 10. p. 308-313, 2004.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (SVS/MS), em 2016. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/656-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/esquistossomose/11244-situacao-epidemiologica-dados>. Acesso em 28 de agosto de 2016.

SILVA, P. B. **Ambiente físico-químico e biológico de *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818) em focos litorâneos de esquistossomose em Pernambuco**. Dissertação (mestrado em Engenharia Civil). Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco. 2004.

SILVA, M. S. **Análise de atividade esquistossomocida da 7-epiclusianova utilizando ferramentas bioquímicas e moleculares**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG. 2016.

SILVA-NETO, A. **Cultivo primário e caracterização de células derivadas de diferentes tecidos de *Biomphalaria tenagophila* (Orbigny, 1835)**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ. Belo Horizonte, 2012.

SOUSA, C. E. Avaliação do efeito da exposição por *Schistosoma mansoni* (Sambon, 1907) sobre parâmetros reprodutivos de *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1848). **Monografia de Graduação (Bacharelado em Ciências Biológicas)**. Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa, PB, 2012.

SOUZA, C. P.; CUNHA, R. C. P.; ANDRADE, Z. A. Development of *Schistosoma mansoni* in *Biomphalaria tenagophila*, *Biomphalaria straminea* e *Biomphalaria glabrata*. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo. v. 37. n. 3, p. 201-206, mai-jun, 1995.

SOUZA, C. P. & LIMA, L. C. **Moluscos de interesse parasitológico do Brasil**. 2ed. (Série de esquistossomose n.º1), Belo Horizonte: Fiocruz/CPqRR. 1997.

SOUZA, C. P.; CALDEIRA, R. L.; DRUMMOND, S. C.; MELO, A. L.; GUIMARÃES, C.T.; SOARES, D. & CARVALHO, O. Geographical distribution of *Biomphalaria* snails in the State of Minas Gerais, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 96: 293-302, 2001.

SOUZA, S. S.; ANDRADE Z. A. On the origin of the *Biomphalaria glabrata* hemocytes. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101(Suppl.1). p. 213-218, 2006.

SOUZA, S. S. & ANDRADE, Z. A. The significance of the amoebocyte-producing organ in *Biomphalaria glabrata*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v. 107. n. 5. ago. 2012.

TENNESSEN, J. A., BONNER, K. M.; BOLLMANN, S. R.; JOHNSTUN, J. A.; YEH, J-Y., MARINE, M, TAVALIRE, H. F., BAYNE, C. J., BLOUIN, M. S. Genome-Wide Scan and Test of Candidate Genes in the Snail *Biomphalaria glabrata* Reveal New Locus Influencing Resistance to *Schistosoma mansoni*. **PLoS Negl. Trop. Dis.** v. 9, nº 9. 2015.

TENNESSEN, J.A.; THÉRON, A.; MARINE, M., YEH, J-Y, ROGNON, A., BLOUIN, M. S. Hyperdiverse Gene Cluster in Snail Host Conveys Resistance to Human Schistosome Parasites. **PLoS Genet.** v. 12, n. 3. 2015.

TIBIRIÇA, S. H. C., GUIMARÃES, F. B., TEIXEIRA, M. T. B. A esquistossomose mansoni no contexto da política de saúde brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16(Supl. 1), p. 1375-1381. 2011.

THERON, A.; COUSTAU, C. Are *Biomphalaria* snails resistant to *Schistosoma mansoni*? **J. Helminthol**, v. 79, n. 3, p. 187-91. Set. 2005.

VAN DER KNAAP, W. P. W; LOKER, E. S. Immune mechanisms in trematode-snail interactions. **Parasitol Today**. v. 6.175-182. 1990.

VASQUEZ, R. E., SULLIVAN, J. T. Effect of miracidial dose on adoptively transferred resistance to *Schistosoma mansoni* in the snail intermediate host, *Biomphalaria glabrata*. **J. Parasitol.** v. 87. n. 2. p. 460-462.2001.

VIETRI, N. J.; GRANATH, J. R.; W. O. Identification, comparison and partial characterization of glycoproteins in the hemolymph of schistosoma mansoni (trematoda)-susceptible and resistant biomphalaria glabrata (gastropoda). **Comparative Biochemistry and Physiology**. v. 102. n. 2. p. 315-323. 1992.

WALKER, A. J. & ROLLINSON, D. Specific tyrosine phosphorylation induced in *Schistosoma mansoni* miracidia by haemolymph from schistosome susceptible, but not resistant, *Biomphalaria glabrata*. **Parasitology**. v. 135. N. 3 p. 337-345. mar. 2008.

WEBSTER, J. P. & DAVIES, C. M. Coevolution and compatibility in the snail-schistosome system. **Parasitology**. v. 123. p. 41-56. 2001.

WHO. (WORLD HEARTH OBSERVATION). **Schistosomiasis**. Geneva, (2011). Disponível em: <<http://www.who.int/schistosomiasis/en/>>. Acesso em: 05 novembro. 2016.

ZAHOOR, Z.; DAVIES, A. J.; KIRK, R. S.; ROLLINSON, D.; WALKER, A. J. Disruption of ERK signalling in *Biomphalaria glabrata* defence cells by *Schistosoma mansoni*: Implications for parasite survival in the snail host. **Developmental and Comparative Immunology**. v. 32. p.1561–1571. 2008.

ZAHOOR, Z.; DAVIES, A. J.; KIRK, R. S.; ROLLINSON, D.; WALKER, A. J. Nitric oxide production by *Biomphalaria glabrata* haemocytes: Effects of *Schistosoma mansoni* ESPs and regulation through the extracellular signalregulated kinase pathway. **Parasites and Vectors**. v. 2. n. 1. 2009.

ZAHOOR, Z.; DAVIES, A. J.; KIRK, R. S.; ROLLINSON, D.; WALKER, A. J. Larval excretory secretory products from the parasite *Schistosoma mansoni* modulate HSP70 protein expression in defence cells of its snail host, *Biomphalaria glabrata*. **Cell Stress and Chaperones**. v. 15. p. 639–650. 2010.

ZAHOOR, Z.; LOCKYER A. E.; DAVIES, A. J.; KIRK, R. S.; EMERY, A. M.; ROLLINSON, D.; JONES, C. S.; NOBLE, L. R.; WALKER, A. J. Differences in the gene expression profiles of haemocytes from schistosome- susceptible and -resistant *Biomphalaria glabrata* Exposed to *Schistosoma mansoni* Excretory-Secretory Products. **PLoS ONE**. v. 9. n. 3. 2014.

ZELCK, U. & BECKER, W. Lectin binding to cells of *Schistosoma mansoni* sporocysts and surrounding *Biomphalaria glabrata* Tissue. **J. Invertebr. Pathol.** v. 55. p. 93-99. 1990.

ZELCK, U. E. & VON JANOWSKY, B. Antioxidant enzymes in intramolluscan *Schistosoma mansoni* and ROS-induced changes in expression. **Parasitology**. v. 128, p. 493-501. 2004.

ZHANG, S-M.; ZENG, Y.; LOKER, E. S. Expression profiling and binding properties of fibrinogen-related proteins (FREPs), plasma proteins from the schistosome snail host *Biomphalaria glabrata*. **Innate Immun.** v. 14. n. 3. p. 175–189. Jun, 2008.

ZHANG, S. M.; LOKER, E. S.; SULLIVAN, J. T. Pathogen-associated molecular patterns activate expression of genes involved in cell proliferation, immunity and detoxification in the amebocyte-producing organ of the snail *Biomphalaria glabrata*. **Developmental and Comparative Immunology**. v. 56. p. 25-36. mar. 2016.

APÊNDICE

Tabela Suplementar 01: Características Gerais de todos os trabalhos incluídos.

Nº do artigo	Autores	Ano de Publicação	País	Espécie de Biomphalaria utilizada	Linhagem resistente ou susceptível do caramujo	Linhagem de Biomphalaria sp. Utilizada e origem geográfica	Idade ou fase do desenvolvimento do Biomphalaria	Cepa do parasita (S. mansoni) utilizada	Tamanho do inóculo	Duração da infecção	Técnicas utilizadas no estudo para identificação do fator de resistência e/ou susceptibilidade	Fator de resistência	Fator de susceptibilidade
3	Pila, et al.	2016	Canadá	<i>B. glabrata</i>	Indivíduos suscetível (M-line) e resistente (BS-90)	BS-90 e M-line	não informado	NMRI (Porto Rico/Caribe)	5 miracídeos para cada caramujo = 100 caramujos no total	5 caramujos foram coletados nesse tempo (0, 1, 3, 6, 12hrs e 1, 2, 3, 4, 8, 16, 35 dias).	qPCR, Western blot, Imunocitoquímica	BgTLR, Superoxide dismutase Cu/Zn, Glutathione S-transferase, Histone H3, alpha-2 Actin, Myosin II, Dermatopontin 2, Matrilin, Similar to transmembrane protease (Elastase 2-like) Elongation factor 1 alpha, Fibropellin-1 like, protein tyrosine phosphatase domain-containing protein 1-like.	não informado

6	Knight, et al.	2015	EUA	<i>B. glabrata</i>	suscetível (NMRI) e resistente (BS-90)	NMRI e BS-90	Jovens e adultos	NMRI (Porto Rico/Caribe)	12 miracídeos	não informado	Eletroforese, ELISA, Western blotting	Diminuição de HSP70	Aumento de HSP70
7	Aboul-El-Naga, et al.	2015	Egito	<i>B. alexandrina</i>	Não identificado	Não identificado	Jovens e adultos	Não identificado (Alexandria)	8-10 miracídeos	28, 32, 36, 40, 44 e 49 dias	Ensaio de enzima SOD1	Não identificado	não informado
11	Larson, et al.	2014	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (13-16-R1)	resistente (13-16-R1)	Jovens e adultos	PR1 (Porto Rico/Caribe)	Não informado	5, 7 e 9 semanas	qPCR	aif, infPhox e prx I)	não informado
12	Zahoor, et al.	2014	UK	<i>B. glabrata</i>	suscetível (NMRI) e resistente (BS-90)	BS-90 e NMRI	não informado	BS-90 (Belo Horizonte/Brasil)	Não informado	não informado	Hibridação por Microarray	fator nuclear kappa B (subunidade Relish), fator de alongamento 1a, proteína S9 ribossomal e matrilina	cathepsina D, cathepsina L e teromacina
16	Ittiprasert, et al.	2013	EUA	<i>B. glabrata</i>	suscetível (NMRI) e resistente (BS-90)	BS-90 e NMRI	não informado	Não identificado	10 miracídeos	não informado	PCR	Prim1_910, Prim1_771, Prim7_823 e Prim6_1024	Prim24_524
19	Nacif-Pimenta, et al.	2012	Brasil	<i>B. Tenagophila</i>	resistente (TAIM) e suscetível (Cabo Frio)	TAIM (TAIM, RS) e Cabo Frio (RJ)	não informado	LE (Belo Horizonte, Brasil)	30 miracídeos	3 hrs	Histologia, LSCA	não se aplica	não se aplica
20	Bonner, et al.	2012	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (13-16-R1) e suscetível (M-line)	13-16-R1 (Brasil e Porto Rico) e M-line	Jovens	Não identificado	Não informado	não informado	Efeito da SOD no crescimento, análise de fecundidade e mortalidade	Superoxide dismutase (SOD)	não informado
22	Ittiprasert, et al.	2012	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (BS-90) e suscetível (NMRI)	resistente (BS-90) e suscetível (NMRI - 85% susceptíveis)	Jovens	NMRI (Porto Rico/Caribe)	10 miracídeos	1-4hrs	Tratamento com HSP90, Geldanamicina, qRT-PCR, RAPD-PCR	Não identificado	HSP70, HSP90 e Domínio da Transcriptase reversa (RT)
23	Hanigton, et al.	2012	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (BS-90) e suscetível (M-line)	BS-90 e M-line	Jovens	Não identificado	30 miracídeos/ 15 miracídeos/ 15 miracídeos	4hrs	RT-PCR, Western blotting, Microarray, Imunosupressão e Histologia	FREP3	não informado

									os				
24	Martins-Souza, et al.	2011	Brasil	<i>B. glabrata</i> e <i>B. Tenagophila</i>	<i>B. glabrata</i> suscetível (BH), <i>B. tenagophila</i> suscetível (Cabo Frio) e resistente (TAIM)	BH, Cabo Frio e TAIM	Adulto	LE (Belo Horizonte, Basil)	Não informado	6hrs (viabilidade)	Índice de adesão celular, viabilidade de esporocistos	N-acetyl-D-glucosamina (lectina-carboidrato)	não informado
27	Zahoor, et al.	2010	UK	<i>B. glabrata</i>	resistente NHM 3017 (BS-90) e suscetível NHM 1742	NHM 3017 e NHM 1742 (oriundos de BS-90)	não informado	BH (Belo Horizonte, Brasil)	Não informado	não informado	Extração de proteína, Microscopia confocal fluorescente, Western blotting	HSP70 (em 5Hrs de infecção)	não informado
28	Ilttiprasert, et al.	2010	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (BS-90), não-suscetível (LAC2) e suscetível (NMRI)	BS-90, LAC2 e NMRI	Jovens	NMRI (Porto Rico/Caribe)	8-10 miracídios por caramujos	5, 10, 24 e 48	Hibridização substrativa por supressão, RT-PCR	termomacina aumentada após a exposição	LDLR, termomacina e Faz
30	Martins-Souza, et al.	2009	Brasil	<i>B. glabrata</i> e <i>B. Tenagophila</i>	<i>B. glabrata</i> suscetível (BH), <i>B. tenagophila</i> suscetível (Cabo Frio) e resistente (TAIM)	BH, Cabo Frio e TAIM	Adulto	LE (Belo Horizonte, Brasil)	20 miracídios	5, 24 até 72 hrs	Citometria (viabilidade)	Não identificado	não informado
31	Lockyer, et al.	2008	UK	<i>B. glabrata</i>	suscetível (NHM1742) e resistente (NHM301)	NHM3017 e NHM1742	não informado	BH (Belo Horizonte, Brasil)	10 caramujos	2, 4, 6, 8 e 24h	Microarranjos de DNA e qPCR	Catepsina L, proteinase de cisteína, enzima ornitina descarboxilase	genes DY523263, DY523267, EW996814 e EW996837 (desconhecidos)

					7)							se, HSP70, proteínas importina-7, copina-1, Lenzimas de alongamento 1 α e EF-2. EW997032; CO870193 e CK656720 (desconhecidos) e CK149228 (titina)	
32	Myers, et al.	2008	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (BS-90), suscetível (M-line)	BS-90 e M-line	Jovens e adultos	NMRI (Porto Rico/Caribe)	6-25 miracídios	não informado	SDS-PAGE, Ensaioenzimáticos, RT-PCR	Cisteínas proteases (catepsina B)	não informado
34	Walker & Rollinson	2008	UK	<i>B. glabrata</i>	suscetível (NHM1742) e resistente (NHM3017)	NHM3017 (derivado de BS-90) e NHM1742	não informado	BH (Belo Horizonte, Brasil)	800 miracídios/ 20 miracídios	não informado	SDS-PAGE and Western blotting, microscopia confocal, Efeito de genisteína	menor expressão de tirosina-fosforilação	maior expressão de tirosina-fosforilação
40	Lockyer, et al.	2007	UK	<i>B. glabrata</i>	suscetível (NHM) e resistente (BS-90)	NHM e BS-90	não informado	BH (Belo Horizonte, Brasil)	10 miracídios	1, 4, 6, 8 e 24hrs	Hibridização substrativa por supressão, sequenciamento e RT-PCR	mais expresso e baixo regulado FREP, Ferritina e HtrA2 (serina protease), e outros desconhecidos (clusters 3 e 4)	menos expresso e mais regulado Ferritina e HtrA2 (serina protease), e os outros desconhecidos (Cluster 1 and ZB9365)
46	Mahmoud, et al.	2004	Egito	<i>B. alexandrina</i>	Indivíduos suscetível e resistentes	Local (região de Alexandria-Egito)	Jovens	Local (Egito)	10 miracídios	3-4hrs	Ensaio enzimáticos	SOD e G3PD	não informado
47	Goodall, et al.	2004	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (13-16-R1) e (susceptív	13-16-R1 e M-line (Oregon, USA)	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	250-350 esporócitos	não informado	Clonagem e sequenciamento SOD, qRT-PCR, atividade	maior expressão do Cu/Zn SOD	menor expressão do Cu/Zn SOD

					el M-line)						enzimática da SOD		
48	Zelck, et al.	2004	Alemanha	B. glabrata	resistente (13-16-R1) e suscetível (M-line)	13-16-R1 e M-line	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	5000 miracídios, 900-1100 esporocistos e cercárias	6, 12, 18, 24, 36 e 48	RT-PCR, Estimulação por H2O2, Exposição por xantina / xantina oxidase	Superoxide dismutase (SOD), glutathione-peroxidase (GPx)	Não evidenciado
52	Raghavan, et al.	2003	EUA	B. glabrata	Resistente (BS-90) e suscetível (M-line)	BS-90 (Salvador, Brasil) e M-line	não informado	NMRI (Porto Rico/Caribe)	Não informado	5 hrs	Hibridização, Ensaio Enzimáticos, Enzimáticos Southern blot, RT-PCR	??	??
54	Hahn, et al.	2001	EUA	B. glabrata	13-16-R1 ou 10-R2 (ambos resistentes) e M-line (suscetível)	13-16-R1 ou 10-R2 e M-line	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	Não informado	não informado	Ensaio de citotoxicidade de células, Inibição de NADPH oxidase, Efeitos do SOD e catalase, Proteção de hipotaurina e HOCl e H2O2 toxicidade.	aumento do H2O@	redução do H2O2 e da catalase
57	Knight, et al.	1999	EUA	B. glabrata	resistente (BS-90) e susceptível (M-line)	BS-90 (Brasil) e M-line	Jovens	PR1 e NMRI (Porto Rico/Caribe)	100 miracídios	não informado	RAPD-PCR, Hibridização	Não identificado	não informado
65	Granath, et al.	1994	EUA	B. glabrata	susceptível (M-line) e resistente (10-R2 e 13-16-R1)	susceptível (M-line) e resistente (10-R2 e 13-16-R1)	Adultos	PR1 (Porto Rico/Caribe)	5 miracídios	não informado	Ensaio de IL-1 (ELISA), Ensaio e fagocitose de superoxide (O2-),	não informado	citocinas: IL-1
1	Nelson et al.	2016	EUA	B. glabrata	resistente (Salvador) e Susceptível (M-line)	Salvador e M-line	Adultos	NMRI (Porto Rico/Caribe)	25 miracídios	4-5hrs	Atividade mitótica, Expressão de Hsp, RT-PCR	HSP70 e HSP90	não informado

11	Larson et al.	2014	EUA	<i>B. glabrata</i>	não específico ou se é susceptível ou resistente (13-16-R1)	13-16-R1 (Oregon, EUA)	Jovens e adultos	PR1 (Porto Rico/Caribe)	não informado	12hrs	Qpcr	aif, infPhox e prx 1	não informado
18	Arikan Goktas et al.	2014	UK	<i>B. glabrata</i>	susceptível (NMRI) e resistente (BS-90)	NMRI e BS-90	Adulto	Não identificado	10 miracídios	0, 0,5, 2, 5, 24 hrs	qRT-PCR	não informado ??	HsP70 e ferritina (regulados para cima)
47	Lockyer et al.	2012	UK	<i>B. glabrata</i>	susceptível (NHM1742) e resistente (NHM3017)	NHM1742 e NHM3017	não informado	BH (Belo Horizonte, Brasil)			Microarranjos de DNA	mais expresso cito-cromob, subunidades de citocromo C oxidase I-III, subunidades 1, 3, 4 e 5 de NADH desidrogenas e subunidades de ATPase	FREP2, GSTs, citocromo b, subunidades 1 e 4 de desidrogenase NADH, elastase 2, cistatina B, e endoglucanase 1,4 b, e poliproteína, endonuclease G, precursor mitocondrial de endonuclease e proteína semelhante a ATP-sintase
66	Moné et al.	2011	França	<i>B. Glabrata</i>	linhagens simpátricas BgBRE e BgGUA	BgBRE e BgGUA	Jovem	SmbRE (Recife, Brasil), SmGH2 (Ilhas de Guadalupe, Caribe)	tratamentos de 1, 10, 20, 30 e 50 miracídios	2hrs	Citotoxicidade de H2O2, Efeito do H2O2 na mortalidade, Capacidade antioxidante, RT-qPCR, Fluorescência	Produção de ROS	não informado
71	Hanington et al.	2010	EUA	<i>B. glabrata</i>	não informado	não informado	Adultos	Não identificado	não informado	não informado	Microarray, detecção por Anticorpos, Hibridização, RT-PCR	D-galactose, D-manose, B-glunac, FREP3	não informado
72	Lehr et al.	2010	Alemanha	<i>B. glabrata</i>	susceptível Porto Rico (BgPR) e resistente Salvador (BgBS90)	Porto Rico (BgPR) e Salvador (BgBS90)	não informado	Porto Rico (não específica a cepa)	não informado	não informado	SDS-PAGE e Western blotting, ELISA, HPLC, MALDI-TOF-MS	não informado	N-glicanos = Fucose; Hexose; O-metilhexose; N-acetilhexosamina; xilose.

85	Ittiprasert et al.	2009	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (BS-90), não suscetível (LAC2) e suscetível (NMRI)	BS-90, LAC2 e NMRI	não informado	Não identificado	10 miracídios	0, 5, 10, 24 e 48 hrs	qRT-PCR	não informado	proteína de choque térmico 70 (Hsp70) e Transcriptase reversa (RT)
88	Knight et al.	2009	EUA	<i>B. glabrata</i>	não suscetível (LAC2), suscetível (NMRI) e resistente (BS-90)	Lac2, NMRI e BS-90	Jovens e adultos	Não identificado	não informado	0, 5, 10, 24 e 48 hrs	Northern Blotting, qRT-PCR, Western blotting	Aumento da expressão de peroxidase na (BgPrx4), HSP70 menos expresso	Diminuição da expressão de peroxidase (BgPrx4), HSP70 mais expresso
93	Zahoor et al.	2009	UK	<i>B. glabrata</i>	resistente (NHM3017 - origem de BS-90) e suscetível (NMRI 1742)	uma é derivada do BS90 a outra é da coleção da museu	não informado	BH (Belo Horizonte, Brasil)	60,000 miracídios	5hrs	Ensaio de óxido nítrico, Ensaio de viabilidade celular, Western blotting	????	A produção de Hemócitos diminuiu
97	Zhang et al.	2008	EUA	<i>B. glabrata</i>	M line (susceptível) e BS-90 (resistente)	M line e BS-90	Jovens	Não identificado	20 miracídios	não informado	Expressão e purificação de proteínas FREP, Western blotting, Análise Proteômica	FREP2, FREP3 e FREP4	????
113	Bender et al.	2007	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (13-16-R1)	13-16-R1	não informado	Não identificado	não informado	não informado	qPCR	SOD1	não informado
123	Goodall et al.	2006	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (13-16-R1) e suscetível (M-O)	13-16-R1 e M-O	Jovens	PR1 (Porto Rico/Caribe)	6-10 miracídios	2-24hrs	PCR	SOD1	não informado
135	Bender et al.	2005	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (13-16-R1) e suscetível (M-O)	13-16-R1 e M-O (Oregon, EUA)	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	não informado	não informado	Ensaio de inibição, Efeitos de concentração de PMA	geram mais H2O2	geram menos H2O2

141	Nowak et al.	2004	México	<i>B. glabrata</i>	resistente (BS-90), suscetível (M-line)	BS-90 e M-line	Jovens	PR1 (Porto Rico/Caribe)	10 miracídios/20 miracídios	24hrs	PCR, Híbrida subtrativa de supressão, qRT-PCR	FREP 2, serina, ATP sintase α, S-60, S5, L14, S3, cistatina, citocromo, aminoacilase, HSP, KPL2, proteases, trombospondina, EST, ELAV, tubulina, ferritina	genes CD760656 e CD760684 (desconhecidos)
169	Miller et al.	2001	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (BS90)	BS-90	Adultos	NMRI (Porto Rico/Caribe)	25 miracídios	6hrs	Hibridização, RT-PCR,	????	????
173	Schneider et al.	2001	Alemanha	<i>B. glabrata</i>	esistente (13-16-R1) e suscetível (M-line)	13-16-R1 e M-line	Adultos	PR1 (Porto Rico/Caribe)	não informado	não informado	DDRT-PCR e SSCP	menor expressão de Serinas, treoninas quinases, mioglobina, peroxidases, adesinas, defensinas, glicosidades	Serinas, treoninas quinases, mioglobina, peroxidases, adesinas, defensinas, glicosidades
174	Granath et al.	2001	EUA	<i>B. glabrata</i>	esistente (13-16-R1) e suscetível (M-line)	13-16-R1 e M-line	não informado	Não identificado	30-50 esporocistos	não informado	Viabilidade celular	não se aplica	não se aplica
176	Hahn et al.	2000	EUA	<i>B. glabrata</i>	suscetível (M-line) e resistente (13-16-R1)	13-16-R1 e M-line (- Oregon, derivada MO)	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	não informado	não informado	Ensaio de produção de ROS, Estimulação e Otimização de açúcar, Inibição de NADPH oxidase, Carboidratos conjugados com BSA	Produção de ROS estimulados por carboidratos (A-D-galactose, L-fucose, a-D-glucose, a-D-man-Nariz, a-metil-D-manósido, N-acetil-b-	BSA (bovine serum albumin - não estimulou defesa)

												galacto-Samine, N-acetil-b-glucosamina, melibiose e lactose)	
204	Connors et al.	1995	EUA	<i>B. glabrata</i>	susceptível (M-line) e resistente (13-16-R1)	13-16-R1 e M-line	Adultos	Não identificado	não informado	não informado	Fagocitose O2	citocinas, moléculas antioxidantes, ROIs, rhIL-1, sham-1	citocinas, moléculas antioxidantes, ROIs, rhIL-1, sham-1
248	Kassim et al.	1978	EUA	<i>B. glabrata</i>	susceptível (M-line), susceptível (PR1) e resistente Lc-1 (Santa Lucia, Ocidente Indiano)	M-line e PR1 (Porto Rico) e Lc-1 (Santa Lucia, Ocidente Indiano)	Adultos	PR1 (Porto Rico/Caribe)	10-15 miracídios	0, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96 e 120	Atividade de Lisozima	Lisozima	não informado
14	Pila et al.	2016	Canadá	<i>B. glabrata</i>	susceptível M-line e BS-90 resistente	não informado	Adultos	PR1 (Porto Rico/Caribe)	5 miracídios	não informado	Western blotting	BgGRN - Granulin - fatores de crescimento que impulsionam a proliferação de células imunes como hemócitos em organismos	não evidenciado
18	Zhang et al.	2016	EUA	<i>B. glabrata</i>	resistente (Salvador)	Salvador	Adultos	Não identificado	não se aplica	não se aplica	Microarray	Órgão produtor de amebócitos (APO) com up-regulation de CYP, GST e proteína multidroga resistente	não evidenciado

26	Tenessen et al.	2015	EUA	<i>B. glabrata</i>	linhagens suscetíveis e resistentes da 13-16-R1	13-16-R1 (in-bred e out-bred)	Jovens	PR1 (Porto Rico/Caribe)	não informado	não informado	Sequenciamento de Nova Geração para genotipagem	loci RADres e sod1	não evidenciado
42	Perrella et al.	2014	Brasil	<i>B. glabrata</i>	São Lourenço da Mata - PE	não informado	Jovens	Não identificado	não se aplica	não se aplica	ensaios enzimáticos e SDS-PAGE	alfa-L-fucosidase	alfa-L-fucosidase
96	Blouin et al.	2013	EUA	<i>B. glabrata</i>	13-16-R1	13-16-R1 (cruzamento de cepas Porto Rico e Brasil)	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	não informado	não informado	Sequenciamento de Sanger	SOD-1	não evidenciado
154	Moné et al.	2010	França	<i>B. glabrata</i>	não informado	Brasil	não informado	Brasil e Guadalupe	não informado	não informado	SDS-PAGE, LC-MS/MS	Mucinas polimórficas de Schistosoma mansoni: SmPoMucs	não evidenciado
181	Mourão et al.	2009	Brasil	<i>B. glabrata</i>	NMRI (susceptível)	NMRI	não informado	Não identificado	não informado	não informado	Western blotting, SDS-PAGE	SOD	não evidenciado
208	Pereira et al.	2008	Brasil	<i>B. glabrata</i> and <i>B. tenagophila</i>	suscetível (Cabo Frio) e (BH), resistente (Taim)	Belo horizonte/ Cabo Frio e Taim	não informado	LE (Belo Horizonte/Brasil) e SJ	não informado	não informado	Transferência passiva de hemolinfa	Hemolinfa	não identificado
221	Jannotti-Passos	2008	Brasil	<i>B. tenagophila</i>	suscetível (Cabo Frio), resistente (Taim)	Cabo Frio e Taim	não informado	LE (Belo Horizonte, Brasil)	20 micrólitros	não foi o foco	Análise do proteoma por eletroforese mais MALDI-TOF	actina, cadeia alfa ATP sintase, matrilina, HSP70, caseína alfa S1 e filamento intermediário da proteína	actina, cadeia alfa ATP sintase, calmodulina, HSP70 e desidrogenase
223	Walker & Rollinson	2007	UK	<i>B. glabrata</i>	BS 90 e NMRI 3017	uma estirpe é derivada do BS90 e a outra é da coleção da museu	adultos	BH (Belo Horizonte, Brasil)	800 micrólitros em 60 microlitros de solução	co-cultura	SDS-PAGE, Western blotting e Confocal	Fosforilação de tirosina - p56	não focado

225	Roger et al.	2008	França	<i>B. glabrata</i>	linhagem simpátrica	não informado	não informado	<i>Uma brasileira compatível (C) e uma de Guadelupe (IC) incompatível</i>	não informado	não informado	2D gel, SDS-PAGE, qPCR	Mucinas-like de Schistosoma mansoni	não evidenciado
228	Zahoor et al.	2008	UK	<i>B. glabrata</i>	resistente (NHM 3017 vindo de BS-90) e susceptível (NHM 1742)	NHM 3017 e 1742	não informado	BH (Belo Horizonte, Brasil)	não informado	não informado	Western blotting e Imunohistoquímica	Não identificado	ERK
277	Martins-Souza et al.	2006	Brasil	<i>B. glabrata</i> , <i>B. tenagophila</i> e <i>B. tenagophila Taim</i>	<i>Bt (BH); Bt (Taim e Cabo frio)</i>	Todas do Brasil	não informado	LE (Belo Horizonte, Brasil)	20 miracídios	40-50 dias	Marcação de lectinas com FITC e microscopia	Hemócitos	não evidenciado
299	Hertel & Loker	2005	EUA	<i>B. glabrata</i>	<i>M line (susceptível) e BS-90 (resistente)</i>	M-Line e BS90	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	10 miracídios	não informado	Qpcr	FREP 2 and 4.	não evidenciado
314	Lockyer et al.	2004	UK	<i>B. glabrata</i>	resistente NHM 1981 (derivada de BS90) e susceptível NHM 1742	Museu de história natural de Londres	não informado	BH (Belo Horizonte, Brasil)	10 miracídios	não informado	<i>RAP-PCR, RT-PCR e sequenciamento</i>	Expressão de HSP70 e domínios de globina	não evidenciado
348	Bahgat et al.	2002	Alemanha	<i>B. glabrata</i>	<i>Uma Puerto Rican e duas de Bangor, UK</i>	não informado	Adultos	não identificada	não informado	não informado	<i>Inibição enzimática e SDS-PAGE</i>	não foi identificado	não foi identificado
434	Bezerra & Zelck	1997	Brasil	<i>B. glabrata</i>	susceptível (PR e Ba) e resistente (13-16-R1 e 10R2)	PR (Porto Rico) e Ba (Jacobina-Bahia)	não informado	não identificada	não informado	não informado	HPLC	não evidenciado	Fumarato

512	Vietri & Granath Jr	1992	EUA	<i>B. glabrata</i>	<i>PR albino, M-line (susceptível) e 10R2 (resistente)</i>	não informado	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	não informado	não informado	<i>SDS PAGE</i>	glicoproteínas (70, 116, 205 kDa)	não evidenciado
535	Connors & Yoshino	1990	EUA	<i>B. glabrata</i>	<i>M-line (80% susceptibilidade para cepa NMRI de S. mansoni) e resistente 10-R2-OK (70-80% de resistência para NMRI S. mansoni)</i>	não informado	Adultos	não identificada	não informado	não informado	redução de NBT - eletroforese em gel	metabólito superóxido oxigênio reativo (O ₂ -)	metabólito superóxido oxigênio reativo (O ₂ -)
556	Bayne et al	1980	EUA	<i>B. glabrata</i>	<i>10R2 resistente e PR albino susceptível</i>	Uma é de Porto Rico	não informado	PR1 (Porto Rico/Caribe)	não informado	não informado	microscopia eletrônica	microvilosidades	não evidenciado

ANEXO

Tabela Suplementar 02. Análise qualitativa de qualidade dos estudos incluídos de acordo com os critérios descritos no guia ARRIVE.																											
IDENTIFICAÇÃO		INTRODUÇÃO						CONTEXTO											RESULTADOS		DISCUSSÃO						
Autor	Ano	O título está coerente com o manuscrito	O resumo está coerente com o manuscrito e reflete os principais achados	O tema da pesquisa foi contextualizado	Indica relevância da pesquisa para a saúde pública	Explica a importância de se usar o modelo animal	Os objetivos do trabalho são apresentados de uma forma clara	Aspectos éticos foram abordados	Indica o número de grupos avaliados	Indica o local de armazenamento e manutenção dos animais	Indica a dose infectiva	Indica o tempo de infecção	Indica o modo de infecção	Indica a origem dos animais	Indica a idade dos animais	Indica as condições de manutenção dos animais (luz, temperatura, etc)	Indica o número de animais em cada grupo experimental	Usou replicatas experimentais	Descreve os métodos estatísticos utilizados	Usou um grupo controle (não infectado)	Resultados estão claros	Adequada interpretação dos resultados em resposta aos objetivos	Indicação de potenciais vies/limitações	Conclusão/generalizabilidade dos resultados	Financiamento (fonte de recursos)	Ranqueamento de Qualidade (itens √)	Ranqueamento de qualidade por item (%)
Pila, et al.	2016	√	√	√	N	N	√	N	√	√	√	√	√	N	N	√	√	N	√	√	√	N	N	√	16	66,67	
Knight, et al.	2015	√	√	√	√	√	√	N	√	√	√	N	N	N	√	√	√	N	N	√	√	√	√	√	16	66,67	
Aboul-El-Naga, et al.	2015	√	√	√	√	N	√	√	√	√	√	√	√	N	√	√	√	√	N	√	N	N	√	N	17	70,83	
Larson, et al.	2014	√	√	√	√	√	√	N	N	√	N	√	√	N	√	√	N	√	NI	√	√	√	√	√	16	66,67	
Zahoor, et al.	2014	√	√	√	N	√	√	√	√	√	N	N	N	N	√	N	√	√	N	√	√	√	√	√	16	66,67	
Ittiprasert, et al.	2013	√	√	√	√	√	√	N	N	N	√	N	N	N	N	P	N	N	√	√	√	√	N	√	N	11	45,83
Nacif-Pimenta, et al.	2012	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	N	√	√	√	N	√	√	21	87,50	
Bonner, et al.	2012	√	√	√	N	√	√	N	√	√	√	N	N	√	√	√	√	√	N	√	√	√	√	√	18	75,00	
Ittiprasert, et	2012	√	√	√	√	√	√	N	√	√	√	√	√	N	√	√	√	√	√	√	√	N	√	N	20	83,33	

Goodall et al.	2006	√	√	√	N	√	√	N	√	N	√	√	√	P	√	√	√	√	√	√	√	√	√	N	√	N	18	75,00
Bender et al.	2005	√	N	√	N	N	√	N	N	N	√	N	N	P	N	N	N	√	√	√	√	√	√	√	√	N	11	45,83
Nowak et al.	2004	√	√	√	√	√	√	N	√	√	√	√	√	N	√	√	√	N	√	N	√	√	√	√	√	N	18	75,00
Miller et al.	2001	√	√	√	√	√	√	N	√	√	√	√	√	N	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	N	20	83,33
Schneider et al.	2001	√	√	√	√	√	√	N	√	N	N	N	N	N	√	N	N	√	√	√	√	√	√	√	√	N	14	58,33
Granath et al.	2001	√	√	N	N	√	√	N	√	N	√	N	N	N	N	N	√	N	√	√	√	√	√	√	√	N	12	50,00
Hahn et al.	2000	√	√	√	N	√	√	N	√	√	N	N	N	N	N	√	N	N	N	√	√	√	√	√	√	N	13	54,17
Connors et al.	1995	√	√	√	N	√	√	N	√	√	N	N	√	N	√	√	N	N	√	N	√	√	√	√	√	√	15	62,50
Kassim et al.	1978	√	√	N	N	N	√	N	√	N	√	√	√	P	√	N	√	√	√	√	√	√	√	√	√	N	15	62,50
Pila et al.	2016	√	√	√	N	√	√	N	√	N	√	N	N	N	√	√	√	N	√	√	√	√	√	√	√	√	16	66,67
Zhang et al.	2016	√	√	√	N	√	√	N	√	N	N	N	N	√	√	√	N	√	√	√	√	√	√	√	√	√	15	62,50
Tenessen et al.	2015	√	√	√	√	√	√	√	√	N	N	N	N	N	√	N	N	N	√	√	√	√	√	√	√	√	14	58,33
Perrella et al.	2014	√	√	√	√	√	√	N	N	N	N	N	N	N	√	N	N	N	N	N	√	√	√	√	√	√	11	45,83
Blouin et al.	2013	√	√	√	N	√	√	N	√	N	N	N	N	N	N	N	√	N	N	N	√	√	√	√	√	√	10	41,67
Moné et al.	2010	√	√	√	N	√	√	√	√	N	N	N	N	√	N	√	N	√	√	N	√	√	√	√	√	√	14	58,33
Mourão et al.	2009	√	√	√	√	√	√	N	√	√	N	√	√	N	√	√	N	√	N	√	√	√	√	√	√	√	16	66,67
Pereira et al.	2008	√	√	√	N	√	√	N	√	√	N	N	√	√	√	N	N	N	√	√	√	√	√	√	√	√	16	66,67
Jannotti-Passos	2008	√	√	√	N	√	√	N	√	√	√	N	N	√	N	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	18	75,00
Walker & Rollinson	2007	√	√	√	√	√	√	N	√	N	√	N	N	N	√	N	√	N	√	√	√	√	√	√	√	√	16	66,67
Roger et al.	2008	√	√	√	√	√	√	N	√	√	N	N	√	N	N	√	√	√	√	N	N	√	√	√	√	√	17	70,83
Zahoor et al.	2008	√	√	√	√	√	√	N	√	N	N	N	N	N	N	√	N	N	√	N	√	√	√	√	√	√	13	54,17
Martins-Souza et al.	2006	√	√	√	N	√	√	N	√	√	√	√	√	N	N	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	17	70,83
Hertel & Loker	2005	√	√	√	N	N	√	N	N	N	√	N	N	N	N	N	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	12	50,00
Lockyer et al.	2004	√	√	√	√	√	√	N	√	N	√	N	N	N	N	N	√	N	√	√	√	√	√	√	√	√	14	58,33
Bahgat et al.	2002	√	√	√	N	√	√	N	√	N	N	N	N	N	√	N	N	N	N	√	√	√	√	√	√	√	12	50,00
Bezerra & Zelck	1997	√	√	√	N	√	√	N	√	√	N	N	N	√	N	√	√	N	√	N	√	√	√	√	√	√	15	62,50
Vietri & Granath Jr	1992	√	√	√	N	√	√	N	√	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	√	N	√	√	√	√	√	10	41,67
Connors & Yoshino	1990	√	√	√	N	√	√	N	√	√	N	N	N	N	√	√	N	√	√	√	√	√	√	√	√	√	15	62,50
Bayne et al	1980	√	√	N	N	N	N	N	N	√	√	N	N	P	N	√	N	N	N	N	√	N	N	N	N	N	6	25,00
Escore de qualidade (ítems √)		66	65	61	37	59	65	6	59	33	40	27	34	18	37	43	37	25	51	41	66	63	6	62	25			
Escore de qualidade (%) de todos os estudos incluídos		100,00	98,48	92,42	56,06	89,39	98,48	9,09	89,39	50,00	60,61	40,91	51,52	27,27	56,06	65,15	56,06	37,88	77,27	62,12	100,00	95,45	9,09	93,94	37,88			

√ = preenchimento dos critérios de qualidade descritos no ARRIVE . N = falha no preenchimento dos critérios de qualidadescritos no ARRIVE.

ua