ELIERSON JOSÉ GOMES DA ROCHA

ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA *CAPILLARIA HEPATICA* (SYN. *CALODIUM HEPATICUM*) EM HUMANOS E ROEDORES EM UMA ÁREA URBANA DE PORTO VELHO, RONDÔNIA, BRASIL

IMAGEM AÉREA DE PORTO VELHO – RONDÔNIA – BRASIL - 2012

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

São Paulo
2014

ELIERSON JOSÉ GOMES DA ROCHA

Estudo da prevalência da *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) em humanos e roedores em uma área urbana de Porto Velho, Rondônia, Brasil

Dissertação apresentada à Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação – Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro – Departamento de Parasitologia – ICB/USP, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro

Orientador: Prof. Dr. Luís Marcelo Aranha Camargo.

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

São Paulo
2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

© reprodução total

Rocha, Elierson José Gomes da.

Estudo da prevalência da *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) em humanos e roedores em uma área da zona urbana de Porto Velho, Rondônia, Brasil./Elierson José Gomes da Rocha – São Paulo, 2014

Orientador: Prof. Dr. Luís Marcelo Aranha Camargo

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Parasitologia. Área de concentração: Biologia da Relação Patógeno- Hospedeiro. Linha de Pesquisa: Epidemiologia das Doenças Parasitárias.

Versão do título para o Inglês: Study of the prevalence of *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) in human and rodents in an urban area of the city of Porto Velho, Rondônia, Brazil.

1. Parasitoses 2. Capilariose em humanos 3. Capilariose em roedores urbanos 4. Teste de Imunofluorescência 5. Capilariose 6. Trichuríase I. Prof. Dr. Luís Marcelo Aranha Camargo II. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro III. Título.

ICB/SBIB082/2014

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato: Elierson José Gomes da Rocha.

Título da Dissertação: Estudo da prevalência da *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) em humanos e roedores em uma área urbana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.

Orientador: Prof. Dr. Luís Marcelo Aranha Camargo.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da **Dissertação de Mestrado**, em sessão pública realizada a/...../....., considerou

(X) Aprovado(a) () Reprovado(a)

Examinador: Assinatura:

Nome:

Instituição:

Examinador: Assinatura:

Nome:

Instituição:

Presidente: Assinatura:

Nome:

Instituição:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 – CEP. 05508-000 São Paulo, SP Brasil
Telefone (55) (011) 3091.7733 – e-mail: cep@icb.usp.br

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo registrado sob nº **149** nas fls. **136** do livro **02** para uso de animais em experimentação, sob a responsabilidade do Prof(a) Dr(a)) **Luís Marcelo Aranha Camargo**, Coordenador (a) da Linha de pesquisa "*Estudo sobre a prevalência da Capillaria hepática em Porto Velho, Rondônia, Brasil*" do qual participam o(s) aluno(s) **Elierson José Gomes da Rocha**, está de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotado pela Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório (SBCAL) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) em **18.09.2012**, com validade de **4 anos**.

São Paulo, 19 de setembro de 2012.

Prof. Dr. WOTHAN TAVARES DE LIMA
Coordenador-CEUA - ICB/USP

Profa. Dra. ANA PAULA LEPIQUE
Secretária- CEUA - ICB/USP

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Linou Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone : (55) (11) 3091.7733 telefax : (55) (11) 3091-8405
e-mail: cep@icb.usp.br

São Paulo, 28 de maio de 2012.

PARECER 1051/CEP

A Comissão de *Ética em Pesquisas com Seres Humanos* do ICB, na sessão realizada no dia 16.05.2012, **APROVOU** o projeto intitulado: "*Estudo sobre a prevalência da capilária hepática em Porto Velho, Rondônia, Brasil*" dos autores Prof. LUÍS MARCELO ARANHIA CAMARGO e o aluno ELIERSON JOSÉ DA ROCHA.

Informa ainda, que seu projeto será regularizado junto a Plataforma Brasil, assim que a CONEP liberar o acesso ao sistema.

Cabe aos Pesquisadores executantes elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final), de acordo com a resolução 196/06 do Conselho Nacional da Saúde, item IX. 2 letra c.

O primeiro relatório deverá ser encaminhado à Secretaria deste CEP em **16.05.2013**.

Atenciosamente,

Prof. Dr. PAULO M.A. ZANOTTO
Coordenador da Comissão de Ética em
Pesquisas com Seres Humanos - ICB/USP

AGRADECIMENTOS

À minha esposa pelos anos de convivência e paciência nos momentos de angústia motivados pelo desejo de fazer o melhor.

Ao Prof. Dr. Luís Marcelo Aranha Camargo, pela atenção e apoio durante o processo de definição e orientação que tanto contribuiu para meu crescimento científico e intelectual.

À Faculdade São Lucas, Porto Velho, Rondônia, à todos os membros da sua diretoria, pelo apoio, sem o qual não teria conseguido concluir esse Curso de Mestrado.

À Universidade de São Paulo, particularmente ao ICB 5 – USP que me abriu as portas de um dos mais reconhecidos centros de pesquisa do mundo, para que eu pudesse desenvolver a presente pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para a realização deste projeto.

A todos os colegas professores que participaram do estudo, contribuindo com o seu conhecimento e vontade de ajudar e muitas vezes abrindo mão dos seus afazeres para me apoiar. Sem vocês, seria impossível realizar este estudo.

Aos alunos do curso de Medicina, Biomedicina e Biologia que arregaçaram as mangas e ajudaram na realização do trabalho de campo, coletando dados e sangue dos moradores, capturando ratos no local de pesquisa, preparando o material oriundo desses trabalhos para as lâminas, os testes de sorologia e estudos anatomopatológicos. Com certeza, sem a ajuda de vocês, este estudo de investigação teria levado muito mais tempo e todos os objetivos planejados poderiam não ter sido atingidos.

Aos habitantes do Bairro Tucumanzal por sua colaboração e boa vontade em nos receber em suas casas para responder questionários, serem examinados e fornecerem amostras de sangue, vocês foram fundamentais para esse trabalho.

A todos os professores das disciplinas que cursei na USP com o fim de obter os créditos necessários para o Mestrado.

À Universidade Federal de Rondônia (UNIR) por ter me aberto a possibilidade de cursar algumas disciplinas para obtenção de créditos dentro do seu Curso de Mestrado Profissional em Ensino em Ciências da Saúde.

RESUMO

ROCHA, E. J. G. da. **Estudo da prevalência da *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) em humanos e roedores em uma área urbana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.** 2014. 90 f. Dissertação (Mestrado). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Capilariase hepática é causada pela *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) (Bancroft, 1893), Travassos, 1915 (Nematoda, Trichinelloidea, Capillariidae), uma zoonose comum entre roedores, mas apenas 72 casos humanos foram relatados na literatura mundial desde o primeiro caso descrito por MacArthur em 1924. Esse estudo buscou determinar a prevalência desse parasito em humanos e roedores de uma área urbana da cidade de Porto Velho, Rondônia, Brasil. Após um censo da área, 490 moradores foram aleatoriamente selecionados e foram colhidas amostras de sangue para testar anticorpos anti-*Capillaria hepática* e 50 ratos foram capturados para exame histopatológico em cortes de fígado. Foi encontrada nos humanos uma prevalência de 0.8% de testes positivos quando seus soros sofreram diluição de 1:400, indicando infecção verdadeira. Nos ratos, a prevalência foi de 2%. Enquanto a prevalência encontrada entre humanos, está dentro dos limites encontrados na literatura, a prevalência encontrada entre roedores foi bem menor.

Palavras-chave: Capilariose. *Capillaria hepatica*. *Calodium hepaticum*. Rondônia. Amazônia.

ABSTRACT

ROCHA, E. J. G. da. **Study of the prevalence of *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) in human and rodents in an urban area of the city of Porto Velho, Rondônia, Brazil.** 2014. 90 f. Masters thesis (Parasitology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Hepatic capillariosis, caused by *Capillaria hepatica* (syn. *Calodium hepaticum*) (Bancroft, 1893), Travassos, 1915 (Nematoda, Trichinelloidea, Capillariidae), is a common zoonosis in rodents but is rare in human. Only 72 cases in human have been reported worldwide since the first case was described by MacArthur in 1924. This study aimed to determine the prevalence this parasite in human and rodents in an urban area of Porto Velho, Rondônia, Brazil. After conducting a census of area, 490 residents were randomly selected and, provided blood samples that were screened for anti-*Capillaria hepatica* antibodies. Simultaneously, 50 rats were captured to assess the prevalence of this parasite by histopathological examination in liver sections. Was found among residents 0.8% of the subjects with positive titers at a dilution of 1:400, indicating true infection. The prevalence in rats was 2%. While the prevalence encountered among humans was within the limits reported in the literature, the prevalence among rodents was much lower.

Keywords: Capilaríasis. *Capillaria hepatica*. *Calodium hepaticum*. Rondônia. Amazônia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mapa de localização do estado de Rondônia em relação ao território brasileiro e a delimitação do município de Porto Velho.....	17
Figura 2 - Conjunto de ovos evidenciando os característicos opérculos nos pólos (setas).....	21
Figura 3 - Microfotografia do ovo de <i>C. hepatica</i> vista à microscopia eletrônica (SEM)...	21
Figura 4 - Microfotografia eletrônica do ovo da <i>C. hepatica</i> mostrando em detalhe o opérculo.....	22
Figura 5 - Microfotografia eletrônica mostrando detalhes da superfície do ovo da <i>C. hepatica</i>	22
Figura 6 – Corte histológico de fígado de rato mostrando terço médio de uma fêmea com útero repleto de ovos.....	23
Figura 7 - Ciclo biológico de <i>Capillaria hepatica</i>	25
Figura 8 - Distribuição da <i>C. hepatica</i> . As áreas em preto marcam os locais onde há casos relatados em seres humanos, incluindo infecções espúrias; em cinza, as áreas onde há relatos de casos em animais.....	30
Figura 9 - Nessa microfotografia apresentada por Sawamura et al. (1999) em seu trabalho acerca de três crianças portadoras de capilariose hepática, observe o verme curvo parcialmente destruído pelo intenso processo inflamatório. Há alguns ovos dentro do verme e outros no tecido hepático circundante (hematoxilina e eosina, aumento original de 100x).....	35
Figura 10 - Grupos de ovos livres no tecido hepático e cortes transversais de parasitas adultos em processo de degeneração, evidenciando alguma infiltração de células inflamatórias (setas) e focos de calcificação (cabeças de seta).....	37
Figura 11 – As fibras de colágeno são detectadas nos espaços porta. Observar os septos fibrosos formando pseudolóbulos. Corante Azan.....	39
Figura 12 – Macrófagos ED1-positivos localizados nos sinusóides dos pseudolobulos. Método SAB.....	41
Figura 13 - α - SMA miofibroblastos positivos são observados no septos fibrosos e formam pseudolobules.....	41
Figura 14 - Os mastócitos (cabeça de seta) e miofibroblastos (seta) são simultaneamente detectados dentro dos septos fibrosos (F) e ao redor da veia central (C). Os mastócitos são amplamente observados ao longo dos miofibroblastos. Método SAB e azul de toluidina mancha. $\times 66$	42
Figura 15 - Foto da biópsia por agulha do fígado de uma criança portadora de <i>C. hepatica</i> . Observe o granuloma com muitos ovos perto do canto superior esquerdo. A	

arquitetura do parênquima restante está preservada (hematoxilina e eosina, ampliação original 100x).	49
Figura 16 - Foto da biópsia por agulha do fígado de uma criança portadora de <i>C. hepatica</i> . Granuloma mostrando um número de ovos maior do que no caso anterior (com hematoxilina e eosina, ampliação original 100x).....	50
Figura 17 - Foto da biópsia por agulha do fígado de uma criança portadora de <i>C. hepatica</i> . Visão em grande aumento mostrando um granuloma. Nota-se no centro ovo característico bioperculado em forma de barril mostrando uma capsula grossa trilaminar com estrias na camada exterior. Células gigantes multinucleadas e histiócitos epitelióides compõem o centro da lesão que está cercada por células mononucleares e eosinófilos polimorfonucleares (Hematoxilina e Eosina, aumento original de 400x).....	50
Figura 18 - Cortes de fígado de ratos, contendo vermes e ovos de <i>Capillaria hepatica</i> , tratados com soro controle de ratos normais. A: fluorescência difusa revela as estruturas internas dos vermes, especialmente o tubo digestivo e também a cutícula. As cascas de ovos exibem uma fluorescência verde maçã. A intensidade da fluorescência diminui progressivamente com o aumento das diluições, como pode ser observado através da comparação da imagem em A (1:50) com B (1:100); C: coleções de ovos tratados com soro na diluição de 1:400. Os conteúdos internos dos ovos não apresentam fluorescência. O verme visto em D não está corado. Ampliação 200X, exceto D, 400X.....	52
Figura 19 - Cortes de fígado mouse, contendo vermes e ovos de <i>Capillaria hepatica</i> , tratados com soro de ratos infectados pela <i>Capillaria hepatica</i> há 18 dias. Bandas bacilar (seta A) aparecem fluorescentes, bem como o útero do parasito (seta B) e o conteúdo interno dos ovos (C). Diluições do soro: A, 1:1.600; B, 1:800; C; 1:2.600. Imagem em D representa fluorescência de ovo de <i>Fasciola hepatica</i> após tratamento com soro de rato infectado por <i>C. hepatica</i> , na diluição de 1:800. Ampliações: B 400X, todos os outros 200X.....	53
Figura 20 - Área de estudo. Bairro Tucumanzal e adjacências, Porto Velho, Rondônia, Brasil. 2012.....	61
Figura 21 – Fotografias de parte da área onde foi feita a pesquisa relacionada a esse trabalho – Porto Velho – Rondônia – Brasil – 2012.....	62
Figura 22 – Fotografias de parte da área onde foi feita a pesquisa relacionada a esse trabalho – Porto Velho – Rondônia – Brasil – 2012.....	62
Figura 23 - Armadilha tipo <i>Tomahawk</i> utilizada no trabalho para captura de roedores.....	65
Figura 24 - Capturas de dois roedores de pequeno porte realizadas com ajuda de armadilha do tipo livetrapp “Tomahawk”, tendo como isca banana, pão e amendoim. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, RO, 2012.....	66
Figura 25 - Acadêmicos de Medicina e Biologia sacrificando e processando roedores capturados para a pesquisa. Faculdade São Lucas, Porto Velho, Rondônia, 2012.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Evolução da população de Rondônia por gênero de 1960 a 2010.....	16
Tabela 2 - Distribuição dos estabelecimentos de saúde por categorias, Porto Velho – RO, 2009.....	18
Tabela 3 - Coeficiente de Mortalidade Proporcional em Porto Velho, Rondônia – 2010....	18
Tabela 4 - Espectro de hospedeiros da <i>C. hepatica</i> citados na literatura.....	24
Tabela 5 - Distribuição de <i>C. hepatica</i> por região geográfica e hospedeiro.....	29
Tabela 6 - Casos de infecção por <i>C. hepatica</i> em humanos (continua).....	32
Tabela 6 - Casos de infecção por <i>C. hepatica</i> em humanos (continuação).....	33
Tabela 6 - Casos de infecção por <i>C. hepatica</i> em humanos (conclusão).....	34
Tabela 7 – Análise dos casos de infecção por <i>C. hepatica</i> em humanos publicados.....	34
Tabela 8 – Casos humanos de infecção espúria pela <i>C. hepatica</i>	46
Tabela 9 - Casos de infecção por <i>C. hepatica</i> confirmados através de sorologia em humanos.....	55
Tabela 10 - Amostra randômica estratificada por subáreas, da área total de estudo. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2011.....	61
Tabela 11 - Características socioeconômicas, culturais e urbanas da área pesquisada. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2011.....	64
Tabela 12 - Grupos sociais dos moradores do Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2012.....	64
Tabela 13 – Análise anatomopatológica dos roedores. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2011.....	69
Tabela 14 – Resultado das sorologias (IFI) por subárea, sexo e diluição do soro do Bairro Tucumanzal, Porto Velho, 2012.....	70
Tabela 15 - Resultados dos exames laboratoriais dos moradores com sorologia (IFI) 1:400 para <i>C. hepatica</i> . Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2012.....	71

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 MOTIVAÇÃO PARA O ESTUDO	14
1.2 ESTADO DE RONDÔNIA	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 TAXONOMIA DA <i>CAPILLARIA HEPATICA</i>	20
2.2 MORFOLOGIA DA <i>CAPILLARIA HEPATICA</i>	20
2.3 BIOLOGIA DA <i>CAPILLARIA HEPATICA</i>	23
2.4 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA <i>CAPILLARIA HEPATICA</i> E DA CAPILARIOSE HEPÁTICA	27
2.5 EPIDEMIOLOGIA DA CAPILARIOSE HEPÁTICA	30
2.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA CAPILARIOSE HEPÁTICA	34
2.7 PATOLOGIA DA CAPILARIOSE HEPÁTICA	36
2.7.1 Estudo anátomo-patológico da capilariose hepática	36
2.7.2 Estudo das células inflamatórias na capilariose hepática	40
2.7.3 Estudo das citocinas na capilariose hepática	43
2.7.4 Capilariose hepática como modelo para estudo de fibrose hepática	45
2.8 INFECÇÕES ESPÚRIAS PELA <i>CAPILLARIA HEPATICA</i>	46
2.9 DIAGNÓSTICO DA CAPILARIOSE HEPÁTICA	48
2.9.1 Diagnóstico da capilariose hepática por imagem	48
2.9.2 Diagnóstico da capilariose hepática por biópsia hepática	48
2.9.3 Diagnóstico da capilariose hepática por sorologia	51
2.9.4 Casos de capilariose hepática confirmados sorologicamente	54
2.10 TRATAMENTO DA CAPILARIOSE HEPÁTICA	55
2.11 ESTUDO ACERCA DA PREVALÊNCIA DA <i>CAPILLARIA HEPATICA</i> (<i>SYN. CALODIUM HEPATICUM</i>) EM UMA ÁREA URBANA DE PORTO VELHO – RONDÔNIA	57
2.12 PARÂMETROS ÉTICOS	60
3 METODOLOGIA	61
3.1 ÁREA DE ESTUDO	61
3.2 MATERIAL E MÉTODO	63
3.2.1 Coleta dos dados populacionais	63

3.2.2 Coleta e Processamento de Amostras Biológicas.....	65
3.2.2.1 Sistema de captura dos roedores	65
3.2.2.2 Coleta de sangue humano	66
3.2.2.3 Sacrifício dos roedores e coleta das amostras de fígado	67
3.2.3 Análise Estatística	68
 4 RESULTADOS	 69
4.1 MATERIAL COLETADO DOS ROEDORES	69
4.2 MATERIAL COLETADO DE HUMANOS	70
 5 DISCUSSÃO	 72
 6 CONCLUSÃO.....	 76
 REFERÊNCIAS	 78

1 INTRODUÇÃO

1.1 MOTIVAÇÃO PARA O ESTUDO

Nesse trabalho pesquisou-se na zona urbana de Porto Velho – RO a presença da *Capillaria hepatica*, uma doença emergente entre humanos, encontrada em várias espécies de animais silvestre em todo o mundo e tendo como reservatório, nos centros urbanos, o rato doméstico.

Soares et al. (2011) em investigação, através de exames coproparasitológicos (método qualitativo direto), realizados nas fezes de 477 indígenas no período de 3 a 23 de outubro de 2000, em seis aldeias (Mamaindé, Kithãulu, Camararé, Negatoré, Nambiquara e Wassussu), situadas nos vales do Guaporé e Nambiquara, noroeste do Estado do Mato Grosso, na Amazônia Brasileira, detectaram a presença de ovos de *C. hepatica* nas fezes de 8,6% (41/477) dos indígenas das seis aldeias estudadas.

Adicionalmente, eles também coletaram amostras de fígado de animais silvestres cujas vísceras são comumente consumidas como alimento pelos indígenas da área de Nambiquara. As amostras de fígado foram acondicionadas em formol a 10% para posterior avaliação histopatológica e parasitológica.

O exame histopatológico desse material indicou a presença de ovos de *C. hepatica* em amostras de fígado das espécies *Tayassu pecari* (queixada) e *Ateles paniscus* (macaco-aranha). Nesses exames foram encontradas estruturas parasitárias, compatíveis com ovos de *C. hepatica*, com formato ovalar, cápsula estriada e opérculo bipolar não protuso, sendo circundados por discreta reação inflamatória predominantemente composta por infiltrado de linfócitos e eosinófilos. Vermes adultos não foram identificados e os hepatócitos encontravam-se distribuídos em traves regulares, sem outras particularidades. As lesões histopatológicas eram sugestivas de infecções genuínas em mamíferos uma vez que se caracterizavam por fibrose hepática de grau variável e inflamação granulomatosa contendo ovos parasitários, necrose e infiltrado eosinofílico (GOMES et al., 2006; PIAZZA; CORREA; FLEURY, 1963; SAWAMURA et al., 1999).

Em trabalho realizado por Camargo et al. (2010) através de exames sorológicos pela técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI) realizados em 304 indivíduos ribeirinhos moradores da localidade de Rio Preto, nas intersecções dos rios Machado e Madeira no interior do estado de Rondônia, também na Amazônia Brasileira, foi encontrada positividade entre média e forte na diluição de 1:150 entre 4,2% dos indivíduos. Esses soros, ao serem

testados na diluição de 1:500 apresentaram positividade em dois casos (0,81%). Dessa forma, eles concluíram haver a presença da infecção espúria (passagem de ovos imaturos do parasita pelo aparelho digestivo dos ribeirinhos, quando os mesmos se alimentavam das vísceras de animais infectados) em dois dos indivíduos.

Esses dois trabalhos citados, entre outros, onde a pesquisa se desenvolveu em áreas de floresta amazônica brasileira, nos instigou a realização dessa pesquisa com o fim de detectar a prevalência da parasitose, em uma zona urbana da região amazônica brasileira.

Tendo em vista agregar ao trabalho de pesquisa um referencial teórico robusto foi feito um trabalho de revisão bibliográfica acerca da *Capillaria hepatica* (*syn. Calodium hepaticum*) envolvendo todo o material publicado sobre o parasito até o presente momento e que através de uma busca minuciosa das bases de dados disponíveis chegou às nossas mãos.

A pesquisa dos dados e a busca sistemática para essa revisão, foi feita nas bases de dados eletrônicas (Scopus, PubMed, Google Acadêmico) e revisões anteriores (por exemplo, FUEHRER; IGEL; AUER, 2011; FUEHRER, 2013; SCHMIDT, 2001). Foram utilizados os termos de pesquisa *Capillaria hepatica*, *Calodium hepaticum*, *Hepaticola hepatica*, *Trichocephalus hepaticus* e capilariose hepática. Foi feita uma tentativa para incluir somente os estudos em que os nomes científicos do hospedeiro e parasita foram dados de forma clara. Além disso, as infecções espúrias (pseudoparasitismo) foram diferenciadas, tanto quanto possível a partir do termo capilariose hepática.

1.2 ESTADO DE RONDÔNIA

O antigo Território Federal do Guaporé (criado em 1943) foi declarado como Território Federal de Rondônia em 1956, passando a estado em 1981. O estado de Rondônia é uma das 27 unidades federativas do Brasil. Está localizado na região Norte e tem como limites os estados do Mato Grosso (a leste), Amazonas (ao norte), Acre (a oeste) e a República da Bolívia (a oeste e sul). Com 237.590,547 km² de área (equivalente ao estado de São Paulo) e uma população de 1.562.409 habitantes¹ possui 52 municípios, sendo que 43 deles têm em torno de 35 anos de existência. Sua capital e maior município é Porto Velho. Outras cidades importantes são: Ariquemes, Cacoal, Espigão do Oeste, Guajará-Mirim, Jaru, Ji-Paraná, Rolim de Moura e Vilhena.

¹ Informação retirada do site do IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat>>. Acesso em: 20 fev. 2013

Rondônia, segundo dados do IBGE, 2013 é o 3º estado mais populoso e o mais denso da região Norte, sendo o 23º mais populoso do Brasil. A população rondoniense é uma das mais diversificadas do Brasil, composta de migrantes oriundos de todas as regiões do país, que ao se fixarem no novo estado acabaram por assumir os fortes traços amazônicos da população nativa das cidades banhadas por grandes rios, característica observada, sobretudo em Porto Velho e Guajará-Mirim, as duas cidades mais antigas do estado.

Antes habitado por diversas etnias indígenas, algumas já extintas, foi sendo ocupado por esses migrantes ao longo dos anos geraram um crescimento populacional exponencial (tabela 1).

Tabela 1 - Evolução da população de Rondônia por gênero de 1960 a 2010

Indicador	1960	1970	1980	1991	2000	2010
População masculina	20.780	58.970	259.478	586.495	708.140	795.157
População feminina	18.420	52.094	231.547	546.197	671.647	767.252
Total	39.200	111.064	492.025	1.132.692	1.379.787	1.562.409

Fonte: IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat>>. Acesso em: 20 fev. 2013.

Grosso modo, vários fatos estão relacionados às ondas migratórias e à colonização do estado, a saber:

- Antes de 1700: bandeirantes e exploradores espanhóis;
- 1700 a 1850: desbravadores em busca de drogas do sertão, “regateiros” que vendiam bens às populações ribeirinhas e religiosos católicos;
- 1850 a 1910: seringueiros oriundos do nordeste brasileiro ou descendentes de nordestinos em busca da borracha e pessoas de várias origens, principalmente da Europa, América Central e Caribe, para a construção da Estrada de Ferro Madeira-Mamoré (1907 a 1912). Nesta época também se destaca a presença do agrupamento militar do Marechal Rondon que construía a partir de Porto Velho a linha de telégrafo até Cuiabá (1904 a 1915);
- Década de 1940: migração de nordestinos para extração de látex no esforço de guerra (“soldados da borracha”);
- Década de 1970: início da exploração de cassiterita e ocupação de terras através de planejamento oriundo do Instituto Nacional de Reforma Agrária;
- Década de 1980: asfaltamento da rodovia BR 364 ligando Rio Branco a Cuiabá e auge do ciclo de mineração de ouro e cassiterita;

- Década de 1990: declínio do ciclo de mineração a partir de 1998;
- 2000 a 2008: estabilização do fluxo migratório;
- Final da primeira década de 2000, nova onda migratória embalada pela construção de hidrelétricas no Rio Madeira.

Sendo um estado relativamente novo, se coloca em 15º lugar (0,690) entre os estados da federação no que diz respeito ao Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), segundo o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNDU – 2010). Tem uma esperança de vida de 70,6 anos (17º lugar no ranking), uma taxa de mortalidade infantil de 22,4 óbitos em menores de 1 ano por 1.000 nascidos vivos em 2009 (14º no ranking) e uma taxa de analfabetismo de 8,8% dados de 2010 (8º lugar no ranking)².

Figura 1 – Mapa da localização do estado de Rondônia em relação ao território brasileiro e a delimitação do município de Porto Velho

Fonte: Adaptação dos mapas “o estado de Rondônia em Destaque no Brasil” e “estado de Rondônia”. Disponível em: <wiktionary.org>. Acesso em: 20 fev. 2013.

Esse trabalho foi desenvolvido na cidade de Porto Velho, capital do estado de Rondônia, cujo sistema de saúde é precário e a resolutividade dos serviços é muito baixa.

² Informação disponível no site do IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat>>. Acesso em: 21 fev. 2013.

Tabela 2 - Distribuição dos estabelecimentos de saúde por categorias, Porto Velho – RO, 2009

Total	212
Público Total	64
Público Federal	3
Público Estadual	10
Público Municipal	51
Privado total	148

Fonte: IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat>>. Acesso em: 21 fev. 2013.

Segundo dados do IBGE do censo de 2010 a cidade tem uma população estimada em 428.527 habitantes, sendo 390.733 na área urbana, dos quais 193.768 são do sexo masculino. Na Tabela 2 podemos observar a distribuição dos estabelecimentos de saúde no estado por categoria. Sendo a cidade do estado que concentra a maioria dos serviços de maior complexidade, atrai muita gente do interior que necessita desse tipo de tratamento, aumentando a concorrência pelo serviço, numa situação em que, considerando-se apenas a população residente da cidade, a relação número de habitantes por estabelecimento de saúde é da ordem de 2.021,35/estabelecimento.

Tabela 3 - Coeficiente de Mortalidade Proporcional em Porto Velho, Rondônia – 2010

Tipo de Patologia	Óbitos (n)	Óbitos (%)
Doenças infecciosas e parasitárias	136	14,0
Neoplasias tumores	81	8,3
Doenças do sangue, órgãos hematológicos, transtornos imunitários	05	0,5
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	31	3,2
Doenças mentais	02	0,2
Doenças do sistema nervoso	21	2,2
Doenças dos olhos e anexos	01	0,1
Doenças dos ouvidos e processo mastóide	01	0,1
Doenças do aparelho circulatório	214	22,0
Doenças do aparelho respiratório	124	12,8
Doenças do aparelho digestivo	76	7,8
Doenças da pele e subcutâneo	05	0,5
Doenças do sistema musculoesquelético e tecido conectivo	03	0,3
Doenças do aparelho geniturinário	54	5,6
Doenças originadas no período perinatal	84	8,6
Gravidez, parto e puerpério	01	0,1
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	08	0,8
Sintomas, sinais e achados anormais em exames clínicos e laboratoriais	08	0,8
Lesões, envenenamentos e causas externas	116	11,9
Total	971	100

Fonte: IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat>>. Acesso em: 21 fev. 2013.

Por tratar-se de área de fronteira da ocupação humana, era de se esperar uma alta prevalência de doenças infecto-contagiosas. No entanto, como podemos observar na Tabela 3, os agravos de saúde de ordem crônico-degenerativos assumem papel de maior relevância, destacando-se os óbitos por causas ligadas ao sistema cardiovascular, desnudando o silencioso fenômeno de envelhecimento da população.

Essa falta de resolutividade da assistência, principalmente para a população mais carente, está ligada, provavelmente, à baixa oferta dos serviços, que são ainda desorganizados e sem programa de prioridades, bem como à carência de profissionais da área da saúde disponíveis nesses serviços. Observa-se baixa cobertura dos programas do governo como Programa Saúde da Família (PSF) e Programa de Agentes Comunitários de Saúde, mas o mais grave é a aparente falta de comprometimento com a qualidade daquele pouco que é oferecido.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TAXONOMIA DA *CAPILLARIA HEPATICA*

O parasito *Capillaria hepatica* (*C. hepatica*) (BANCROFT, 1893) pertence ao phylum Nematoda, ordem Trichurida, família Trichinellidae e gênero *Capillaria*. Este gênero contém 300 espécies das quais três têm importância zoonótica e sabidamente parasitam o homem: *Capillaria philippinensis*, *C. aerophila* e *C. hepatica*, que podem infectar respectivamente intestinos, vias aéreas inferiores e o fígado (OKULEWICZ; ZELENSNY; ZAKLAD, 2005). Enquanto o relato do parasitismo por *C. philippinensis* está restrito à Ásia e Colômbia (DRONDA et al., 1993), a ocorrência das duas últimas espécies foi relatada nas mais variadas regiões do globo terrestre³.

Na literatura científica ocorrem pendências e contestações acerca da taxonomia da família Capillaridae (FUEHRER, 2014). No passado, a maioria das espécies era incluída no gênero *Capillaria*. Recentemente, um estudo filogenético molecular revelou que Capillaridae pode ser claramente separado do Trichuridae (GUARDONE et al., 2013). No entanto, o ex-gênero *Capillaria* consiste em um complexo grupo de parasitas, incluindo vários parasitas de carnívoros e roedores dos gêneros *Calodium*, *Eucoleus*, *Capillaria*, *Paracapillaria*, *Pearsonema* e *Aonchotheca* (ibid.). As três espécies de importância zoonótica, seriam a *Paracapillaria philippinensis* (syn. *Capillaria philippinensis*), *Eucoleus aerophila* (syn. *Capillaria aerophila*) e *C. hepaticum* (syn. *C. hepatica*).

Embora Moravec (1982) tenha classificado *C. hepatica* como gênero *Calodium*, o nome *C. hepaticum* é raramente usado e a maioria dos autores manteve o nome *C. hepatica*. Outros sinônimos são *Trichocephalus hepaticus* (BANCROFT, 1893) e *Hepaticola hepatica* (HALL, 1916).

2.2 MORFOLOGIA DA *CAPILLARIA HEPATICA*

C. hepatica típica tem a forma de um fino nematóide, com a parte anterior do corpo afilada e a posterior com um diâmetro que vai aumentando gradualmente. O estágio adulto é muito delgado e pequeno, os machos medem 25 mm de comprimento por 26 a 78 µm de largura e as fêmeas 52 a 105 mm de comprimento por 78 a 184 µm de largura, sendo

³ Informação disponível em: <www.cdc.gov>. Acesso em: 17 ago. 2013.

morfologicamente semelhantes aos parasitos do gênero *Trichuris*, mas diferem em tamanho (RUAS et al., 2003).

Figura 2 - Conjunto de ovos evidenciando os característicos opérculos nos pólos (setas)

Fonte: Pereira (2009).

Os ovos de *C. hepatica* (Figura 3) medem de 54 a 64 µm de comprimento por 29 a 33 µm de largura, são bioperculados e em forma de bandeja, podendo ser identificados na forma não embrionada em cortes histológicos de fígado de animais parasitados, corados por hematoxilina e eosina (RUAS et al., 2003).

Figura 3 - Microfotografia do ovo de *C. hepatica* visto à microscopia eletrônica (SEM)

Fonte: Macchioni et al. (2013).

Apresentam numerosos pequenos poros que podem ser vistos na casca exterior (Figuras 2, 3 e 4). A casca consiste de quatro camadas: a externa muito fina que cobre o ovo inteiro; a segunda muito espessa, não cobre os dois opérculos; a terceira de tom acastanhado,

forma os opérculos nos pólos e a quarta, transparente, cobre a parte germinativa do ovo (PEREIRA, 2009).

Figura 4 - Microfotografia eletrônica do ovo da *C. hepatica* mostrando em detalhe o opérculo

Fonte: Macchioni et al. (2013).

Figura 5 - Microfotografia eletrônica mostrando detalhes da superfície do ovo da *C. hepatica*

Fonte: Macchioni et al. (2013)

Os vermes apresentam bandas bacilares que ocorrem em fileiras perpendiculares à superfície da cutícula, prolongando-se ao longo de grande parte do corpo. A abertura bucal é muito pequena e arredondada, sem lábios. O esôfago é longo, ocupando metade do corpo da fêmea e um terço do corpo masculino, sendo formado por duas seções, uma anterior, pequena e muscular e uma posterior, fina e cuticular. É rodeado dorsal e lateralmente por uma longa coluna de células moniliformes com funções análogas à glândulas esofágicas. Este conjunto celular é denominado de esticossoma e as células que o constituem de esticócitos (característica da superfamília Trichinelloidea) (PEREIRA, 2009).

Nas fêmeas o ovário localiza-se na zona final da porção posterior do corpo, onde se liga ao oviduto, que por sua vez se comunica com o útero. O útero é um tubo, que nas fêmeas sexualmente maduras, em geral, está cheio de ovos (Figura 6), que se transforma numa vulva muscular.

Figura 6 – Corte histológico de fígado de rato mostrando terço médio de uma fêmea de *C. hepatica* com útero repleto de ovos

Fonte: Pereira (2009).

2.3 BIOLOGIA DA *CAPILLARIA HEPATICA*

C. hepatica é um nematoda capaz de parasitar uma quantidade muito grande de animais. A literatura relata a distribuição mundial desse parasito alcançando numerosos hospedeiros, estando os roedores entre os principais (Tabela 4). As maiores prevalências têm sido registradas em *Rattus rattus* e *Rattus norvegicus*, que são os hospedeiros e reservatórios por excelência, porém este parasita tem sido detectado em muitos outros mamíferos (Tabela 4). O homem também entra na relação de hospedeiros do parasito e no qual ocorre como resultado de infecções acidentais consequentes do consumo de alimento e água contaminados com ovos embrionados (SPRATT; SINGLETON, 1986) (Figura 7). Esses casos de capilariose hepática humana estão associados às más condições de higiene, e ainda ao sinantropismo relacionado aos ratos (FUHRER et al., 2011). Davis (1951) relata que a prevalência da *C. hepatica* é sensivelmente menor quando ocorre redução da população de ratos, ao contrário do

que ocorre quando essas populações permanecem estacionárias ou crescentes. Um estudo com ratos realizado em Michigan (EUA), revelou que a prevalência de parasitos estão negativamente relacionadas com heterozigose quando os efeitos da densidade populacional são mantidas constantes (MEAGHER, 1998). Meagher acredita ainda que as populações mais endoconceradas são mais suscetíveis à infestação pelo parasita. Para Schmidt, Haupt e Ribbeck (1998), diferenças nas prevalências de *C. hepatica* em diferentes espécies hospedeiras de roedores, podem ser associadas com diferentes hábitos de vida e de alimentação.

Tabela 4 - Espectro de hospedeiros da *C. hepatica* citados na literatura

Ordem	Espécies (hospedeiros definitivos)
Roedores	<i>Aethomys kaiseri medicatus</i> , <i>Apodemus agrarius</i> , <i>A. argenteus</i> , <i>A. flavicollis</i> , <i>A. silvaticus</i> , <i>Arvicanthis abyssinicus rubescens</i> , <i>Arvicola terrestris</i> , <i>Blarina brevicauda</i> , <i>Castor canadensis</i> , <i>C. fiber</i> , <i>Clethrionomys gapperi</i> , <i>C. glareolus</i> , <i>C. rufocanus</i> , <i>Cricetomys gambianus</i> , <i>C. migratorius</i> , <i>Cynomys ludovicianus</i> , <i>Dasymys incomtus medius</i> , <i>Ellobius talpinus</i> , <i>Erethizon dorsatum</i> , <i>Gerbilliscus kempi</i> , <i>Lemniscomys striatus massaicus</i> , <i>Marmota monax</i> , <i>Mastomys coucha ugandae</i> , <i>Microtus nivalis</i> , <i>Mus musculus</i> , <i>Myocastor coypus</i> , <i>Neotoma floridana</i> , <i>Ondatra zibethicus</i> , <i>Otomys tropicalis</i> , <i>Peromyscus floridanus</i> , <i>P. gossypinus</i> , <i>P. leucopus</i> , <i>P. maniculatus</i> , <i>Praomys albipes</i> , <i>P. jacksoni</i> , <i>Rattus exulans</i> , <i>R. norvegicus</i> , <i>R. rattus</i> , <i>Sciurus anomalus</i> , <i>S. vulgaris</i> , <i>Sigmodon hispidus</i> , <i>Sorex cinereus</i> , <i>S. fumeus</i> , <i>Spilogale putorius</i>
Logomorfos	<i>Lepus europaeus</i> , <i>Oryctolagus cuniculus</i> , <i>Sylvilagus floridanus</i>
Carnívoros	<i>Canis familiaris</i> , <i>C. latrans</i> , <i>Cerdocyon thous</i> , <i>Felis catus</i> , <i>Lycalopex gymnocercus</i>
Hiracoides	<i>Dendrohyrax arboreus</i>
Perissodactilos	<i>Equus ferus caballus</i>
Primatas	<i>Ateles geoffroyi</i> , <i>Callithrix geoffroyi</i> , <i>Cebus capucinus imitator</i> , <i>Cercopithecus aethiops</i> , <i>Gorilla gorilla beringei</i> , <i>Macaca nigra</i> , <i>Pan troglodytes</i> , <i>Pithecia pithecia</i> , <i>Saguinus bicolor</i> , <i>Homo sapiens</i> .

Fonte: Fain (1953); Freeman (1960); Layne e Griffo (1960); Seo et al. (1964); Layne e Winegarner (1971); Solomon e Handley (1971); Barrett e Chalmers (1972); Wobeser e Rock (1973); Ishimoto (1974); Farhang-Azad e Schlitter (1978); Nation e Dies (1978); Chaiyabutr (1979); Chieffi et al. (1981); Chineme e Ibrahim (1984); Singleton et al. (1991); Roberts et al. (1992); Borucinska e Nielsen (1993); Borucinska et al. (1997); Graczyk, Lowenstine e Cranfield (1999); Hamir e Rupprecht (2000); Ilha e Barros (2000); Shimalov e Shimalov (2002); Stojčević et al. (2002); Hilken, Buttner e Militzer (2003); Landolfi et al. (2003); Ruas et al. (2003); Reperant e Deplazes (2005); Pizzi et al. (2008); Stidworthy et al. (2009).

Figura 7 - Ciclo biológico de *Capillaria hepatica*

Fonte: Disponível em: <www.cdc.gov>. Acesso em: 1 out. 2012.

Diversos autores relatam que *C. hepatica* ocorre em focos localizados das áreas de estudo analisadas (REPERANT; DEPLAZES, 2005; STOJČEVIĆ et al., 2002), podendo ser o canibalismo um importante mecanismo de liberação de ovos e uma importante fonte de infecção em tocas, bem como a predação (FARHANG-AZAD, 1977; STOJČEVIĆ et al., 2002). A decomposição é pensada como um mecanismo menos importante de liberação de ovos. As condições ambientais (umidade e temperatura) também estão associadas com a distribuição destes agentes patogênicos (RESENDES et al., 2009). A patogenicidade da *C. hepatica* em hospedeiros *Muroidea* é considerada baixa, embora esteja demonstrado através de infecções experimentais feitas em ratos e camundongos, que possam levar à insuficiência hepática e morte do hospedeiro (a taxa de sobrevivência relatada é reduzido em 5-10%) (SINGLETON; CHAMBERS, 1996). No entanto, têm sido relatadas variações individuais de reação inflamatória do hospedeiro ao parasito. Além disso, a hipersensibilidade é associada à infecções repetidas (BORUCINSKA; NIELSEN, 1993).

O desenvolvimento do parasito ocorre diretamente sem um hospedeiro intermediário, apesar dos predadores terem um papel importante no seu ciclo de vida. Após a infecção, os parasitos permanecem vivos no fígado dos hospedeiros por aproximadamente um mês. Assim que morrem, ocorre a lise e a reabsorção dos seus tecidos. A fêmea deposita no parênquima hepático do hospedeiro, grupos de ovos ao redor do próprio corpo. Posteriormente ocorrem

fibrose e calcificação das lesões levando ao encapsulamento dos parasitos e ovos, podendo, estes últimos permanecerem nessa condição e viáveis, durante meses (LUTTERMOSER, 1938a, b; SHORB, 1931; WEIDMAN, 1925). Encapsulados no parênquima hepático, os ovos não são excretados para o ambiente enquanto o hospedeiro permanecer vivo. Essa liberação dos ovos só ocorre por ingestão do fígado do animal infectado através de processos como o canibalismo, predação ou necrofagia. Ao passar pelo tubo digestivo do predador, os ovos de *C. hepatica* até então retidos no parênquima, são liberados pela ação dos sucos digestivos e em consequência acabam sendo disseminados no solo juntamente com os excrementos. Há, na literatura, várias referências a ovos de *C. hepatica* ocorrendo no trato digestivo e fezes (CABADA; LOPEZ; WHITE, 2013; CHIEFFI et al., 1981; FAUST; FOSTER; JOHNSON, 1939; GONSALVES, 2012; KLISIEWICZ et al., 2014). Skrjabin et al. (1929) sugerem que estes são meros casos de parasitismo transiente, causados pela ingestão de fígados de animais hospedeiros infectados por *C. hepatica* e consequente passagem dos ovos pelo trato gastrointestinal.

Em condições de temperatura e umidade favoráveis e na presença de oxigênio, os ovos de *C. hepatica* desenvolvem-se até alcançarem o estágio infectante. Podem permanecer viáveis durante longos períodos de tempo (meses a anos, consoante os autores), tanto no estágio embrionado como não embrionado e podem suportar as baixas temperaturas do inverno sob os mantos de neve e nos ninhos dos hospedeiros (SKRJABIN et al., 1929).

A capilariose hepática ocorre quando ovos embrionados que se encontram no ambiente são ingeridos por um predador e chegam ao seu sistema digestório onde as larvas eclodem e invadem a mucosa intestinal, transportando-se através da veia mesentérica e veia porta até chegar ao fígado. A primeira ecdise do estágio larval ocorre 3-4 dias após a sua chegada ao fígado, seguida pela segunda, terceira (5-7 dias) e quarta (9-16 dias). Na quarta etapa começa o processo de diferenciação sexual, que nos machos leva 18 dias para se completar e nas fêmeas 20 dias, quando então passarão pela ecdise final e tornar-se-ão larvas de quinto estágio. O tempo de vida da fêmea é cerca de 59 dias e do macho, 40 dias (WRIGHT, 1961). Modelos animais têm sido usados para mostrar que as fêmeas após alcançarem a maturidade iniciam a ovoposição no parênquima hepático do hospedeiro e liberam ovos até morrerem (MOWAT et al., 2009; TESANA; PUAPAIROJ; SAESEOW, 2007). Estes ovos fecundados se espalham em grupos ao redor das mesmas. São ovos metabolicamente ativos e viáveis, porém imaturos por até 120 dias (RUAS et al., 2003).

Portanto, o ciclo de vida da *C. hepatica* é autolimitado, uma vez que os parasitos morrem alguns dias após a infecção. Quando o hospedeiro morre e serve de alimento a outros

carnívoros, inclusive ao homem, esses ovos chegam ao seu trato digestivo (CAMARGO, 2010). Esses ovos ingeridos, por não terem passado por um período no meio ambiente, apesar de estarem fecundados não se tornaram ainda embrionados e atravessam o trato digestivo incólumes, sendo dessa forma eliminados pelas fezes, podendo chegar ao meio ambiente onde o desenvolvimento embrionário se completará. Quando ocorre a ingestão dos ovos fecundados, mas não embrionados, não há infecção verdadeira, é possível porém, que o sistema imune do predador seja sensibilizado e os testes imunológicos detectarão essa condição e temos então o que é considerado como uma infecção espúria.

Quando os ovos, nessa condição, são eliminados através das fezes do predador ou quando ocorre a sua morte com consequente decomposição da carcaça, os ovos são liberados no meio externo (RUAS et al., 2003), e sob condições apropriadas de umidade, temperatura e oxigenação, tornam-se embrionados e infectantes em um período de 28 a 30 dias. Nessa condição esses ovos podem se espalhar pelo solo e contaminar água e alimentos (COLLIER, BALOWS, SUSSMAN, 1998; LEE, 1964). Há evidências de que artrópodos (moscas e besouros) podem contribuir com a disseminação desses ovos que se encontram espalhados no ambiente (MOBELI; ARFAA, 1971; MONZON et al., 1991; OLIVEIRA et al., 2002).

Em modelo experimental, observa-se que após 30 dias da ingestão dos ovos embrionados há o surgimento de fibrose septal e lesões inflamatórias multifocais, que se acentuam quando ocorre a formação de granulomas, cuja finalidade é envolver e destruir os parasitos e seus ovos (FERREIRA; ANDRADE, 1993; GOMES et al., 2006).

2.4 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA *CAPILLARIA HEPATICA* E DA CAPILLARIOSE HEPÁTICA

Casos humanos de capilariose hepática foram relatados na Europa (Alemanha, Suíça, Itália, Inglaterra, Grécia, antiga Checoslováquia, ex-Iugoslávia e Turquia), América do Norte e América do Sul (EUA, Canadá, México e Brasil), Ásia (Índia, Coreia, Japão e Tailândia), África (África do Sul, Costa do Marfim e Nigéria) e Oceania (Nova Zelândia) (Figura 8).

Como pode ser observado na tabela 4, *C. hepatica* tem uma distribuição geográfica ampla e mostra-se capaz de infectar os mais diversos ambientes e mamíferos, em especial roedores silvestres e domésticos.

Fuehrer (2014), em um trabalho de revisão afirma que os principais hospedeiros de *C. hepatica* são as várias espécies de roedores murideos com maior prevalência entre Murinae sinantrópicos (ratos). Segundo ele o parasita foi documentado em mais de 90 espécies de

roedores *Muroidea* das subfamílias *Murinae*, *Deomyinae*, *Arvicolinae*, *Neotominae*, *Cricetinae*, *Sigmodontinae*, *Gerbillinae* e *Cricetomyinae* (FUHRER et al., 2010; FUEHRER, 2014).

Além disso, ele relaciona em seu trabalho infecções pela *C. hepatica* encontrados em *Caviidae*, *Erethizontidae*, *Castoridae*, *Myocastoridae*, *Sciuridae*, *Geomyidae*, *Dipodidae*, *Nesomyidae* e *Cuniculidae*. Na vida selvagem, porcos da América do Norte (EUA, 9% de 53), lontras (Argentina, 3,6% de 108), porcos da Índia (Peru; 6,9% de 143) e pacas de várzea (Brasil, 20 % de 5) foram avaliadas como hospedeiros apropriados deste parasita. E ainda, segundo Fuhrer (2014), *C. hepatica* foi documentada em pelo menos 69 espécies de 25 famílias diferentes dos mamíferos roedores incluindo *Insectivora*, *Chiroptera*, *Lagomorpha*, *Artiodactyla*, *Perissodactyla*, *Hyracoidea*, *Marsupialia*, *Carnívoros* e *Primatas*. Ele documentou relatos de capilariose hepática na vida selvagem, em vários estudos: antílopes pronghorn (Canadá, 4/41), raposas vermelhas (Itália, 1/75), raposas comedoras de caranguejo (Brasil; 5,56%), raposas dos pampas (Brasil; 13,64 %) e gorilas das montanhas (Ruanda, 10/19) (BARRETT; CHALMERS 1972; GRACZYK; LOWENSTINE; CRANFIELD, 1999; MACCHIONI et al., 2013; RUAS, 2003). Ele argumenta que a verdadeira carga deste parasita na vida selvagem não é clara. Numerosos casos documentados de *C. hepatica* em mamíferos não murídeos foram relatados a partir de jardins zoológicos e laboratórios, bem como em animais domésticos.

A tabela 5 mostra uma relação simplificada apresentando alguns desses animais nos quais a literatura mundial documenta terem sido parasitados pela *C. hepatica*.

Tabela 5 - Distribuição de *C. hepatica* por região geográfica e hospedeiro

Hospedeiro	Local	Agente Etiológico	Referência Bibliográfica
Rato	Coréia	<i>C. hepatica</i>	Seo et al., 1964
Ratos	EUA	<i>C. hepatica</i>	Farhang-Azad, 1977.
Ratos	EUA	<i>C. hepatica</i>	Farhang-Azad, 1977.
Ratos	Malásia	<i>C. hepatica</i>	Sinniah et al., 1979.
Camundongos	Brasil	<i>C. hepatica</i>	Chieffi et al., 1981.
Leões	Tanzânia	<i>Capillaria sp.</i>	Bjork et al., 1990
<i>Rattus sp</i>	Austrália	<i>C. hepatica</i>	Singleton et al., 1991.
Paca (<i>Agouti paca</i>)	Costa Rica	<i>C. hepatica</i>	Matamoros, Velázquez e Pashov, 1991
Porco do mato, cão, gato, esquilos, lebre e macaco	Brasil	<i>C. hepatica</i>	Mandorino e Rebouças, 1991
Roedor Silvestre	Zaire	<i>C. hepatica</i>	Malekani; Kumar e Pandey, 1994.
<i>Mus domesticus</i>	Austrália	<i>C. hepatica</i>	Singleton e Chambers, 1996.
<i>Rattus sp.</i>	Tailândia	<i>C. hepatica</i>	Namue e Wongsawad, 1997.
<i>Rattus sp.</i>	França	<i>C. hepatica</i>	Davoust et al., 1997.
Gorila	Ruanda	<i>C. hepatica</i>	Graczvk, Lowenstine e Cranfird, 1999.
Raposa do ártico	Ártico	<i>Capillaria sp</i>	Aguirre et al., 2000
<i>Rattus sp.</i>	Milão	<i>C. hepatica</i>	Ceruti et al., 2001
Raposa Vermelha	Irlanda	<i>Capillaria sp.</i>	Wolfe et al., 2001.
Porco da Índia	Peru	<i>C. hepatica</i>	Dittmar, 2002
Ratos	EUA/Itália	<i>C. hepatica</i>	Okulewicz, Zalensny e Zaklad, 2005.
Morcegos	Amazônia – Brasil	<i>Capillaria sp.</i>	Nogueira e Peracchi, 2004
Bovinos	Japão	<i>Capillaria sp</i>	Nakamura, 2005
Ratos	Genebra	<i>C. hepatica</i>	Reperant e Deplazes, 2005.
Guaxinim (<i>Procyon pygmaeus</i>)	México	<i>C. procyonis</i>	Mc Fadden et al., 2005
Ratos	Manila-Filipinas	<i>C. hepatica</i>	Claveria et al., 2005.
Roedores silvestres	Malásia	<i>C. hepatica</i>	Paramasvaran et al., 2005.
Ambiente	Bélgica	<i>Capillaria sp.</i>	Fernandes et al., 2005.
Roedores cativos	Suíça	<i>Capillaria sp.</i>	Redrobe e Patterson-Kane, 2005
Canídeos	Patagônia	<i>Capillaria sp</i>	Fugassa et al., 2006.
Ambiente	Bélgica	<i>Capillaria sp.</i>	Rocha et al., 2006.
Camelídeos	América do Sul	<i>Capillaria sp.</i>	Hertzberg e Kohler, 2006.
Felinos e Canídeos	Chaco-Bolívia	<i>C. aerophila</i>	Fiorello et al., 2006.
Rena	Finlândia (Ártico)	<i>Capillaria sp</i>	Hrobok et al., 2006.
Peixes	Argentina	<i>C. navoneae</i>	Timi, Rossin e Lanfranchi, 2006
Cachorros	Rep. Checa	<i>Capillaria sp</i>	Dubna et al., 2007
Galinhas	Vietnam	<i>C. obsignata</i>	Schou et al., 2007
Ratos	Baltimore	<i>C. hepatica</i>	Easterbrook et al., 2007
Morcegos	Costa Rica	<i>Capillaria sp.</i>	Rojas e Guerrero, 2007
Pombos	Brasil	<i>Capillaria sp.</i>	Tietz et al., 2007
Cão doméstico	Inglaterra	<i>Capillaria hepatica</i>	Lloyd, Elwood e Smith, 2002
Cão doméstico e Paca (<i>Agouti paca</i>)	Brasil (Amazonas)	<i>C. hepatica</i>	Gonsalves et al., 2012.
<i>Rattus rattus</i>	Brasil (São Paulo)	<i>C. hepatica</i>	Almeida-Silva, 2012.

Fonte: As várias referências bibliográficas apresentadas na própria tabela.

Alguns autores ainda registram a ocorrência de ovos de *Capillaria sp.* em coprolitos de canídeos a 6.500 a. C na Patagônia e estudos em humanos registram a ocorrência de infecções na região da atual Bélgica no século XVI e na Idade Média (FERNANDES et al., 2005; ROCHA et al., 2006) e França no período neolítico e paleolítico (BOUCHET, 1997).

Figura 8 - Distribuição da *C. hepatica*. As áreas em preto marcam os locais onde há casos relatados em seres humanos, incluindo infecções espúrias; em cinza, as áreas onde há relatos de casos em animais.

Fonte: Revisado e atualizado após Schmidt (2001) e por Fuehrer, Igel e Auer (2011).

2.5 EPIDEMIOLOGIA DA CAPILARIOSE HEPÁTICA

C. hepatica é um parasito zoonótico, com distribuição mundial. Os principais hospedeiros são roedores, mas há casos documentados em que este parasito coloniza o fígado de mais de 140 espécies de mamíferos em mais de 50 países ao redor do globo (Figura 8) (FÜHRER et al., 2010; SCHMIDT, 2001). Este nematóide tem sido relatado não somente em mais de 80 espécies de *Muridae*, mas também em marsupiais, carnívoros, os homínídeos e outras famílias de mamíferos: *Didelphidae*, *Macropodidae*, *Potoroidae*, *Erinaceidae*, *Soricidae*, *Leporídeos*, *Antilocapridae*, *Equídeos*, *Erethizontidae*, *Procaviidae*, *Tayassuidae*, *Canidae*, *Felidae*, *Mustelidae*, *Sciuridae*, *Castoridae*, *Caviidae*, *Geomyidae*, *Myocastoridae*, *Dipodidae*, *Callitrichidae*, *Cebidae*, *Cercopithecidae* e *Hominidae* (revisado em SCHMIDT, 2001).

Nos seres humanos em geral, 223 casos de infecções por *C. hepatica* foram encontrados na literatura durante a revisão para essa monografia. Sendo que 73 de capillariosis hepática (Tabela 6), documentadas 137 infecções espúrias (Tabela 8) e 13 relatos confirmados sorologicamente (Tabela 9).

Más condições higiênicas e sanitárias (por exemplo, ingestão de água não tratada) e a presença de roedores (ratos) e os animais domésticos, aumentam o risco de infestações por *C. hepatica* em humanos. O contato frequente com animais e uma população de ratos circundante foram relatados por vários autores como fator de risco para a infecção (CAMARGO et al., 2010; CHOE et al., 1993; SILVERMAN; KATZ; LEVIN, 1973). Cochrane, Sagorin e Wilcocks (1957) relataram uma grande infestação de roedores (*Mastomys natalensis*) capturados na casa de um paciente com capilariose hepática e Juncker-Voss et al. (2000) encontraram este nematóide no fígado dos ratos capturados no jardim zoológico de Viena, onde dois funcionários foram testados e apresentaram positividade para anticorpos contra *C. hepatica*. Pica (especialmente geofagia) e manipulação dos alimentos sem cuidados adequados de higiene foram documentadas por vários autores em crianças com capilariose hepática (CALLE, 1961; COCHRANE; SAGORIN; WILCOCKS, 1957; SILVERMAN; KATZ; LEVIN, 1973).

De todos os casos de capilariose hepática relatados na literatura 57,5% foram diagnosticados em crianças com idade inferior a 8 anos. Como nos chama a atenção, Fuehrer, Igel e Auer (2011), esses diagnósticos foram feitos em sua maioria através de necropsia, mas se, no entanto, um diagnóstico correto fosse feito a tempo, a chance de sobrevivência subiria e a taxa de letalidade cairia. Dentro desta análise, como relatam os mesmos autores, existem dois relatos que inicialmente não foram diagnosticados como infestações pela *C. hepatica*. Foram eles, Odunjo (1970), que realizou 1.498 necrópsias de crianças na Nigéria e descreveu uma síndrome de choque anafilático por helmintos em 84 crianças. Essas crianças apresentavam eosinofilia na medula óssea, agrupamentos de eosinófilos no fígado e hipertrofia das células plasmáticas. Em 18 casos, granulomas amarelados com vermes e/ou ovos foram encontrados no fígado e diagnosticados como *Trichuris trichiura*. Schmidt (2001), revendo esses casos os reclassificou como infestações por *C. hepatica*. Além disso, um caso de um paciente do sexo feminino na Inglaterra descrito por Sumner e Tinsley (1967) como larva migrans visceral hepática foi reclassificado como capilariose hepática por Slais (1974). As tabelas 6 e 7 dão uma visão geral de todos os casos de capilariose hepática documentados que foram encontrados durante a nossa revisão para essa monografia.

Tabela 6 - Casos de infecção por *C. hepatica* em humanos (continua)

Autor (ano)	País	Sexo	Idade	Forma do parasito	Forma de diagnóstico	Desfecho
MacArthur (1924); Dive, Lafrenais; McArthur (1924)	India	M	20 anos	Ovos	Necropsia	Óbito
McQuown (1950)	USA (New Orleans)	F	17 meses	Ovos	Necropsia	Óbito 26 horas após internação
Otto et al. (1954)	USA (Maryland)	F	7 anos	Ovos e vermes	Biópsia hepática e necropsia	Óbito após 2 anos
Turhan et al. (1954)	Turquia	M	60 anos	Desconhecido	Necropsia	Óbito
Ewing e Tilden (1956)	USA (Hawaii)	F	15 meses	Ovos e vermes	Biópsia hepática	Óbito após 4 meses
Cochrane et al. (1957); Cochrane e Skinstad (1960)	Africa do Sul (Transval)	F	15 meses	Ovos e vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu após 3,5 anos
Ward e Dent (1959)	USA (Louisiana)	F	2 anos	Ovos	Necropsia	Óbito
Kallichurum e Elsdon-Dew (1961)	Africa do Sul (Durban)	F	5 anos	Granuloma hepático	Necropsia	Óbito
Calle (1961)	USA (Illinois)	M	20 meses	Ovos e fragmentos de vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu após 10 meses
Romero, Mendiola e Biaji (1962)	Mexico (Guadalajara)	F	22 meses	Granuloma hepático	Biópsia hepática	Sobreviveu
Piazza, Correa e Fleury (1963)	Brazil (Sao Paulo)	F	25 anos	Ovos	Necropsia	Óbito
Camain, Dor e Ranavo (1965)	Ivory Coast	M	11 meses	Desconhecido	Necropsia	Óbito
Sumner e Tinsley (1967)	England	F	57 anos	Vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu
Odunjo (1970)	Nigeria—18 cases		2 a 4 anos	Vermes e/ou ovos	Necropsia	Óbito
Cislaghi e Radice (1970), (1971); Pampiglione e Conconi (1970)	Italy (Brindisi)	F	3 anos	Ovos	Biópsia hepática	Desconhecido
Šlais and Stěrba (1972); Šlais (1973)	Checoslováquia 9 pacientes	M	19 anos	Verme	Necropsia	Óbito
		F	83	Granuloma	Necropsia	Óbito
		F	78	Verme	Necropsia	Óbito
		M	48	Desconhecido	Necropsia	Óbito
		F	83	Desconhecido	Necropsia	Óbito
		M	67	Desconhecido	Necropsia	Óbito
		F	55	Desconhecido	Necropsia	Óbito
		F	76	Desconhecido	Necropsia	Óbito
		M	78	N	Necropsia	Óbito
Eaton (1972)	Canada (Saskatoon)	F	ND	Desconhecido	Necropsia	Óbito
Silverman, Katz e Levin (1973)	South Africa (Bethal)	F	17 meses	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu após 1 ano
Xu e Li (1979)	China (Província de Guangdong)	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	Biópsia hepática	Desconhecido

Tabela 6 - Casos de infecção por *C. hepatica* em humanos (continuação).

Autor	País	Sexo	Idade	Forma do parasito	Forma de diagnóstico	Desfecho
Vargas et al. (1979)	México (Puebla)	M	2 anos	Desconhecido	Desconhecido	Sobreviveu após 1 mes
Pereira e França (1981); Pereira e Mattosinho (1983)	Brasil (São Paulo)	M	39 anos	Ovos e vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu após 8 anos
Attah et al. (1983)	Nigéria	F	27 anos	Ovos	Biópsia hepática	Desconhecido
Berger et al. (1990)	Suissa (Luzerna)	F	1 anos	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu após 5 meses
Pannenbecker et al. (1990); Müller et al. (1990)	Alemanha	F	18 meses	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu
Kokai et al. (1990)	Yugoslávia	F	2 anos	Granuloma	Biópsia de fígado	Sobreviveu
Sekikawa et al. (1991)	Japão	M	26 anos	Vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu
Choe et al. (1993)	Korea	F	14 meses	Ovos e fragmentos de vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu após 2 anos
Anônimo (1993)	México (Acapulco)	Desconhecido	5 anos	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Kohatsu et al. (1995)	Japão (Okinawa)	F	32 anos	Fragmento de vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu após 8 meses
Yfanti et al. (1996)	Grécia (Peloponeso)	F	60 anos	Vermes, ovos e larvas	Biópsia hepática	Sobreviveu após 8 meses
Govil e Desai (1996)	Índia	M	6anos	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu
Bustamente-Sarabia, Suswillo e Contreras-Moreno (1996)	México	M	19 anos	Ovos e vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu
González et al. (1996)	México	F	54 anos	Ovos	Necropsia	Óbito
Zlatkovic et al. (1998)	Yugoslávia	M	20 meses	Desconhecido	Biópsia hepática	Sobreviveu
Terrier et al. (1999)	Suissa (Lausane)	M	2 anos	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu após 2 anos
		M	2 anos	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu após 24 anos
Sawamura et al. (1999)	Brasil (São Paulo)	F	3 anos	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu após 2 anos e 4 meses
		F	18 meses	Ovos e vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu
Keven et al. (2001)	Turquia	Desconhecido	54 anos	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu após 9 meses
Kim et al. (2002)	Korea	M	39 anos	Vermes	Biópsia hepática	Sobreviveu após 9 meses
Lin et al. (2004)	China (Tangzhuang)	Desconhecido	Desconhecido	Vermes	Biópsia hepática	Desconhecido
Huang e Lin (2004)	China (Província de Fugian)	Desconhecido	Desconhecido	Ovos	Biópsia hepática	Desconhecido
KlenzaK et al. (2005)	USA (New England)	M	54 anos	Granuloma	Biópsia hepática	Sobreviveu

Tabela 6 - Casos de infecção por *C. hepatica* em humanos (conclusão).

Autor	País	Sexo	Idade	Forma do parasito	Forma de diagnóstico	Desfecho
Orihuela-Chávez et al. (2006)	México (Vera Cruz)	M	19 anos	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu após 6 meses
Nabi et al. (2007)	Índia (Nasik)	M	14 meses	Ovos	Biópsia hepática	Sobreviveu
Tesana, Puapairoj e Saeseow (2007)	Thailand (Província de Chiang Mai)	F	33 anos	Ovos	Biópsia hepática (hepatectomia)	Sobreviveu
Koea e Smith (2008)	Nove Zelândia	F	84 anos	Necrose hepática	Biópsia hepática (lobectomia)	Sobreviveu
Wang e Cui (2011)	China (Província de Henan)	F	55 anos	Granuloma	Biópsia hepática	Sobreviveu

Fonte: Várias referências na própria tabela.

Tabela 7 – Análise dos casos de infecção por *C. hepatica* em humanos publicados

	Total	Crianças (< 8 anos)	Adultos
Capillariose hepática	73	42 (57,5%)	31 (42,5%)
Sobreviveram	29 (39,5%)	16 (55%)	13 (45%)
Mortos (com diagnostic na necrópsia) ^a	38 (52%)	24 (63%) ^b	13 ^c (34%)
Desfecho desconhecido	6 (8%)	2 (33,3%)	4 (66,6%)
Apenas ovos	19 (26%)	11 (58%)	7 (37%)
Vermes ou só fragmentos	9 (12%)	2 (22%)	5 (55,5%)
Vermes + ovos	26 ^b (35,5%)	23 ^b (88,5%)	3 (21,5%)
Apenas granuloma	6 (8%)	3 (50%)	3 (50%)
Desconhecido	13 (18%)	4 (31%)	7 (69%)

Nota: ^aUm dos mortos não apresenta relato da idade. ^bIncluindo Odunjo (1970) ^cIncluindo Slais e Sterba (1972) e Slais (1973, 1974). Fuehrer, Igel e Auer (2011).

2.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA CAPILARIOSE HEPÁTICA

Tradicionalmente capilariose hepática humana, por ser pouco frequente, é uma doença considerada rara pela maioria dos autores.

Assim como nas infecções por *C. philippinensis* prevalecem as manifestações gastrointestinais como diarreia crônica, dor abdominal, anorexia e desnutrição (AHMED; BORAEEY; IBRAHIM, 1999; WONGSAWASDI; UKARAPOL; LERTPRASERTUSUK,

2002) e a *C. aerophila* causa sinais e sintomas relacionados à infecção do trato respiratório como tosse seca, dispnéia, hemoptise e infiltrado pulmonar, as manifestações clínicas da *C. hepatica* estão relacionadas à presença do parasita e à reação inflamatória que o mesmo desencadeia no tecido hepático. Muito embora esta subfamília de helmintos seja fascinante pela sua ampla distribuição geográfica, pela diversidade de hospedeiros que parasita e pelos diversos órgãos ou sistemas que infecta, este trabalho tem como meta focalizar a capilariase hepática.

Por afetarem o tecido hepático, as infecções por *C. hepatica* podem evoluir para formas clínicas similares as das hepatites virais agudas com a clássica tríade formada por febre persistente, hepatomegalia e leucocitose com eosinofilia (CHOE et al., 1993; PANNENBECKER et al., 1990; SAWAMURA et al., 1999) e encontro de massas hepáticas aos exames de imagem (KLENZAK et al., 2005; KOHATSU et al., 1995).

Figura 9 - Nessa microfotografia apresentada por Sawamura et al., (1999) em seu trabalho acerca de três crianças portadoras de capilariase hepática, observe o verme curvo parcialmente destruído pelo intenso processo inflamatório. Há alguns ovos dentro do verme e outros no tecido hepático circundante (hematoxilina e eosina, aumento original de 100x)

Fonte: Sawamura et al. (1999)

Em seu trabalho de revisão, Fuehrer, Igel e Auer (2011), dão uma visão geral da frequência dos sintomas, quadro clínico, hematológico e dos parâmetros bioquímicos documentados nos vários casos de capilariase hepática publicados na literatura científica mundial. Segundo seu levantamento, dentre os sintomas relacionados à capilariase hepática, em crianças e adultos, se nota que os mais frequentes são mais exuberantes em crianças do

que em adultos. Tomemos, por exemplo, o de maior incidência: a leucocitose. Ela está presente em 100% das crianças e em 90% dos adultos. Eosinofilia e hepatomegalia que no geral são encontradas em 87% dos casos, nas crianças a eosinofilia chega a 95%, enquanto nos adultos não passa de 60%. Já a hepatomegalia chega a 95% nas crianças e nos adultos atinge somente metade dos doentes e essa proporcionalidade é mantida também no caso de febre. A hipergamaglobulinemia, um dado pouco mencionado nos trabalhos, está presente em 83% das crianças. Não temos dados desse parâmetro em relação aos adultos.

O aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e desidrogenase láctica (LDH) são comuns, uma vez que ocorre lesão do parênquima pela presença do parasito. No entanto, o aumento da AST chega a atingir 90% das crianças e somente 60% dos adultos. Ewing e Tilden (1956), em trabalho publicado, relatam a ocorrência de calcificação renal e pulmonar associada à capilariose hepática, mas isso parece ser um evento raro. Choe et al. (1993), em outro caso apresentado suspeitam que o parasito em questão haja induzido uma nefropatia por IgA.

O prognóstico depende da gravidade da infestação. Com a destruição maciça do tecido hepático e falência hepática, o resultado final poderá ser morte, se não estiver disponível um transplante hepático (TERRIER et al., 1999).

2.7 PATOLOGIA DA CAPILARIOSE HEPÁTICA

2.7.1 Estudo anátomo-patológico da capilariose hepática

À macroscopia, o fígado parasitado por *C. hepatica*, apresenta nódulos grosseiros amarelo claro que à microscopia são identificados como granulomas contendo ovos e/ou vermes adultos, tanto íntegros como em processo de degeneração, espalhados por toda a superfície do órgão. Algumas áreas de necrose contendo vermes sofrem mineralização. Outros se acumulam focalmente e formam nódulos inflamatórios discretos rodeados por tecido conjuntivo, macrófagos, eosinófilos, linfócitos e células plasmáticas. É possível visualizar um número aumentado de mastócitos ao redor das veias centrais, espaço portal e septos fibrosos (Figura 14).

Em estudos de infecção experimental em ratos, controlados em laboratório, na primeira semana as larvas de primeiro estágio, basófilas, podem ser vistas penetrando no fígado. Não se nota qualquer reação inflamatória local, apenas degeneração hidrópica dos hepatócitos mais próximos à larva. Já na segunda semana aparece grande número de larvas,

agora maiores, apresentando no seu entorno infiltrado inflamatório onde predominam os leucócitos polimorfos nucleares, sendo que o tecido hepático no local onde elas se instalaram apresenta-se necrosado. Na terceira semana podem-se observar os vermes já adultos em estado de desintegração juntamente com os ovos liberados pelas fêmeas, o que se acompanha de uma forte reação inflamatória com presença de muitos polimorfos nucleares neutrófilos e eosinófilos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos (Figura 10). Após a quinta semana, já ocorre a formação de tecido fibroso encapsulando os ovos, sendo que os vermes já não aparecem e se observa a presença de células gigantes e calcificação (GALVÃO, 1981).

Figura 10 - Grupos de ovos livres no tecido hepático e cortes transversais de parasitas adultos em processo de degeneração, evidenciando alguma infiltração de células inflamatórias (setas) e focos de calcificação (cabeças de seta)

Fonte: Pereira (2009).

Estudos anátomo-patológicos da infecção experimental têm sido feitos por diversos autores com acompanhamento detalhado. Foi observado (BANZON; LEWERT; YOGORE, 1975), macroscopicamente que no sexto dia a lesão aparece como um foco puntiforme de aproximadamente 0,5mm de diâmetro, que no primeiro dia duplica o seu tamanho e aumenta em número. Já no décimo oitavo ao vigésimo dia essas lesões tornam-se difusas e após o oitavo mês diminuem de número e tamanho. Pela microscopia observa-se que no sexto dia as larvas estão livres no parênquima com uma infiltração bem inicial de polimorfo nucleares. Do décimo ao décimo quinto dia as lesões já se mostram como zonas bem delimitadas de tecido conjuntivo e já algumas células gigantes. Do décimo ao vigésimo dia ocorre infiltração

perivascular e no fim de três meses as lesões contêm ovos e fragmentos de vermes e são invadidas por células do tecido conjuntivo e células gigantes e abundante tecido cicatricial.

O parasito provoca, no fígado dos ratos, duas lesões distintas: uma lesão inflamatória focal, diretamente determinada pela presença de vermes vivos, mortos e seus ovos e outra associada a um processo sistemático de fibrose septal (Figura 11) (FERREIRA; ANDRADE, 1993). Elas aparecem quase ao mesmo tempo, mas sua ocorrência segue cursos diversos, com a fibrose septal persistindo mais tempo após as lesões focais terem sido extintas e reparadas (SOUZA et al. 2006a). O que se observa é que as duas têm a mesma origem, isto é, a presença de vermes e ovos no parênquima hepático. No entanto, se os vermes são destruídos pela quimioterapia antes da ovoposição ou se as lesões focais parasitárias forem induzidas por injeções diretas de ovos imaturos dentro da veia portal ou no próprio tecido do fígado, ocorrem as lesões focais, mas a fibrose do septo não se desenvolve (SANTOS; TOLENTINO JR; ANDRADE, 2001). Por conseguinte, a presença de ambos, vermes e ovos, são necessários para o desenvolvimento de fibrose do septo. Nesse momento, ainda não se sabe o quanto as lesões focais estão relacionadas com o processo de fibrose septal sistematizada. No entanto, essa é uma questão importante, uma vez que a fibrose septal induzida pela *C. hepatica* em ratos tornou-se um importante modelo para o estudo de vários aspectos da fibrose hepática (ver revisão em ANDRADE; ASSIS; SOUZA, 2005).

Uma base imunológica tem sido sugerida para a patogênese da fibrose septal a partir de estudos que lançaram mão da tolerância neonatal induzida em outro modelo experimental que utiliza soro de porco (BHUNCHET; EISHI; WAKE, 1996). Linhas semelhantes de evidências foram produzidas para a fibrose septal associada à infecção por *C. hepatica* em ratos (LEMO; MAGALHES; ANDRADE, 2003), mas a imunologia da própria infecção pela *C. hepatica* ainda é pouco compreendida. Infecções experimentais repetidas resultaram em modificações consideráveis na constituição das lesões parasitárias focais, enquanto a dinâmica e estrutura da fibrose septal não foram muito alteradas (OLIVEIRA; SOUZA; ANDRADE, 2004). Durante este último estudo, os níveis de anticorpos anti parasita circulante aumentaram progressivamente com as infecções repetidas, mas isso não impediu os vermes de sobreviverem e produzirem ovos, enquanto o processo de fibrose septal manteve seu curso normal.

Em estudo desenvolvido por Gomes et al. (2006) com a finalidade de investigar a relação entre as lesões parasitárias focais e o processo de fibrose do septo, explorou-se a manipulação da resposta imune do hospedeiro através da depressão pelo uso de corticóide ou estimulação por meio da administração de antígeno. Com esse experimento eles esperavam

obter um melhor entendimento destes dois processos o que traria dados importantes, não só para melhora do próprio modelo experimental, mas também para a compreensão da patogênese, aumentando a possibilidade de tratamento da fibrose hepática.

Figura 11 – As fibras de colágeno são detectadas nos espaços porta. Observar os septos fibrosos formando pseudolóbulos. Corante Azan.

Fonte: Jeong et al. (2008).

O que a investigação revelou foi uma curiosa falta de correlação entre as mudanças que ocorrem nas lesões focais e no processo sistêmico de fibrose septal associada à infecção por *C. hepatica*, indicando que as duas lesões estão relacionadas com a mesma etiologia, mas patogeneticamente dissociadas.

Isso fica evidente no fato de que as lesões diretas causadas por *C. hepatica* são autolimitadas, uma vez que durante o ciclo vital do parasita, os vermes ao atingirem a idade adulta depositam seus ovos e morrem dois meses após a inoculação e os ovos acumulados no fígado perdem a capacidade de tornarem-se embrionados entre o quarto e o sexto mês. A fibrose, no entanto, persiste por mais de um ano, pelo menos. Provavelmente a causa ou causas químicas ou moleculares que levam a fibrose septal têm origem nas lesões focais parasitárias atuando em um complexo de células mesenquimais portais que, a partir daí seguem uma via patogênica independente, persistindo por pelo menos mais de um ano (SOUZA et al., 2006a) apesar do foco original, que são os parasitas, terem se extinguido muito antes.

Estudos futuros devem ser concentrados nos fatores presentes no interior das lesões focais parasitárias ativas, de modo a isolar o fator principal ou as moléculas que estimulam o

processo de fibrose septal no rato e com isso detectar a patogênese molecular da fibrose, o que pode levar a dados cruciais para a compreensão e tratamento da fibrose e para isso o modelo *C. hepatica* permanece como um bom candidato (GOMES et al., 2006).

2.7.2 Estudo das células inflamatórias na capilariose hepática

Fibrose septal é uma variante de fibrose hepática comumente vista e é representada por septos finos e retos de tecido fibroso que dissecam o parênquima hepático (Figura 11) e, por vezes, circunscrevem os nódulos hepatocelulares em fígados cirróticos (FERREIRA, 1993). Fibrose septal do fígado pode ser produzida experimentalmente em ratos por injeção intraperitoneal de soro suíno ou infecção por *C. hepatica* (JEONG et al., 2002), embora a sua etiologia e patogenia sejam ainda desconhecidas (GOMES et al., 2006; SOUZA et al., 2000). A patogênese da fibrose septal associada à *C. hepatica* pode estar relacionada com a liberação lenta de materiais antigênicos originados dos vermes mortos e ovos (JEONG et al., 2002; SOUZA et al., 2000). A característica da fibrose septal de ratos infectados *C. hepatica* é semelhante àquela observada em ratos injetados repetidamente com soro porcino. A patogênese da fibrose septal tem sido considerada como tendo uma base imunológica em ambos os casos (BHUNCHET; EISHI; WAKE, 1996; LEMOS; MAGALHÃES; ANDRADE, 2003).

Os macrófagos residentes do fígado, isto é, as células de Küpffer, normalmente protegem os hepatócitos fagocitando quaisquer partículas que cheguem ao fígado. No entanto, xenobióticos ao atingirem o fígado induzem a acumulação localizada de células Küpffer que por sua vez liberam mediadores, que têm o potencial para matar os hepatócitos (OLIVEIRA; ANDRADE, 2001). Foi relatado recentemente que os miofibroblastos (células estreladas hepáticas ativadas) são as principais produtoras da matriz extracelular e desempenham um papel crucial na fibrose do fígado (RAMOS et al., 1994).

Nos sinusóides dos pseudolóbulos formados a partir do processo fibrótico podem ser vistos macrófagos ED1-positivos (Figura 12), o que demonstra que essas células estão em atividade fagocítica. A sua morfologia sugere que a maioria delas são células de Küpffer.

Miofibroblastos α -SMA positivos são observados no interior dos septos fibrosos (Figura 13) e dentro das paredes dos granulomas fibróticos. Eles também são detectados no tecido conjuntivo em torno dos nódulos fibrosos. Podem ser vistos ainda miofibroblastos e mastócitos em estreita proximidade dentro dos septos fibrosos (Figura 14) (JEONG et al., 2008).

Figura 12 – Macrófagos ED1-positivos localizados nos sinusóides dos pseudolóbulos. Método SAB.

Fonte: Jeong et al. (2008).

Figura 13 - α - SMA miofibroblastos positivos são observados nos septos fibrosos e formam pseudolóbulos.

Fonte: Jeong et al. (2008).

Figura 14 - Os mastócitos (cabeça de seta) e miofibroblastos (seta) são simultaneamente detectados dentro dos septos fibrosos (F) e ao redor da veia central (C). Os mastócitos são amplamente observados ao longo dos miofibroblastos. Método SAB e corante azul de toluidina. $\times 66$.

Fonte: Jeong et al. (2008).

Além disso, muitos estudos relatam que os macrófagos, miofibroblastos e mastócitos estão intimamente relacionados com a fibrose do fígado induzida por CCl_4 (SANTOS; TIOLENTINO JR.; ANDRADE, 2001) e soro porcino (AKIYOSHI; TERADA, 1998). O número de macrófagos, miofibroblastos e mastócitos estão aumentados em animais com fibrose hepática e estas células podem desempenhar um papel na formação de fibrose hepática (JEONG et al., 2002). No entanto, não existem estudos prévios relatando sobre a relação e o papel dos macrófagos, miofibroblastos e mastócitos na fibrose septal hepática induzida por *C. hepatica*. Jeong et al. (2002) supõe que um mecanismo semelhante envolvendo macrófagos, miofibroblastos e mastócitos pode estar associado com a fibrose septal em ratos infectados com *C. hepatica*. Além disso, através de coloração imuno-histoquímica dupla pelo método da coloração pelo azul de toluidina, observou-se a proximidade de miofibroblastos e mastócitos nos septos fibrosos hepático de um animal infectado com *C. hepatica* (Figura 14) (JEONG et al., 2002). Este resultado é consistente com o que antes já havia sido visto em um modelo de rato com fibrose hepática induzida por CCl_4 . Shiga et al. (1997) sugere como um possível mecanismo para a cirrose a relação entre o desenvolvimento de miofibroblastos e citocinas fibrinogênicas liberadas por mastócitos (fator de crescimento derivado de plaquetas e fator beta de crescimento transformante) o que poderia levar à inflamação hepática, fibrose e cirrose em animais com infecção por *C. hepatica*, dados muito semelhantes às conclusões de Jeong et al. (2002).

Assim, acredita-se que os macrófagos, mio-fibroblastos e mastócitos podem desempenhar um papel importante na fibrose septal induzida pela infecção por *C. hepatica* no fígado do rato.

2.7.3 Estudo das citocinas na capilariose hepática

Como em todas as situações em que patógenos invadem um organismo vivo resposta imune humoral, celular ou ambas podem ser ativadas e não é diferente com a capilariose hepática.

As células dendríticas (DCs) são células do sistema imunológico de mamíferos e a sua função principal é processar antígenos e induzir respostas imunes de tipo T helper (Th) através da diferenciação das células Th em Th1 e Th2. (KANE et al., 2004; MacDONALD et al., 2001; McCONCHIE et al., 2006; PEARCE; KANE; SUN, 2006; STRAW et al., 2003).

Há cada vez mais consciência de que as DCs podem interpretar os sinais inerentes do patógeno e desempenhar um papel fundamental na diferenciação das células Th através da produção e secreção de citocinas. No homem IFN - γ e IL - 2 são citocinas capazes de induzir respostas Th1 e a IL - 4, IL - 5 e IL - 6 induzem respostas Th2.

Respostas Th1 são induzidas por DCs, quando padrões moleculares derivados de patógenos (PAMPs) se ligam aos receptores Toll-like (TRL) destas ativando-as e levando-as a produzir IL - 12 e outras citocinas afins, fundamentais para a resposta celular Th1. Em contraste, DCs expostas a antígenos solúveis de ovos de *Schistosoma mansoni* (SEA), mantém um fenótipo imaturo que induz uma resposta Th2. Além de proporcionar os sinais positivos para o desenvolvimento de células Th1, DCs ativadas pela ligação a bactérias através de seus TLR também fornecem um sinal negativo potente que impede o desenvolvimento de células Th2. A produção deste sinal é dependente de uma via de sinalização MyD88 em DCs. Em contraste, a exposição das DCs a antígenos solúveis de origem não microbiana limita gravemente a sua capacidade para responder a PAMPs tais como lipopolissacárides (LPS) e dinucleotídeo CpG. Assim, como parte de seus programas de resposta específicos para micróbios, DCs podem desencadear sinais negativos ou positivos para uma resposta polarizada Th. Estes efeitos podem ter consequências sistêmicas importantes sobre a evolução da doença (PEARCE; KANE; SUN, 2006).

No caso de infecções parasitárias, resposta Th1 ou Th2 ativadas por citocinas liberadas por células do sistema imune foram demonstradas em diversos sistemas e variam de acordo com as diferentes fontes de infecção ou hospedeiros (HOFFMANN; WYNN; DUNNE, 2002;

HOLLAND et al., 2000; HOLLAND et al., 2005; MAIZELS, 2005; MAIZELS et al., 2004; MAIZELS; MATSUDA et al., 1995; PEARCE et al., 1991; POWELL et al., 1998; SUGAYA et al., 1997), demonstrando a importância da função de linfócitos Th na regulação da imunidade em resposta à infecções parasitárias (CAPRON, 1992; MOSMANN; SAD, 1996).

Lee, Eom e Rim (1985) já haviam relatado que os níveis totais de IgG sérica em ratos infectados pela *C. hepatica* subiram após 3 semanas atingindo níveis máximos entre a 3ª e 5ª semanas pós infecção e se tornou negativo na 13ª semana pós infecção.

Kim, Joo e Chung (2007) em trabalho realizado determinaram os níveis de expressão de mRNA indutores da produção de diferentes citocinas através da técnica de transcrição reversa - PCR (RT - PCR) e análise de IgG1 e IgG2a pelo ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) em esplenócitos e em células de nódulos linfáticos mesentéricos (NLM) de ratos infectados com *C. hepatica* desde a 1ª até a 12ª semana após a infecção.

Devemos considerar que, enquanto em humanos IFN - γ promove a produção de IgG2a e a IL - 4 a de IgG1, nos ratos tem sido referido que a produção de IgG1 é promovida pelo IFN - γ e que a produção de IgG2a é por IL - 4 (PHILIPS et al., 1999).

Os resultados indicaram que a maioria das citocinas, incluindo aquelas relacionadas ao estímulo Th1 (IL - 2 e IFN - γ) e aquelas relacionadas ao estímulo Th2 (IL - 4, IL - 5 e IL - 10) foram expressas em níveis máximos durante a fase inicial da infecção (entre a 1ª e 2ª semanas). Ao comparar também os títulos de IgG1 e IgG2a com os títulos de citocina, o que viu foi que os títulos de IgG1 aumentaram de acordo com os títulos de IFN - γ e os de IgG2a foram bastante semelhantes aos da IL - 4.

O que se observa, portanto é que as DCs desses ratos infectados ao produzirem IFN - γ produzem um estímulo Th1 gerador de IgG1, enquanto a produção de IL - 4 produz um estímulo Th2 gerador de IgG2a.

Ele observou ainda que a expressão dos níveis de IL- 5, no rato, uma citocina de perfil Th2, aumentou imediatamente após a infecção, persistiu a um nível elevado até o dia 5 pós infecção (PI), diminuindo em seguida, voltando, no entanto, a aumentar durante a semana 4 PI, quando os vermes estavam completamente maduros e evidenciaram uma constante tendência de aumento entre a 8ª e 10ª semanas PI, quando houve morte do verme, o que sugere que a IL -5 pode estar associado com o desenvolvimento de parasito. Os níveis de IFN- γ , no rato, uma citocina de perfil Th1, por sua vez aumentaram durante a fase inicial e em seguida, diminuíram, no entanto, estes níveis voltaram a aumentar na 6ª semana PI, quando a ovoposição atingiu o pico. Portanto, parece bastante provável que a IL - 5 é uma citocina que responde a atividade parasitária e o IFN- γ responde às proteína solúveis dos ovos. Ao que

parece, aqui ocorre uma inversão em relação aos humanos, uma vez que a resposta ao parasito foi uma resposta Th2 e a resposta aos ovos foi uma resposta Th1.

2.7.4 Capilariose hepática como modelo para estudo de fibrose hepática

A fibrose hepática associada à infecção pela *C. hepatica* tem sido considerada como um modelo experimental para o estudo dessa patologia e sua utilidade para testes com drogas anti-fibróticas já foi demonstrada (SOUZA et al., 2000, 2001). Esse modelo apresenta vantagens e desvantagens, quando comparados com outro modelo semelhante também obtido com ratos, que é produzido através de injeções intraperitoneais repetidas de soro de suíno ou a sua fração de albumina (ANDRADE, 1991; PARONETTO; POPPER, 1966).

Os estudos acerca do modelo *C. hepatica* mostram como vantagem, a fibrose ocorrer em 100 % dos ratos infectados e sua cronologia poder ser prevista com uma boa margem de segurança. Isto facilita quando se está à procura do momento em que ocorrem as primeiras alterações que levam à fibrose septal ou os detalhes sobre seu local de origem e as suas vias de progressão. Estes estudos revelaram que os septos têm origem a partir dos espaços porta, tem um forte componente de angiogênese e proliferação de células mesenquimais portais e não mostram evidente envolvimento de células estreladas (SOUZA et al., 2006b).

Devido a essas características, este modelo experimental foi selecionado para testar drogas com potencial antifibrótico, como a pentoxifilina, o cloreto de gadolínio e a vitamina A. A fibrose hepática foi qualitativa e quantitativamente avaliada em amostras de fígado obtidos por hepatectomia parcial e por autópsia. O material foi submetido a métodos histológicos, bioquímicos e morfométricos. Uma redução estatisticamente significativa da fibrose foi obtida com a pentoxifilina, quando administrado por via intraperitoneal em vez de intravenosa. Cloreto de gadolínio mostrou atividade moderada, quando administrada profilaticamente (antes de começar o processo fibrótico), mas mostrou um efeito ruim quando a fibrose já estava avançada. Nenhuma modificação foi observada após administração de vitamina A. O conteúdo de hidroxiprolina hepática foi medido nos vários experimentos para fazer a correlação com as medidas morfométricas. O modelo parece ser adequado, uma vez que alguns animais morrem de infecção, todos os animais desenvolvem fibrose regularmente, e os efeitos de diferentes drogas antifibróticos e protocolos de administração podem ser facilmente aplicados.

2.8 INFECÇÕES ESPÚRIAS PELA *CAPILLARIA HEPATICA*

Infecções espúrias estão associadas com a ingestão, principalmente através de mãos sujas ou alimentos contaminados, de ovos não embrionados e, portanto, não infectantes, que passam incólumes, através do trato digestivo e que podem ser encontrados no exame das fezes. Atualmente existe na literatura mais de 130 casos de infecções espúrias documentados na literatura.

Tabela 8 – Casos humanos de infecção espúria pela *C. hepatica*

Autor (ano)	N	País
Skrjabin, Podiapolskala e Shikhobalova (1929) ^b	03	Sibéria
Faust (1931); Faust e Martinez 1935) ^b	09	Panamá
Vogel (1932) ^b	01	Guiné Francesa – África
Sandground (1933) ^b	01	Rodésia do Sul – Africa
Wright (1938) ^b	16	Panamá
Brosius, Thomas e Brosius (1948) ^b	01	Panamá
Engler e Sanchez (1950) ^b	01	Panamá
Mc Quown (1950) ^b	01	Louisiana – EEUU
Mc Quown (1954) ^b	01	Louisiana – EEUU
Coimbra Jr e Mello (1981) ^c	02	Estado de Rondônia - Brasil
Santo et al. (1985)	01	Estado de Rondônia - Brasil
Xu et al. (1988)	07	Hainan Island – China
Fan, Chung e Chen (2000) ^c	01	Taiwan
Desconhecido ^{cd}	07	Taiwan
Machado, Santos e Costa-Cruz (2008) ^c	01	Estado de Minas Gerais – Brasil
Palhano-silva et al. (2009) ^c	27	Estado de Rondônia - Brasil ^e
Camargo et al. (2010)	02	Estado de Rondônia – Brasil
Soares et al. (2011)	41	Estado do Mato Grosso – Brasil
Gonsalves et al. (2012)	09	Estado do Amazonas - Brasil
Cabada, Lopez e White (2013)	01	Floresta de Manu - Peru
Klisiowicz et al. (2014)	05	Estado do Paraná - Brasil

^aNº de casos; ^bRevisão de Lubinsky (1956); ^cRevisão de Fuehrer, Igel e Auer (2011) ^{cd}Mencionados por Fan, Chung e Chen (2000); ^e*Capillaria sp.*

Esses casos começaram a ser notificados na primeira metade do século XX (por exemplo, LUBINSKY, 1956, que reuniu 34 casos), porém nas últimas década também foram

relatados casos na Amazônia brasileira (CAMARGO et al., 2010; GONSALVES et al., 2012) e Peru (CABADA; LOPEZ; WHITE, 2013).

Mais da metade de todos os autores descreveram infecções espúrias em comunidades tribais ou descendentes de imigrantes da Jamaica, do Panamá, indígenas Bunun (Taiwan), Índios Suruí (Brasil) e os Golds (Sibéria Oriental, Rússia). Infecções espúrias foram documentadas em pacientes de várias idades e de ambos os sexos (PALHANO - SILVA et al., 2009). Foster e Johnson (1939) sugerem que o consumo de fígado de animais infectados comumente usados como alimentos podem causar infecções espúrias em humanos. O consumo de vísceras, incluindo o fígado de animais silvestres, é considerado uma iguaria por muitos grupos indígenas no Brasil e existem trabalhos na literatura que comprovam essa forma de infecção nessa população (SOARES et al., 2000) e entre os moradores das regiões ribeirinhas que também têm o hábito de comer carne de caça incluindo as vísceras (CAMARGO et al., 2010; GONSALVES et al., 2012).

Ovos com características semelhantes aos ovos de *Capillaria sp* foram encontrados em vários estudos paleoparasitológicos. Foram encontrados em coprolitos de canídeos datados de 6.500 a.C na Patagônia Argentina, na América do Sul (FUGASSA et al., 2006; revisto em SIANTO et al., 2009). Estudos feitos em coprolitos de várias espécies de animais e de humanos sugerindo a ocorrência de infecções em alguma regiões da Europa como a da atual Bélgica do período entre a Idade Média e o século XVI (FERNANDES et al., 2005; ROCHA et al., 2006), Suíça (LE BAILLY, 2005) e França no período neolítico e paleolítico (BOUCHET, 1997) supõe-se que os ovos foram ingeridos através do consumo de vísceras de presas infectadas.

Segundo McQuown (1954), apesar de na maioria dos casos as infecções espúrias serem assintomáticas, em alguns casos podem levar a episódios leves de diarreia.

Cuidados devem ser tomados para evitar confusões com ovos de outras espécies de nematóides com morfologia comparável, como por exemplo, *Trichuris trichiura* e outras espécies do gênero *Capillaria*, como *C. philippinensis* (MORAVEC; GARIBALDI 2000; SCHOUTEN et al., 1968).

2.9 DIAGNÓSTICO DA CAPILARIOSE HEPÁTICA

2.9.1 Diagnóstico da capilariose hepática por imagem

Os exames de imagem são pouco específicos para diagnóstico de capilariose hepática. Isso fica patente nos sete casos encontrados na literatura por Fuehrer, Igel e Auer (2011), que fizeram uso da tomografia computadorizada. Ela permite o diagnóstico de hepatomegalia, massas ou lesões císticas no fígado. Usando esse recurso Kohatsu et al. (1995) detectaram uma área de baixa densidade, com margens claras, enquanto Kim et al. (2002) descreveram um nódulo redondo com realce periférico na fase da artéria hepática (CTHA) e um nódulo bem demarcada com uma baixa densidade homogênea na fase do aortoportograma (CTAP).

Ultrassonografia no caso dessa patologia permite a visualização de nódulos císticos ou subcapsular (6 mm - 2cm) no fígado, os quais são caracterizados por imagens hipoeecóicas.

Em um caso descrito por Kohatsu et al. (1995), a ressonância magnética detectou um granuloma causada por *C. hepatica* como um tumor de baixa densidade.

A angiografia da artéria hepática não revelou nenhuma compressão, mas o parênquima hepático circundante era densamente marcado pelo contraste.

A cintilografia hepática mostrou alteração inespecífica da área onde se encontrava o parasito (KOHATSU et al., 1995).

2.9.2 Diagnóstico da capilariose hepática por biópsia hepática

A biópsia hepática é o método padrão de diagnóstico. As larvas da *C. hepatica* invadem principalmente o seio hepático onde se tornam vermes adultos e iniciam a postura dos ovos (LI et al., 2010). Granulomas podem ser encontrados em vários estágios, sendo descritos como nódulos amarelados com tamanhos entre 1 mm e 3,5mm × 2 cm, contendo ovos e/ou vermes ou fragmento de vermes (material necrótico) rodeado por um halo de células inflamatórias, incluindo eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, células plasmáticas, macrófagos, células gigantes de corpo estranho, células multinucleadas e histiócitos gigantes. Ocasionalmente podem ser encontrados Cristais de Charcot - Leyden e células epitelióides. Os granuloma podem ser claramente individualizados a partir do tecido hepático circundante e os hepatócitos que estão fora deles têm aparência saudável, inclusive contendo uma quantidade normal de glicogênio. Algumas vezes não é possível visualizar em seu interior a presença de ovos e vermes, mas apenas material necrótico e restos nucleares e outros

fragmentos de vermes cercados por células gigantes (CALLE, 1961). Já foram descritos ovos em estado degenerativo isolados ou em associação à células gigantes de corpo estranho (COCHRANE; SAGORIN; WILCOCKS, 1957; SAWAMURA et al., 1999). O infiltrado de células inflamatórias se mantém até que haja o encapsulamento do conteúdo do granuloma seguido de fibrose septal (FERREIRA; ANDRADE, 1993; LI et al., 2010; SANTOS; TIOLENTINO JR.; ANDRADE, 2001).

Fuehrer, Igel e Auer (2011) nos chama a atenção para o fato de que devemos estar atentos para o diagnóstico diferencial com outros helmintos que podem ocasionalmente parasitar o fígado causando lesões com granuloma e/ou eosinofilia como é o caso do *Toxocara canis* ou *Toxocara cati* (larva migrans visceral), como relatado por Lim (2008), ou mesmo *Ancylostoma sp.* e *Fasciola hepatica*.

Figura 15 - Foto da biópsia por agulha do fígado de uma criança portadora de *C. hepatica*. Observe o granuloma com muitos ovos perto do canto superior esquerdo. A arquitetura do parênquima restante está preservada (hematoxilina e eosina, ampliação original 100x).

Fonte: Sawamura et al., (1999).

Figura 16 - Foto da biópsia por agulha do fígado de uma criança portadora de *C. hepatica*. Granuloma mostrando um número de ovos maior do que no caso anterior (com hematoxilina e eosina, ampliação original 100x).

Fonte: Sawamura et al., (1999).

Figura 17 - Foto da biópsia por agulha do fígado de uma criança portadora de *C. hepatica*. Visão em grande aumento mostrando um granuloma. Nota-se no centro ovo característico bioperculado em forma de barril mostrando uma cápsula grossa trilaminar com estrias na camada exterior. Células gigantes multinucleadas e histiócitos epitelióides compõem o centro da lesão que está cercada por células mononucleares e eosinófilos polimorfonucleares (Hematoxilina e Eosina, aumento original de 400x).

Fonte: Sawamura et al., (1999).

Nas microfotografias aqui mostradas, feitas por Sawamura et al. (1999) e publicadas em seu trabalho, quando diagnosticou e tratou três crianças com capilariose hepática, nos mostra detalhes daquilo que pode ser visto na biópsia hepática em caso de portadores da doença.

2.9.3 Diagnóstico da capilariose hepática por sorologia

Um teste de imunofluorescência indireta (IFI) utilizando cortes de fígado de camundongo infestado maciçamente com ovos de *C. hepatica* e amostras de soro humano de paciente infectado por *C. hepatica* foi usado por Juncker-Voss et al. (2000). Este ensaio mostra sensibilidade, gerando uma fluorescência brilhante em todos os cortes contendo ovos do parasito, expressa inclusive pelas estruturas internas destes. Não foi detectada nenhuma reação cruzada contra *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Fasciola hepatica*, *Schistosoma mansoni*, *Toxocara canis*, *Trichuris trichiura* ou *Trichinella spiralis*.

Um padrão muito específico de imunofluorescência foi notado por Assis et al. (2004), quando soros de ratos infectados por *C. hepatica* foram testados contra vermes homólogos e seus ovos presentes em cortes de fígado de rato (Figuras 18 e 19). O padrão foi representado por uma fluorescência verde maçã manifestada tanto pelo conteúdo interno de vermes, quanto de ovos, que persistiu mesmo quando o soro foi diluído a 1:400 até 1:1600. Esse padrão fluorescente inequívoco foi observado a partir de 15 dias até 3 meses após a inoculação dos ratos com ovos embrionados de *C. hepatica* e tendo a positividade da sorologia confirmada pelo seguimento feito através da pesquisa de anticorpos pelo ELISA. Após o 4º mês de infecção, o teste de imunofluorescência indireta tornou-se negativo, provavelmente revelando a extinção de parasitismo, porém o ELISA contraditoriamente, revelou elevados níveis de anticorpos nesse período. A IFI mostrou-se negativa nos controles feitos com soros de ratos que não tiveram contato com o parasito e soros de ratos que receberam por gavagem ovos não embrionados de *C. hepatica* (infecção espúria) (Figura 18) bem como nas reações feitas em cortes contendo ovos de *Schistosoma mansoni*, embora um padrão fracamente positivo tenha ocorrido com ovos *F. hepatica* (Figura 19 D).

Figura 18 - Cortes de fígado de ratos, contendo vermes e ovos de *C. hepatica*, tratados com soro controle de ratos normais. A: fluorescência difusa revela as estruturas internas dos vermes, especialmente o tubo digestivo e também a cutícula. As cascas de ovos exibem uma fluorescência verde maçã. A intensidade da fluorescência diminui progressivamente com o aumento das diluições, como pode ser observado através da comparação da imagem em A (1:50) com B (1:100); C: coleções de ovos tratados com soro na diluição de 1:400. Os conteúdos internos dos ovos não apresentam fluorescência. O verme visto em D não está corado. Ampliação 200X, exceto D, 400X.

Fonte: Microfotografias feitas por Assis et al. (2004).

Dessa forma o que se deduz é que o teste de imunofluorescência indireta pode ser recomendado para uso com soro humano a fim de detectar a infecção hepática precoce por *C. hepatica* em casos clínicos sugestivos e em inquéritos epidemiológicos, uma vez que é um teste simples, barato e confiável, apresentando excelente sensibilidade e especificidade. Embora o diagnóstico seja positivo apenas durante a infecção inicial, este é o período em que os sintomas são geralmente mais graves e a necessidade de diagnóstico diferencial é maior (ASSIS et al., 2004).

Figura 19 - Cortes de fígado de ratos, contendo vermes e ovos de *C. hepatica*, tratados com soro de ratos infectados pela *C. hepatica* há 18 dias. Bandas bacilar (seta A) aparecem fluorescentes, bem como o útero do parasito (seta B) e o conteúdo interno dos ovos (C). Diluições do soro: A, 1:1.600; B, 1:800; C, 1:2.600. Imagem em D representa fluorescência de ovo de *F. hepatica* após tratamento com soro de rato infectado por *C. hepatica*, na diluição de 1:800. Ampliações: B 400X, todos os outros 200X.

Fonte: Microfotografias feitas por Assis et al. (2004).

Juncker-Voss et al. (2000) ao resumir as vantagens e limitações do exame de IFI relatou que o mesmo oferece a possibilidade de rastrear um grande número de pessoas com risco de infecção pela *C. hepatica*, permitindo, detectar infecções em estágio inicial, contribuindo assim com as chances de sucesso do tratamento. Além disso, apenas uma pequena quantidade de soro do paciente é necessária para sua realização e os resultados estão prontos após 2 horas. Ao que parece o único fator limitante desse exame é se saber fazer a diferença entre uma infecção verdadeira de uma infecção espúria, mas para isso se pode lançar mão de diluições maiores do soro, a partir de 1:400, que ao se manterem positivas, expressando uma fluorescência verde intensa, caracteriza as infecções verdadeiras (ASSIS et al, 2004).

Os trabalhos publicados na literatura demonstram que a sorologia não só pode ser usada para a confirmação de casos graves de capillariose hepática, mas também pode ser escolhida como uma ferramenta para o diagnóstico de estágios precoces de infestação, em

casos mais leves ou sem sintomas ou em estudos epidemiológicos. Esse teste é específico e sensível, constituindo-se em técnica útil para o diagnóstico de infestações por *C. hepatica*, mas até onde se sabe, não se encontra disponível no mercado e assim seu uso torna-se limitado, impedindo que casos iniciais de capilariose hepática, ainda sem gravidade, sejam diagnosticados por esse método.

Um cuidado que devemos ter sempre que trabalhamos com exames sorológicos é a possibilidade de reações cruzadas. Uma medida importante para evitar erros é sempre associar os resultados laboratoriais aos dados epidemiológicos e clínicos. Alguns casos relatados na literatura (BERGER et al., 1990; KIM et al., 2002; PAMPIGLIONE; GUSTINELLI, 2008) nos mostram de forma concreta a necessidade desses cuidados.

2.9.4 Casos de capilariose hepática confirmados sorologicamente

Alguns casos de infestações por *C. hepatica* foram confirmado por métodos sorológicos (Tabela 9). Em trabalho desenvolvido por Galvão (1981), 1,8% de 500 crianças brasileiras, originárias de uma favela em Salvador, Bahia, apresentaram altos títulos de anticorpos contra *C. hepatica* através de exame de Imunofluorescência indireta (IFI). Analisando-se os resultados de todas as sorologias, pode-se inferir que vários deles apresentam resultados sugestivos de infecção espúria pela *C. hepatica*.

Os resultados de anticorpos contra *C. hepatica* em dois funcionários do jardim zoológico de Viena, na Áustria, foram relatados por Juncker-Voss et al. (2000). Além disso, *C. hepatica* foi diagnosticada em ratos capturados na área do jardim zoológico. Um funcionário apresentou reação positiva com soro diluído a 1:40, que permaneceu estável por mais de 2 meses. Um segundo funcionário apresentou uma reação fracamente positiva na diluição de 1:40 e passou a apresentar resultados negativos em exames posteriores. Nenhum deles tinha quaisquer sinais ou sintomas de uma capilariose hepática grave. Nenhum aumento nas atividades das enzimas hepáticas foi observado e todos os parâmetros sanguíneos estavam na faixa de normalidade.

Camargo et al. (2010) relataram o achado de anticorpos em ribeirinhos moradores da localidade de Rio Preto, na intersecção do Rio Machado com o Rio Madeira, no estado de Rondônia, na Amazônia brasileira. Duzentos e quarenta e seis moradores dessa localidade, que vivem sob condições sanitárias ruins se submeteram a testes sorológicos (IFI). A reação foi feita inicialmente com o soro diluído na proporção de 1:150 e 84 (34,1%) deles apresentaram reação positiva entre leve, moderada e intensa. Dos 13 indivíduos que

apresentaram reação de média a forte intensidade, nessa diluição, dois mantiveram reação positiva quando tiveram o soro diluído na proporção de 1:500, falando a favor de uma infecção verdadeira para *C. hepatica*. No entanto, todos os parâmetros laboratoriais como hemograma, AST, ALT desses dois participantes, estavam na faixa de normalidade e nenhuma anormalidade foi observada quando submetidos a ecografia do fígado.

Analisando com mais profundidade os resultados apresentados por Camargo et al. (2010), podemos inferir que apesar do relato de apenas dois casos de infecção espúria, baseado na análise da padronização do método de IFI apresentado por Galvão (1981), Juncker-Voss et al. (2000) e Assis et al. (2004), esses resultados foram subestimados. Na realidade o que sugere a presença dos 13 indivíduos com reação positiva entre moderada e intensa na diluição do soro de 1:150 é que todos eles são, a princípio, pelo menos portadores de infecção espúria. Quando, em seguida, é feito o teste de IFI na diluição de 1:500 em nove das pessoas nessa condição, duas delas permanecem positivas, o que sugere muito fortemente que as duas são portadoras de infecções verdadeiras e não infecções espúrias, embora assintomáticos, enquanto os outros permanecem com diagnóstico de infecções espúrias. Tomamos como base para essa interpretação as análises feitas por Galvão (1981) dos resultados do seu próprio experimento.

Tabela 9 - Casos de infecção por *C. hepatica* confirmados através de sorologia em humanos

Autores (ano)	Casos publicados (n = 13)	Países
Galvão (1981)	7 meninos e 2 meninas	Brasil (Bahia)
Juncker-Voss et al. (2000)	2 homens	Áustria (Viena)
Juncker-Voss et al. (2004)		
Camargo et al. (2010)	1 menino e 1 mulher	Brasil (Rondônia)

Fonte: Referências da própria tabela.

2.10 TRATAMENTO DA CAPILARIOSE HEPÁTICA

Drogas utilizadas no tratamento de helmintos como albendazol, tiabendazol e ivermectina, que são capazes de atingir altos níveis de concentrações plasmáticas e inibir a colocação de ovos pelas fêmeas adultas podem ser usadas na capilariose hepática (SCHMIDT, 2001). Choe et al. (1993) usaram albendazol (10-20 mg/kg/dia) por 20 dias e tiabendazol (25 mg/kg/dia) durante 27 dias, em combinação com prednisolona (10 mg/dia). Os corticosteróides diminuem a reação inflamatória e ajudam a controlar a febre. O tratamento

com tiabendazol comprovadamente elimina o verme adulto, mas o tecido fibroso que envolve os ovos acabam por proteger os mesmos do efeito dos medicamentos (CHOE et al., 1993; KEVEN et al., 2001). Há trabalho na literatura mostrando que Mebendazol, 200 mg, duas vezes ao dia por 2 meses foi eficaz contra os ovos de *C. hepatica* (KEVEN et al., 2001). Há descrições de trabalhos utilizando modelos animais, mostrando que hepatectomia parcial pode ser uma opção para tratar capillariose hepática, assim como a lobectomia hepática direita levou a uma recuperação sem intercorrências em uma paciente adulta do sexo feminino (KOEI; SMITH, 2008).

Sawamura et al. (1999), trataram três pacientes com idades de 24, 35 e 18 meses com anti-helmínticos de largo espectro. Em um caso usaram o Tiabendazol e em dois outros Albendazol. Estes medicamentos só agem sobre o verme adulto, mas são ineficazes contra os ovos, que permanecem no tecido hepático, mantendo a lesão (CHOE et al., 1993). Com a finalidade de melhorar o processo inflamatório, em um paciente de 35 meses foi usada a prednisolona (PEREIRA; MATTOSINHO, 1983). Neste caso, a decisão de utilizar o corticóide se baseou na clínica da criança, já que ela apresentava sinais laboratoriais e histológicos de agressão inflamatória. Cheetham e Markus (1991), em um estudo experimental em ratos, demonstraram que o uso separado de albendazol, febantel, mebendazol e oxfendazol impediu a ovoposição pela *C. hepatica* em cerca de mais de 99% dos casos. No entanto, o mebendazol foi o único agente cuja dose eficaz para o tratamento coincidiu com a dose terapêutica recomendada para seres humanos. Assim, estes investigadores concluíram que o mebendazol pode continuar a ser a droga de escolha para o tratamento de capillariose em humanos. Nenhum efeito colateral relacionado às drogas usadas foi detectado por Sawamura et al. (1999) em nenhuma das crianças tratadas.

Estudos controlados feitos em ratos tem mostrado um importante grau de fibrose septal presente no fígado desses animais que se desenvolve independente da lesão inflamatória inicial consequente da presença dos vermes vivos e em decomposição, bem como dos ovos. Como primeiramente descrito por Ferreira e Andrade (1993), os ratos infectados com o verme *C. hepatica* desenvolvem regularmente fibrose septal do fígado que começa um mês após a infecção e já está bem desenvolvida em torno do 40º dia, quando os vermes já morreram e as lesões focais diretas resultantes da presença do parasita se encontram em processo de encapsulamento e sinais de absorção progressiva. A partir de então a fibrose septal é progressiva, e o desfecho tardio é um quadro completo de cirrose (SOUZA et al., 2001). Essa fibrose, conforme já relatado anteriormente, parece ter uma base imunológica. Ela

também está presente em casos de capilariose hepática humana, como podemos observar em alguns relatos (BERGER et al., 1990; SAWAMURA et al., 1999).

Tendo em vista essa possível base imunológica provável da fibrose septal hepática encontrada em animais e em humanos, Souza et al. (2001) realizou um estudo com o objetivo de testar o efeito imunomodulador do interferon- α na fibrose hepática resultante da infecção pela *C. hepatica* em ratos.

Avaliação da fibrose foi feita por três métodos distintos: histologia semi-quantitativa, morfometria computadorizada e dosagens de hidroxiprolina. O tratamento com interferon- α provou inibir o desenvolvimento de fibrose, neste modelo, especialmente quando foram utilizadas doses de 500.000 e 800.000 UI durante 60 dias. Além de confirmar o potencial anti-fibrótico de interferon- α sobre o modelo experimental de infecção pela *C. hepatica*, foi observado ainda um claro efeito dose-dependente.

2.11 ESTUDO ACERCA DA PREVALÊNCIA DA *CAPILLARIA HEPATICA* (*SYN. CALODIUM HEPATICUM*) EM UMA ÁREA URBANA DE PORTO VELHO – RONDÔNIA

Contrasta a abundância de encontro de ovos de *C. hepatica* no meio ambiente e a rara ocorrência de casos clínicos da doença. Juris, Vilagiová e Plachý (1995) relatam o encontro de até 4 ovos de *Capillaria sp.* por 100g de material de esgoto na República Eslovaca. Schwartzbrod e Banas (2003) encontraram 13,2% das amostras de esgoto de cidades do oeste da França com ovos do parasita. Mizgajska (1999), examinando 100 amostras de solos de Varsóvia, após uma inundação, encontrou 9% das amostras contaminadas com ovos de *C. hepatica*. Da mesma forma Matsuo e Nakashio (2005), examinando amostras de bancos de areia para recreação em parques de Sapporo (Japão), de 107 bancos de areia, oito deles (7,5%) apresentavam ovos de *C. hepatica*.

Há relatos na literatura de 73 casos de capilariase hepática em humanos (Tabela 6), espalhados em vários continentes, sendo 5 casos registrados no Brasil (PEREIRA; FRANÇA, 1983; PIAZZA; CORREA; FLEURY, 1963; SAWAMURA et al., 1999), além do relato de vários casos de infecções espúrias (Tabela 8) Kaplan, Goodman e Ishak (2001), revisando exames anatomopatológicos de 43 casos de granuloma eosinifílico nos Estados Unidos, encontraram 2 casos de infecção por *C. hepatica*. Via de regra a infecção cursa com a tríade clássica febre, hepatomegalia e eosinofilia (BERGER et al., 1990; CALLE, 1961;

COCHRANE, SAGORIN; WILCOCKS, 1957; NABI et al., 2007; OTTO et al., 1954; SLAIS e STERBA, 1972; SWAMAMURA et al., 1999; VARGAS et al., 1979), havendo possibilidade da evolução fatal para os casos não tratados (EL NASSER et al., 1996).

Existem apenas três levantamentos soroepidemiológicos de capliariíase hepática descritos na literatura (Tabela 9). Um realizado por Galvão (1981) em crianças de Salvador, Bahia onde encontrou uma prevalência ao redor de 1,8%, outro por Juncker-Voss et al. (2000, 2004) em trabalhadores do zoológico de Viena que aponta para uma prevalência total de 2%, e outro por Camargo et al. (2010) em ribeirinhos no Estado de Rondônia, Brasil, que mostrou uma prevalência de 0,8%.

Pelo fato dos vermes adultos e seus ovos ficarem confinados no fígado, os mesmos não são eliminados pelas fezes. Os ovos vão aparecer nas fezes apenas nos “portadores espúrios”, ou seja, que engoliram os ovos imaturos diretamente da víscera de animais, não significando, portanto, que estejam doentes. Este fato torna o diagnóstico da capliariíase um tanto dificultoso. Técnicas de imagem têm sido utilizadas e são capazes de evidenciar massas de 2 a 3 cm de diâmetro, no parênquima hepático dos portadores, porém pela inespecificidade do exame, não é possível precisar a etiologia (KLENZAK et al., 2005; KOHATSU et al., 1995). Técnicas sorológicas disponíveis (ELISA e IFI), com diferentes antígenos (ASSIS et al., 2004; JUNCKER-VOSS et al., 2004) podem indicar contato com *C. hepatica* sem gerar doença (“portador espúrio”) ou em pessoas doentes, sendo específicas o suficiente para afastar reações cruzadas com outros helmintos afins.

Não há consenso sobre o tratamento. Cheetham e Markus (1991), em modelo experimental em ratos, utilizaram mebendazol e albendazol com sucesso e observaram que estas drogas impediam a ovoposição no parênquima hepático. El Gebaly et al. (1996), também em modelo experimental, utilizaram ivermectina e mebendazol com sucesso, impedindo a evolução de larvas para formas adultas e consequente ovoposição. Sawamamura et al. (1999) trataram com sucesso os seus 3 pacientes com mebendazol e albendazol.

Tradicionalmente, muitos autores consideram a capilariose hepática uma doença rara. Chieffi et al. (1981) encontraram 59% de parasitismo por *C. hepatica* em 205 murídeos (*Rattus norvegicus* e *R. rattus*) do município de São Paulo que foram necropsiados (CHIEFFI et al., 1981). Ceruti et al. (2001) relataram a presença de *C. hepatica* no fígado de 36% de ratos (*R. norvegicus*) analisados, não sendo observados sinais sistêmicos de alterações compatíveis com insuficiência hepática, o que corrobora a hipótese de que os ratos atuam como hospedeiros primários da *C. hepatica* e como principais reservatórios do parasita em

muitas áreas urbanas, porém existe uma série de outros reservatórios, inclusive silvestres (CERUTI et al., 2001).

Desde o primeiro relato publicado por MacArthur (1924), muitos outros relatos da literatura mostram esse parasito sendo encontrado parasitando seres humanos (Tabela 6). Essa transmissão parece tornar-se mais provável em locais onde as condições de higiene são precárias, principalmente para as crianças. Do relato de 73 casos em seres humanos infectados mundialmente, 50% vieram através de necropsias realizadas em vítimas de infecções graves (Tabela 6). Suspeita-se que os casos de menor gravidade usualmente passem despercebidos (BHATTACHARYA et al., 1998; JUNCKER-VOSS et al., 2004). Existem várias razões para essa suspeita. A primeira, como dito acima, é que os médicos que atendem essas pessoas raramente pensam na *C. hepatica* como uma possibilidade de infecções em humanos, uma vez que a literatura dá a impressão de que a capilariose hepática é uma doença excepcionalmente rara no homem. Também, as manifestações clínicas em casos leves provavelmente compartilhem os mesmos sinais e sintomas comuns a muitas outras patologias de menor importância. Precisamos considerar que o principal obstáculo ao diagnóstico está relacionado ao ciclo de vida do parasito, uma vez que seus ovos não aparecem nas fezes (FERREIRA, ANDRADE, 1993; GOTARDO; ANDRADE; ANDRADE, 2000; LUTTERMOSER, 1938b). Durante esse processo é possível que haja algum grau de dor e hepatomegalia, assim como febre, esplenomegalia e eosinofilia periférica, sinais e sintomas que podem ser facilmente confundidos com outras síndromes infecciosas (BEAVER et al. 1952; BEAVER, 1969; KAPLAN; GOODMAN; ISHAK, 2001). Assim sendo, a possibilidade de detecção desses casos dependerá muito do grau de suspeição da ocorrência da infecção para que se venha a confirmar o diagnóstico através de testes imunológicos ou biópsia hepática.

Um desses testes é a Imunofluorescência Indireta (IFI), feita através de cortes histológicos de fígado de ratos contendo parasitos e ovos, que além de não ser um exame muito complexo, tem boa praticidade e sensibilidade, dando, portanto, bons resultados (GALVÃO, 1979; JUNCKER-VOSS et al., 2004).

Segundo Assis et al. (2004) um padrão muito específico de imunofluorescência foi observado quando soros de ratos infectados por *C. hepatica* foram testados usando-se cortes de fígado de ratos contendo vermes homólogos e ovos (Figuras 18 e 19).

Camargo et al. (2010) desenvolveu um trabalho entre 246 habitantes da localidade de Rio Preto, na intersecção do Rio Machado com o Rio Madeira no estado de Rondônia na Região Amazônica brasileira (distante 300 km de Porto Velho, Rondônia) para determinar a soroprevalência da *C. hepatica* entre os ribeirinhos do local.

Ao que parece a maioria se tratava de infecções espúrias, uma vez que é hábito naquela comunidade alimentar-se de vísceras de animais silvestres (paca, cotia, porco do mato, etc.), que são animais que comumente albergam o verme (MATAMOROS; VELAZQUES; PASHOV, 1991). Este fato sugeriu fazer o estudo da prevalência da parasitose na zona urbana da cidade de Porto Velho, capital do estado de Rondônia, cidade que apresenta grandes problemas urbanos, com condições de moradia ruins, com baixo padrão de saneamento, levando muitos moradores a conviver com grande população de ratos domésticos, um importante transmissor da doença nas áreas urbanas e que também costumam se alimentar de caça com certa frequência, para verificar a verdadeira dimensão da parasitose nessa população e propor medidas específicas de intervenção.

2.12 PARÂMETROS ÉTICOS

Todos os procedimentos descritos e executados nesse trabalho foram aprovados pela Comissão de *Ética em Pesquisas com Seres Humanos* do Instituto de Ciências Biomédicas da USP através do Parecer 1051/ICB e da *Comissão de Ética no uso de Animais* (CEUA) do Instituto de Ciências Biomédicas da USP de acordo com o protocolo registrado sob nº 149 nas fls. 136 do livro 02.

3 METODOLOGIA

3.1 ÁREA DE ESTUDO

Figura 20 - Área de estudo. Bairro Tucumanzal e adjacências, Porto Velho, Rondônia, Brasil. 2014. 8°46'47.1"S 63°53'41.9"W

Fonte: Disponível em: <<https://maps.google.com>>. Acesso em: 27 abr. 2014

O trabalho de pesquisa se desenvolveu em área urbana, localizada no bairro Tucumanzal do município de Porto Velho, Rondônia, Brasil (Figuras 20 a 22). Para a finalidade dessa pesquisa, com o fim de uma melhor distribuição da amostra, a área total foi dividida em cinco subáreas: A0, A1, A2, A3 e A4 (Tabela 10). A região escolhida para o trabalho apresenta um perfil epidemiológico compatível com a transmissão de *C. hepatica* (GALVÃO, 1976), sendo bairro antigo, com favela e população de baixa renda, coleta de lixo irregular e com sistema de esgotamento sanitário precário. Próximos há uma Unidade Básica de Saúde, uma Instituição de Ensino Superior e vários tipos de estabelecimentos comerciais.

Tabela 10 - Amostra randômica estratificada por subáreas, da área total de estudo. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2011

SUBÁREA	Nº. Habitantes	AMOSTRA	% (da amostra)
AO	323	66	13,75
A1	546	112	23,24
A2	442	90	18,81
A3	301	61	12,81
A4	737	151	31,37
TOTAL	2.349	480	100

Figura 21 – Fotografias de parte da área onde foi feita a pesquisa relacionada a esse trabalho
– Porto Velho – Rondônia – Brasil – 2012.

Fonte: Foto de Rodrigues ES, (2012)

Figura 22 – Fotografias de parte da área onde foi feita a pesquisa relacionada a esse trabalho
– Porto Velho – Rondônia – Brasil – 2012.

Fonte: Foto de Rodrigues ES, (2012)

3.2 MATERIAL E MÉTODO

3.2.1 Coleta dos dados populacionais

Foi realizado um recenseamento da área delimitada para a pesquisa, conhecida como bairro Tucumanzal, por acadêmicos de medicina, biologia e biomedicina da Faculdade São Lucas, no período de Fevereiro e Março de 2012. Foram recenseados um total de 2.349 habitantes e colhidas as seguintes informações: nome, endereço, a idade, o sexo, tempo de residência no local e frequência com que ingeriam carne de caça.

Para a pesquisa, a área total de estudo foi delimitada em 5 subáreas com o objetivo de facilitar o recenseamento e não concentrar a amostragem em uma única região do bairro e assim gerar uma amostra randômica estratificada. Portanto, de um total de 2.349 habitantes cadastrados, considerando-se uma prevalência estimada em 3% (portadores verdadeiros), e prevalência não prevista de 5 %, chegou-se a um N amostral de 400 pessoas. Foram acrescidos 20 % para compensar eventual evasão ou recusa da população, assim, totalizando 480 habitantes. Esta amostragem randômica foi dividida proporcionalmente pela população de cada área, como expresso na tabela 10.

É um bairro praticamente asfaltado em sua totalidade, com acesso à água encanada da rede urbana, portanto, tratada, em quase todas as casas. Porém, o nível de esgotamento sanitário é muito baixo e as pessoas usam para essa finalidade fossas sépticas ou jogam os dejetos diretamente nos córregos que cortam o bairro. Há algumas ruas com um padrão de limpeza adequado, porém em alguns locais ocorre a presença de matagal, acúmulo de lixo, principalmente nas áreas de grotões e baixadas. São áreas que alagam com frequência porque são próximas daqueles córregos onde são jogados diretamente os dejetos sanitários de uma grande parte da população. Essas regiões do bairro apresentam um ambiente urbano muito propício à proliferação de roedores. A tabela 11 apresenta essas características urbanas relacionadas à área de estudo de acordo com cada subárea.

Tabela 11 - Características socioeconômicas, culturais e urbanas da área pesquisada. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2011.

Subáreas	A0	A1	A2	A3	A4
Total de habitantes	323	546	442	301	737
Fossa Séptica	95 %	80%	70%	95%	95 %
Dejetos no córrego	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Igarapé	Não	Sim	Sim ²	Não	Sim
Captação de água fluviais e/ou esgoto	75%	60 %	20 %	90 %	95%
Água encanada (CAERD)	95 %	85%	60 %	95 %	90 %
Ruas asfaltadas	95 %	90%	75%	100%	100%
Coleta de lixo ¹ semanal	3 vezes	3 à 4 vezes	3 vezes ³	3 vezes	3 à 5 vezes
Ingesta de carne de caça	35%	35%	41,1%	27,2%	34,4%

¹ Negam coleta seletiva de lixo ² Referem alagamentos durante as chuvas ³Algumas ruas não contam com coleta de lixo.

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estratifica a população brasileira em cinco classes sociais baseado na renda média familiar de acordo com o número de salários mínimos (SM) ganhos. Em 2013 o valor do salário mínimo brasileiro foi de R\$ 678,00. A classe A é formada por aquelas famílias que tem uma renda média mensal equivalente a mais de 15 SM, a classe B de 5 a 15 SM, a classe C de 3 a 5 SM, a classe D de 1 a 3 SM e a classe E até 01 SM. Do ponto de vista econômico a grande maioria dos moradores são trabalhadores de baixa renda, com pouca ou nenhuma especialização, que desenvolvem suas atividades laborais no comércio, serviço público, empresas privadas e na informalidade. Têm uma renda média per capita entre um pouco menos de um até um e meio SM, sendo, portanto, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) classificados em sua maioria como famílias das classes sociais D e E (Tabela 12).

Tabela 12 - Grupos sociais dos moradores do Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2012.

	A0	A1	A2	A3	A4
Renda per capita (SM)	Até 1,5	< 1,0 SM	< 1,0 SM	Até 1,0	Até 1,0
Grupo social ¹	Classe D	Classe E	Classe E	Classe D	Classe D

¹ Fontes: IBGE, 2013; SM: salário mínimo.

Provavelmente como consequência dos dados acima, cada subárea apresenta diferenças nos aspectos urbanos, quando comparadas entre si (Tabela 11). Tal achado, per si, justifica o processo de estratificação e randomização amostral utilizado.

As ruas têm um nível de urbanização variado, com grande precariedade em alguns pontos. Essa situação fica clara ao analisarmos esses aspectos olhando para cada uma das cinco subáreas em que dividimos a área total com a finalidade de dar maior consistência estatística e epidemiológica ao nosso estudo.

3.2.2 Coleta e Processamento de Amostras Biológicas

3.2.2.1 Sistema de captura dos roedores

As capturas de roedores de pequeno porte (Figuras 23 e 24) foram realizadas com ajuda de 20 armadilhas do tipo livetrap “Tomahawk” (20 x 20 x 40cm) tendo como isca banana, pão e amendoim, totalizando 20 estações de captura. Todas as armadilhas foram montadas e ficaram armadas no período entre 18h00 de quarta-feira até sexta-feira às 18h00.

Figura 23 - Armadilha tipo *Tomahawk* utilizada no trabalho para captura de roedores

A cada 12 horas eram feitas as verificações das armadilhas e reposição das iscas. Quando eram encontrados roedores nas armadilhas estes eram sacrificados. Estas atividades de capturas ocorreram durante um período de 9 meses, em que as armadilhas eram dispostas linearmente em 10 pontos com até duas armadilhas em cada ponto, com distâncias entre si de

20 a 40 m, dependendo das dificuldades do terreno. Além do chão, algumas foram posicionadas em arbustos e em árvores de até 2 m do solo.

Figura 24 - Capturas de dois roedores de pequeno porte realizadas com ajuda de armadilha do tipo livetrap “Tomahawk”, tendo como isca banana, pão e amendoim. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, RO, 2012

3.2.2.2 Coleta de sangue humano

As atividades de campo foram realizadas em duas frentes, sendo uma na Unidade Básica de Saúde do bairro (UBS Oswaldo Pianna), na qual acadêmicos, sob supervisão dos médicos Elierson Rocha e Sérgio Basano, realizavam atendimento e orientações clínicas; e na outra, acadêmicos realizavam a busca dos moradores sorteados em suas residências para realização da coleta de sangue, tendo nesse caso o acompanhamento e suporte técnico das Biomédicas Juliana de Souza A. Aranha Camargo e Natália Carrino, além do auxílio dos acadêmicos do curso de Biomedicina da Faculdade São Lucas. Durante a visita domiciliar aproveitava-se a oportunidade para fazer orientações médicas e avaliação da saúde da família como um todo e se havia alguém com alguma queixa era encaminhado à UBS para consulta médica.

A coleta de sangue dos 480 voluntários obedeceu a seguinte rotina: após a orientação dos moradores sobre a pesquisa e sobre a *C. hepatica* (folder explicativo e orientação verbal), os moradores pré-cadastrados no recenseamento e que haviam sido sorteados aleatoriamente, que concordavam em participar da pesquisa, assinavam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e em seguida era feita a coleta das amostras sanguíneas.

A coleta de sangue foi realizada após assepsia com álcool 70%, garroteamento na região mediana do braço com liga de látex e punção venosa na fossa cubital. Para a coleta da amostra de 10 mL utilizou-se a técnica a vácuo em tubo seco. O sangue colhido sem anticoagulante foi centrifugado a 5.000 RPM por 10 min. e o soro acondicionado em tubo de PVC e armazenado a – 20 °C até o momento da análise.

Com a finalidade de treinar a técnica sorológica IFI foram encaminhadas ao Laboratório de Patologia Experimental (LAPEX) da Fiocruz-Bahia, aos cuidados do Dr. Zilton Andrade e Dra. Maria Márcia de Souza, em meados de 2012, uma aluna do curso de Medicina da Faculdade São Lucas e uma Biomédica da equipe de pesquisa. Durante esse treinamento foram realizadas as sorologias (IFI) de 25 amostras, sendo as restantes realizadas no Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Porto Velho – RO, pelas alunas já treinadas, sob a supervisão do Prof. Dr. Eduardo Honda, pesquisador do referido centro. A técnica sorológica foi aquela previamente proposta por Assis et al. (2004), que seguia a seguinte rotina: as amostras de soro eram diluídas em solução salina tamponada (PBS) a 50% até uma diluição de 1:150 e testadas contra corte de fígado de ratos contendo vermes e ovos de *C.hepatica* fixados em parafina fornecidos pelo LAPEX-FIOCRUZ. As amostras que se apresentaram positivas para o soro na diluição de 1:150 eram classificadas como fracamente positivo (PI), medianamente positivo (PII) e fortemente positivo (PIII), de acordo com a intensidade da fluorescência avaliada por dois examinadores diferentes. Aquelas amostras de soro consideradas medianamente ou fortemente positivas na diluição de 1:150, foram testadas novamente na diluição de 1:400, isto é, na diluição maior e que é considerada como ponto de corte, com a finalidade de eliminar os casos falso positivos, tudo de acordo com o que é proposto por Assis et al. (2004).

3.2.2.3 Sacrifício dos roedores e coleta das amostras de fígado

Após a captura dos roedores, era realizada sedação dos mesmos utilizando quetamina (10mg/kg) e xilazina (1mg/kg), e colheita de sangue pela via endocárdica. Após isso eram sacrificados utilizando dose letal de anestésico e colhidas amostras de fígado, as quais eram imediatamente acondicionadas em tubos contendo formol a 10% volume/volume tamponado e devidamente enumerados. Todo o processo de captura e preparo do material teve orientação técnica do Biólogo e Professor MSc. Flávio Terassini e do Veterinário Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna (FMVZ/USP), e cooperação de acadêmicos do curso de Biologia da Faculdade São Lucas.

Figura 25 - Acadêmicos de Medicina e Biologia sacrificando e processando roedores capturados para a pesquisa. Faculdade São Lucas, Porto Velho, Rondônia, 2012.

Foto de Rodrigues ES, (2012)

O fígado retirado era submetido ao processo de preparação de lâminas. O preparo das lâminas consistia na fixação do corte para preservar a morfologia dos tecidos, desidratação em álcool etílico em concentrações crescentes, diafanização em xilol, impregnação pela parafina fundida e inclusão, seguido pelo corte no micrótomo, coloração e montagem. Foram preparadas lâminas com amostras de fígados de 50 ratos (*Rattus sp*) e estas enviadas juntamente com 41 amostras de fígado conservadas em formol e os tecidos fixados em parafina para o Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade de Brasília para análise e registro dos dados sob a supervisão do Médico Veterinário e Patologista Prof. Dr. Márcio Botelho de Castro da Universidade de Brasília.

3.2.3 Análise Estatística

Para a comparação de variáveis qualitativas foi utilizado o teste do qui-quadrado com significância estatística de 95%, utilizando o programa Open Epi (<http://openepi.com/Menu/OE Menu.htm>).

4 RESULTADOS

4.1 MATERIAL COLETADO DOS ROEDORES

Foram capturados 50 roedores urbanos (*Rattus sp.*), a partir dos quais foram montadas 50 lâminas histológicas. O estudo anatomopatológico do fígado desses animais foi realizado no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade de Brasília (Prof. Dr. Márcio Botelho de Castro). O resumo dos resultados desses exames pode ser visto na Tabela 13.

Foram pesquisadas nas amostras de tecido, além da presença de ovos e vermes, que caracterizaria indubitavelmente a infecção, a presença fibrose septal (provável infecção), fibrose focal, necrose e inflamação (suspeita de infecção). Alguns animais apresentavam mais de um tipo de lesão. A literatura, através de vários trabalhos, mostra que nos estudos anatomopatológicos dos fígados dos roedores infectados pela *C. hepatica*, além da presença detectada de vermes e/ou ovos do parasita, que caracteriza de fato a infecção, outra característica importante é a presença da fibrose septal hepática que aparece após a morte e degeneração dos vermes na presença dos seus ovos (FERREIRA; ANDRADE, 1993; SANTOS; TIOLENTINO JR.; ANDRADE, 2001). Este achado é fortemente sugestivo de infecção por *C. hepatica*, porém, não conclusivo.

A ocorrência das principais alterações histológicas citadas acima, encontradas nos ratos após serem sacrificados, foram relacionadas por cada uma das subáreas em que foi dividida a área total abrangida pelo estudo (Tabela 13).

Tabela 13 – Análise anatomopatológica dos roedores. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2011.

ÁREA	TOTAL POR SUBÁREA	NECROSE	FIBROSE SEPTAL	PARASITAS E/OU OVOS
A0	07	Zero	Zero	Zero
A1	11	03 (27,3%)	02 (18,8%)	Zero
A2	05	Zero	Zero	Zero
A3	15	04 (26,6%)	Zero	Zero
A4	12	04 (33,3%)	02 (16,6%)	01 (8,3%)
TOTAL	50	11 (22%)	04 (8%)	01 (2%)

Dessa forma o que se pode observar é que nas subáreas A0, A2 e A3 não houve nenhum caso comprovado ou suspeito da infecção, enquanto que nas subáreas 1 e 4 foram encontradas amostras que apresentaram não apenas as lesões sugestivas da infecção pela presença de fibrose septal, mas também, na subárea A4, além dos casos suspeitos, foi detectada em um dos cortes a presença de muitos ovos do parasita. Das cinquenta amostras de fígado analisadas, trinta e cinco não apresentaram nenhuma anormalidade, seis apresentavam hepatopatias não sugestivas de *C. hepatica*, onze apresentavam necrose, quatro tinham exame histopatológico com presença de fibrose septal (sugestivo) e em apenas um foi detectada a presença de ovos do parasito (Figura 6).

4.2 MATERIAL COLETADO DE HUMANOS

Foram feitas sorologias (IFI) das amostras sanguíneas dos 480 moradores da área escolhida da cidade de Porto Velho para quantificação da prevalência da infecção pela *C. hepatica*.

Tabela 14 – Resultado das sorologias (IFI) por subárea, sexo e diluição do soro do Bairro Tucumanzal, Porto Velho, 2012

Subárea	Quant. Por sexo	Positivos na dil. de 1:150	Positivos na dil. 1:400
A0	Masc: 27	Zero	Zero
	Fem: 39	1	Zero
A1	Masc: 47	1	Zero
	Fem: 65	3	2
A2	Masc: 46	Zero	Zero
	Fem: 44	Zero	Zero
A3	Masc: 31	3	2
	Fem: 30	1	Zero
A4	Masc: 76	Zero	Zero
	Fem: 75	Zero	Zero
Sub-Total	Masc: 227	4	2
	Fem: 253	5	2
Total	480(100%)	9 (1,8%)	4 (0,8%)

Os exames hematológicos e bioquímicos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade São Lucas e as sorologias (IFI) foram realizadas no Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Porto Velho.

Como podemos ver na tabela 14, do total de 480 amostras de sangue humano coletadas, nove apresentaram IFI positiva para *C. hepatica* na diluição de 1:150 (1,8%) e destas, quatro apresentaram reação positiva na diluição de 1:400 (0,8%). Sendo duas na subárea A1 e duas na subárea A3.

A distribuição das sorologias (IFI) das amostras sanguíneas positivas na diluição de 1:400 por gênero é de 50% e a faixa etária em que se encontra a prevalência está entre 10 e 19 anos (um caso), 20 e 29 anos (dois casos) e acima de 50 anos (um caso).

Nas pessoas com sorologia positiva na diluição de 1:400, foram feitos os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, dosagem de aspartato aminotransferase (TGO/AST), alanino aminotransferase (TGP/ALT), bilirrubinas totais e frações. Como pode ser visto na tabela 15, entre os quatro moradores com sorologia positiva de 1:400, apenas um apresentou alteração dos seus parâmetros laboratoriais, uma vez que o mesmo apresenta um aumento entre discreto a moderado da bilirrubina total e da bilirrubina indireta. Todas essas pessoas foram submetidas a exame de ultrassonografia hepático e nenhuma delas apresentou anormalidade.

Tabela 15 - Resultados dos exames laboratoriais dos moradores com sorologia (IFI) 1:400 para *C. hepatica*. Bairro Tucumanzal, Porto Velho, Rondônia, 2012.

Exames laboratoriais	Moradores				Valores de referência
	1	2	3	4	
Hemácias $10^6/\text{mm}^3$	4,85	4,81	5,24	5,18	4,1 – 6,0
Hemoglobina g/dL	13,9	14,3	13,6	15,6	12 – 18
Hematócrito %	41,7	43,8	42,3	45,8	37 – 54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	5.320	6,75	9,09	6,44	4 – 10
Bastões %	2	2	2	1	0 – 4
Neutrófilos segmentados %	46	65	63	50	45 – 70
Eosinófilos %	5	1	1	2	1 – 5
Basófilos %	0	0	0	0	0 – 2
Linfócitos Típicos %	38	29	29	37	20 – 40
Linfócitos Atípicos %	0	0	0	0	0 – 2
Monócitos %	9	5	5	10	2 – 10
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	235	197	323	336	150 – 450
TGO/AST U/L	13	10	21	17	10 – 39
TGP/ALT U/L	12	11	23	13	10 – 37
Bilirrubina total mg/dL	1	1,1	0,9	1,5	1,2
Bilirrub. direta mg/dL	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4
Bilirrub. indireta mg/dL	0,8	0,9	0,7	1,3	0,8

5 DISCUSSÃO

À primeira vista, observa-se que existe uma baixa prevalência de infecção por *C. hepatica* não só entre os moradores da referida área como entre os roedores que vivem próximos às habitações dessas pessoas.

As taxas de prevalência do parasitismo por *C. hepatica* encontradas em algumas espécies de roedores como ratazanas (*R. norvegicus*) são em geral, altas. Nesses, as taxas variam de 56,5 a 89,3% (FARHANG-AZAD, 1977; FREEMAN, 1960; SOLOMON; HANDLEY, 1971). A alta prevalência e baixa intensidade de infecção em *R. norvegicus* sugerem que essa espécie seja o hospedeiro primário da *C. hepatica*. O ciclo de renovação rápido da população de ratos contribui para a rápida liberação de grande número de ovos no meio ambiente e as altas taxas de nascimento fornecem número suficiente de hospedeiros suscetíveis para completar o ciclo do parasita (FARHANG-AZAD, 1977).

Chieffi et al. (1981) encontraram 59% de parasitismo por *C. hepatica* em 205 murídeos (*R. norvegicus* e *R. rattus*) do município de São Paulo que foram necropsiados. Ceruti et al. (2001) relataram a presença de *C. hepatica* no fígado de 36% de ratos (*R. norvegicus*) analisados, não sendo observados sinais sistêmicos de alterações compatíveis com insuficiência hepática, o que corrobora a hipótese de que os ratos atuam como hospedeiros primários da *C. hepatica* e como principais reservatórios do parasita em muitas áreas urbanas.

Para se afirmar a infecção dos roedores pela *C. hepatica* necessita-se encontrar no fígado dos mesmos a presença de ovos ou vermes. No presente trabalho isso ocorreu apenas com um dos animais capturado na subárea A4. Esse animal apresentava ainda fibrose septal. Alguns trabalhos (FERREIRA; ANDRADE, 1993; GOTARDO; ANDRADE; ANDRADE, 2000; SANTOS; TIOLENTINO JR.; ANDRADE, 2001) têm mostrado que a fibrose septal é uma lesão que ocorre em praticamente todos os ratos infectados pela *C. hepatica*. Ferreira e Andrade (1993) em conclusão de trabalho experimental com ratos afirmam que a infecção pela *C. hepatica* nesses animais é um bom modelo para estudo de fibrose septal do fígado, uma vez que todos os ratos, do seu experimento desenvolveram fibrose septal após o 40º dia de infecção pelo parasito (FERREIRA; ANDRADE, 1993). Esse mesmo resultado em experimento parecido foi comprovado por Santos, Tolentino e Andrade (2001).

Esse animal e outro da mesma subárea A4 e mais dois da subárea A1 apresentaram ao exame anatomopatológico do fígado, áreas de fibrose septal, lesão que, como assinalamos anteriormente, é bastante sugestiva da parasitose, fato que elevaria a prevalência entre os

roedores de 2 para 10 %, que mesmo assim ainda é baixa em relação à literatura já citada (CHIEFFI et al., 1981). Alguns trabalhos mais recentes encontrados na literatura têm buscado estudar em profundidade os mecanismos geradores da fibrose septal através de modelos experimentais, utilizando para isso a infecção pela *C. hepatica* uma vez que 100% dos ratos infectados por esse parasito desenvolvem esse tipo de lesão (GOMES et al., 2006; SANTOS; TIOLENTINO JR.; ANDRADE, 2001). As outras anormalidades encontradas no exame foram 17 animais com inflamação inespecífica e onze manifestavam necrose, sendo que na maioria era focal e apenas em um a necrose era multifocal.

Chama a atenção o fato de que em 1976 Galvão encontrou em 138 ratos capturados na cidade de Salvador 56,5% de animais infectados pelo parasito, enquanto Meira (1931), já em 1931 na cidade de São Paulo, de 123 ratos estudados encontrou 46% de positividade, enquanto que em Porto Velho não tenhamos encontrado essa realidade, uma vez que no presente trabalho apenas um animal apresentou a presença de ovos no parênquima hepático. Em vários locais em todo o mundo e nas mais variadas espécie de animais tem sido detectada a presença dessa parasitose, uma vez que a *C. hepatica* é um parasito cosmopolita, já tendo sido encontrado em praticamente todas as regiões do mundo, de clima e condições ambientais as mais variadas. Desde regiões geladas do Canadá, onde estudos feitos demonstram que seus ovos suportam os seis meses de inverno, até a África, Ásia, América do Sul passando pelos EUA e Europa (FREEMAN, 1960).

A baixa prevalência da infecção entre os roedores da área pesquisada (Tabela 13), está coerente com a baixa prevalência da infecção entre humanos. Conforme observado por Spratt e Singleton (1986) a maioria das infecções por *C. hepatica* em mamíferos não roedores ocorre quando esses animais têm convivência próxima com populações infectadas de *R. norvegicus*. Uma alta densidade populacional de *R. norvegicus* garante o estoque contínuo de ovos de *C. hepatica*, aumentando a severidade da infecção e a probabilidade de contato com ovos infectantes. Baixa densidade populacional resulta em menor carga parasitária nas espécies hospedeiras. Ceruti et al. (2001) chega a afirmar que uma avaliação da prevalência e intensidade de infecção por *C. hepatica* estabelece uma indicação indireta da densidade populacional de ratos.

Também digno de nota é o fato de que os seres humanos com sorologia positiva na diluição de 1:400 estavam nas áreas A1 e A3, enquanto os ratos com análise histopatológica hepática mais sugestivas foram capturados nas áreas A1 e A4, não havendo, portanto uma relação definitiva entre as duas situações. Provavelmente o reduzido tamanho amostral de roedores não permitiu demonstrar associação entre a presença de roedor infectado e doença.

Há ainda que se considerar a possibilidade da pessoa infectar-se em local distinto de onde reside.

Podemos então tentar fazer algumas indagações acerca da baixa prevalência da *C. hepatica* em ratos nessa área da região urbana de Porto Velho. Sabemos que a infecção pelo parasito ocorre após a morte do animal infectado e degeneração do seu fígado no meio ambiente quando os ovos são liberados e após um tempo se tornam infectantes e ao serem ingeridos por outros animais estabelecem a infecção, até mesmo no ser humano. Ingestão de ovos mesmo que diretamente dos fígados dos animais infectados não gera infecção, uma vez que os ovos atravessam incólume o aparelho digestivo e são liberados nas fezes, podendo chegar ao solo para completar seu ciclo de maturação. A cidade de Porto Velho fica em uma região muito chuvosa, com longos períodos de chuvas diárias de grande volume hídrico. No local onde se desenvolveu o presente estudo há córregos que costumam transbordar fazendo a “lavagem” do local, carreando muito do lixo acumulado para a calha do Rio Madeira. Dessa forma as carcaças dos animais mortos ficariam pouco tempo no ambiente limitando a disseminação dos ovos e diminuindo a possibilidade de maturação dos mesmos no meio propício. Poderia ser essa a razão pela qual temos tão poucos ratos comprovadamente portadores dessa parasitose e consequentemente, humanos? Ou seria essa região uma área de recente introdução da endemia ao contrário daquelas regiões estudadas anteriormente e que apresentam alta prevalência de ratos com a parasitose?

Com relação à prevalência da infecção em humanos, quando se compara os resultados obtidos no presente trabalho com o estudo de Camargo et al. (2010) feito com populações ribeirinhas do estado de Rondônia, nota-se que a população ribeirinha contamina-se muito mais que a população urbana. Temos um $\chi^2=153,6$ e $p < 0,0000001$, ou seja, provavelmente, em função da ingestão de vísceras a população ribeirinha se contamina muito mais (34,1 %) de forma espúria que a população urbana (1,8 %). Quando, no entanto olha-se para a soroprevalência nas diluições maiores, 1:500 no trabalho dele e 1:400 (infecção verdadeira), nesse, vê-se que elas se equivalem, chegam ambas a 0,8 %, não havendo diferença estatística entre as duas populações $\chi^2 = 0,2289$ e $p = 0,2161$.

Na verdade os dados apresentados no presente trabalho vem corroborar o primeiro trabalho de Camargo et al. (2010), que sugere uma nova forma de transmissão da parasitose via ingestão da carne de caça, sobretudo das suas vísceras. Essa população ribeirinha apresenta um costume muito arraigado, devido às suas condições socioeconômicas, de ingerir carne de caça, sendo a farofa preparada com as vísceras desses animais uma alimentação costumeira dos mesmos. Ao alimentar-se com as vísceras eles aumentam em muito a

possibilidade de ingestão de ovos não embrionados da *C. hepatica*, que apesar de não causar infecção, parece causar estímulo antigênico suficiente para gerar uma soropositividade na diluição de 1:150. Como informado no presente trabalho (Tabela 11), a alimentação com carne de caça entre a população urbana pesquisada é muito menor e mais esporádica que entre os ribeirinhos, que segundo o trabalho de Camargo et al. (2010), quando questionados, informam que 91,7 % haviam ingerido esse alimentos nos últimos 15 dias antes da pesquisa. Na população urbana a ingesta de carne de caça nos 15 dias anteriores à pesquisa variou apenas entre 27,2 e 41,1%.

Trata-se, portanto de uma doença de alta possibilidade de contaminação, baixa infectividade e baixa patogenicidade (CAMARGO et al., 2010). Além da baixa prevalência entre roedores, a presença de água encanada na maioria dos domicílios, assim como fossa séptica, poderia justificar a baixa prevalência, quando comparada à população ribeirinha, pois estes fatores poderiam colaborar com a baixa exposição da população humana a ovos embrionados.

O exame clínico dos quatro moradores com sorologia (IFI) positiva para *C. hepatica*, na diluição 1:400, não apresentou nenhuma anormalidade após minuciosa anamnese e exame físico que pudesse ser relacionada a alterações nas suas funções hepáticas. Com relação aos exames laboratoriais (Tabela 15) se pode ver que três deles não apresentaram qualquer anormalidade que possa ser detectada através dos mesmos, porém um apresenta discreto aumento nas dosagens de bilirrubina total e bilirrubina indireta. Quanto à ultrassonografia do fígado e vias biliares ela foi realizada em três deles, em um, porém, não foi possível devido à mudança de cidade.

A dor abdominal e icterícia, presente nas hepatites, é também um sinal clínico observado em humanos parasitados por *C. hepatica* (ILHA; BARROS, 2000). Por essas razões devemos considerar a possibilidade de infecção pela *C. hepatica* como diagnóstico diferencial nos casos suspeitos de hepatite B, mesmo com a baixa prevalência encontrada.

Os três moradores submetidos a ultrassonografia, apesar de não apresentarem sinais clínicos de doença hepática, por decisão da equipe médica envolvida com o trabalho, foram tratados com Tiabendazol na dosagem de 500 mg/dia por 21 dias (CHOE et al., 1993) Optou-se pelo não uso da Predinisona devido ao ótimo estado geral dos mesmos, já mencionado anteriormente.

Estudos posteriores em outros bairros ou cidades mais antigas do estado como Guajará-Mirim, podem auxiliar na melhor compreensão desta zoonose em Rondônia.

6 CONCLUSÃO

- Foi encontrada baixa prevalência em relação à literatura, de infecção por *C. hepatica* em humanos e roedores após analisar através de exames anatomopatológicos do fígado de 50 ratos capturados na periferia das moradias da referida área e após fazer sorologia através de IFI de 480 pessoas dessa mesma área.
- Foi detectada entre os moradores a presença de pessoas com a infecção espúria, que se caracteriza por uma sorologia (IFI) positiva em uma baixa diluição do soro, isto é, 1:150. Este indicador demonstra que há a contaminação das pessoas por ovos de *C. hepatica*. Esta prevalência é muito menor em relação à população ribeirinha ($\chi^2 = 154,6$, $p < 0,0000001$, provavelmente pelo hábito desta em ingerir vísceras de animais silvestres infectados pela *C. hepatica*).
- Os mesmos dados apontam para uma prevalência baixa aproximada de 1% de infecções verdadeiras que devem entrar como diagnóstico diferencial de hepatites virais e leptospirose. Deve ser enfatizado que o tratamento imediato da capilaríase reduz sua letalidade (BELDING, 1965; CHOE et al., 1993; PESSOA, 1988; SAWAMURA, 1999).
- Mesmo a prevalência sendo baixa, seria interessante que a prefeitura melhorasse a urbanização para evitar a presença de ratos.
- Em concordância com sugestão de Assis et al. (2004), considerando a alta prevalência de infecção por *C. hepatica* de ratos nas grandes cidades e as más condições de higiene, que tantas vezes, prevalecem nos arredores das populações urbanas pobres, parece lógico suspeitar que as infecções humanas com este helminto possam ocorrer em tal ambiente. Um bom teste sorológico para o diagnóstico de infecção por *C. hepatica* poderia ser incluído no diagnóstico diferencial quando crianças ou mesmo adultos apresentarem hepatoesplenomegalia, febre inexplicável e eosinofilia. A disponibilidade de uma ferramenta que permita um diagnóstico confiável e prático facilitaria futuras investigações para determinar o real papel da *C. hepatica* nas infecções hepáticas humanas, patologia relativamente comum em nosso meio.
- Na tentativa de esclarecer melhor a situação encontrada neste estudo, de baixa prevalência da infecção pela *C. hepatica*, em uma área urbana da cidade de Porto Velho – RO caberiam duas sugestões: a primeira seria ampliar a área de estudo,

realizando novas pesquisas em outros bairros da cidade ou em Guajará-Mirim, cidade próxima e tão antiga quanto Porto Velho e a segunda seria ampliar a amostra capturando e analisando mais ratos.

REFERÊNCIAS⁴

- AHMED, L. el Dib N. A.; el BORAIEY, Y.; IBRAHIM, M. *Capillaria philipinensis*: an emerging parasite causing severe diarrhea Egypt. *J. Egypt. Soc. Parasitol.*, v. 2, p. 483-493, 1999.
- AKIYOSHI, H.; TERADA, T. Mast cell, myofibroblast and nerve terminal complexes in carbon tetrachloride-induced cirrhotic rat livers. *J. Hepatol.*, v. 29, p. 112-119, 1998.
- ANDRADE, Z. A. Contribution to the study of septal fibrosis of the liver. *Internat. J. Exper. Pathol.*, v. 72, p. 533-562, 1991.
- ANDRADE, Z. A.; ASSIS, B. C. A.; SOUZA, M. M. *Capillaria hepatica*: papel em patologia humana e potencial como modelo experimental. In: COURA, J. R. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005. c. 94, p. 1121-1132, 2005.
- ASSIS, B. C. et al. A contribution to the diagnosis of *C. hepatica* infection by indirect immunofluorescence test. *Mem. I. Oswaldo Cruz*, v.99, 2, p. 173 – 177, 2004.
- ATTAH, E. B. et al. Hepatic capillariasis. *Am. J. Clin. Pathol.*, v. 79, p. 127–130, 1983.
- BANZON, T.; LEWERT, R. M.; YOGORE, M. G. Serology of *Capillaria philipinensis* infection: Reactivity of human sera to antigens prepared from *Capillaria obsignata* and other helminths. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 24, p. 256-263, 1975.
- BARRETT, M. W.; CHALMERS, G. A. *Capillaria hepatica* (Nematoda: Trichuridae) in pronghorn antelope (*Antilocapra americana* Ord) in Alberta. *J. Wildlife Dis.*, v. 8, p. 332-334, 1972.
- BEAVER, P. C. et al. Chronic eosinophilia due to visceral *Larva migrans*. Report of three cases, *Pediatrics.*, v. 9, p. 7-19, 1952.
- _____. The nature of visceral *Larva migrans*. *J. Parasitol.*, v. 55, n.1, p. 3 – 12, 1969.
- BELDING, D. L. *Capillaria hepatica*. *Textbook of Parasitology*. 3. Ed. New York: Appleton-Century-Crofts, 1965. Chapter 12. p. 402-403.
- BERGER, T. et al. Hepatic capillariasis in a 1- year-old child. *Eur. J. Pediatr.*, v. 149, p. 333-336, 1990.
- BHATTACHARYA D.; SIKDAR A.; SARMA U.; GHOSH A.K.; BISWAS G. Concurrent infection of *Capillaria hepatica* and *Cysticercus fasciolaris* in rat (*Rattus rattus*)—a preliminary note. *Indian Vet. J.* v. 75. p. 486, 1998.

⁴ De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- BHATTACHARYA, et al. *Capillaria hepatica*, a parasite of zoonotic importance - A brief overview. *J. Commun. Dis.*, v. 31, p. 267-269, 1999.
- BHUNCHET, E.; EISHI, Y.; WAKE, K. Contribution of immune response to the hepatic fibrosis induced by porcine serum. *Hepatology*, v. 23, p. 811-817, 1996.
- BORUCINSKA, J. D. et al. Clinicopathological features and histopathology of experimental hepatic capillariasis in muskrats (*Ondatra zibethicus*). *J. Wildlife Dis.*, v. 33, p. 122-130, 1997.
- BORUCINSKA, J. D.; NIELSEN, S. W. Hepatic capillariasis in muskrats (*Ondatra zibethicus*). *J. Wildlife Dis.*, v. 29, p. 518-520, 1993.
- BOUCHET F. Intestinal capillariasis in neolithic inhabitants of Chalais (Jura, France). *Lancet, PubMed*, 1997.
- BROSIUS, O. T.; THOMAS, E. E.; BROSIUS, B. *Capillaria hepatica*; a case report. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, v. 42, p. 95-97, 1948.
- BUSTAMANTE-SARABIA, J.; SUSWILLO, R.; CONTRERAS-MORENO, E. *Capillaria hepatica* in a 19-month old boy, third case in Mexico. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, v. 53, p. 395-400, 1996.
- CABADA, M. M.; LOPEZ, M.; WHITE JR, A. C. *Capillaria hepatica* Pseudoinfection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 89, p. 609, 2013.
- CALLE, S. Parasitism by *Capillaria hepatica*. *Pediatrics*, v. 27, p. 648-655, 1961.
- CAMAIN, R.; DOR, X.; RANAIVO, F. Infestation hépatique à *Capillaria hepatica* chez un enfant de 11 mois. *Ann. Pediatr.* v. 12, p. 559-562, 1965.
- CAMARGO et al. Capillariasis (*Trichurida*, *Trichinellidae*, *Capillaria hepatica*) in the Brazilian Amazon: low pathogenicity, low infectivity and a novel mode of transmission. *Parasites & Vectors*, v. 3 p. 11, 2010.
- CAPRON, A. Immunity to schistosomes. *Curr Opin Immunol.*, v. 4, p. 419-424, 1992.
- CERUTI, R. et al. *C. hepatica* infection in wild brown rats (*Rattus norvegicus*) from the urban area of Milan, Italy. *J. Vet. Med., Series B*, v. 48, v. 3, p. 235-240, 2001.
- CHAIYABUTR, N. Hepatic capillariasis in *Rattus norvegicus*. *J. Sci. Soc. Thailand*, v. 5, p. 48-50, 1979.
- CHEETHAM, R. F.; MARKUS, M. B. Drug treatment of experimental. *Capillaria hepatica* infection in mice. *Parasitol. Res.*, v. 77, p. 517-520, 1991.
- CHIEFFI, P. P. et al. *Capillaria hepatica* em Murídios capturados no município de São Paulo, SP, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 23, p.143-6, 1981.

CHINEME, C. N.; IBRAHIM, M. A. Hepatic capillariasis in African giant rats (*Cricetomys gambianus* Waterhouse). *J. Wildlife Dis.*, v. 20, p. 341-342, 1984.

CHOE, G. et al. Hepatic capillariasis: first case report in the Republic of Korea. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 48, p. 610-625, Review, 1993.

CISLAGHI, F.; RADICE, C. Infestations by capillaria hepatica. 1st in vivo observation in Italy. *Minerva Pediatr.*, c. 23, p. 605, 1971.

_____. Infection by *Capillaria hepatica*. First case report in Italy. *Helv. Paediatr. Acta.*, v. 25, p. 647-654, 1970.

CLAVERIA, F. G et al. Parasite biodiversity in *Rattus spp* caught in wet markets. Southeast. Asian. *J. Trop. Med. Public. Health.*, v. 36, (Suppl I), p. 146-8, 2005.

COCHRANE, J. C.; SAGORIN, L.; WILCOCKS, M. G. *C.hepaticainfection* in man; a syndrome of extreme eosinophilia, hepatomegaly and hyperglobulinaemia. *S Afr Med J.*, v. 31, p. 751-755, 1957.

COCHRANE, J. C.; SKINSTAD, E. E. Capillaria hepatica in man-followup of a case. *S. Afr. Med. J.*, v. 34, p. 21-22, 1960.

COIMBRA JR. C. E. A.; MELLO, D. A. Enteroparasitos e Capillaria SP entre o grupo Surui, Parque Indígena Aripuanã, Rondônia. *Mem. I. Oswaldo Cruz*, v. 76, p. 299-303, 1981.

COLLIER, L.; BALOWS, A.; SUSSMAN, M. *Strongyloides and Capillaria*. In: Topley's *Microbiology and Microbial Infections*. New York: Oxford University Press, 1998. v. 9, p. 585-595.

DAVIS, D. E. The relation between the level of population and the prevalence of *Leptospira*, *Salmonella* and *Capillaria* in Norway rats. *Ecology*. v. 32, p. 465-468, 1951. doi: 10.2307/1931723.

DIVE, G. H.; LAFRENAIS, H. M.; Mc ARTHUR, W. I. A case of deposition of the eggs of hepaticola hepatica in the human liver with a note on the identity of the eggs. *Journ. Roy. Army Med. Corps.*, v. 43, p. 1-4, 1924.

DRONDA, F.; CHAVES, F.; LOPEZ-VELEZ, R. Human intestinal capillariasis in an área of nonendemicity; *Clin. Infect. Dis.*, v. 17, p. 909-912, 1993.

EASTERBROOK, J. D. et al. A survey of zoonotic pathogens carried by Norway rats in Baltimore, Maryland USA *Epidemiol. Infect.*, v. 15, p. 1-8, 2007.

EATON, R. D. P. Current problems in parasitology in Canadian native peoples. *Acta Sociomed Scand Suppl.*, v. 6, p. 249-253, 1972 Review.

EL GEBALY M.W.; NASSERY S. F.; EL AZZOUNI M. Z.; HAMMOUDA N. A.; ALLAN S. R. Effect of menbendazole and ivermectin in experimental hepatic capillarisis: parasitological, scannig electron microscopy and immunological studies. *J Egypt Soc Parasitol.*, vol. 26, p. 261-72, 1996.

- EL NASSERY S. F.; EL GEBALY M. W.; EL AZZOUNI M. Z.; HAMMOUDA N. A.; EL SHENAWIE S.; ALLAN S.R. Effect of mebendazole and ivermectin in experimental hepatic capillaries B: histopathological and ultrastructural studies. *J Egypt Soc Parasitol.*, vol. 26, p. 315-26, 1996.
- ENGLER, G.; SANCHEZ, G. *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893); a case report. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, v. 43, p. 443–444, 1950.
- EWING, G. M.; TILDEN, I. L. *Capillaria hepatica*; report of fourth case of true human infestation. *J. Pediatr.*, v. 48, p. 341–348, 1956.
- FAIN, A. Observations sur *Hepaticola hepatica* (Bancroft, 1893) Hall 1916 au Congo Belge. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, v. 33, p. 107-117, 1953.
- FAN, P. C.; CHUNG, W. C.; CHEN, E. R. *Capillaria hepatica*: a spurious case with a brief review. *Kaohsiung J. Med. Sci.*, v. 16, p. 360–367, 2000, Review.
- FARHANG-AZAD, A. Ecology of *C.hepatica* (Bancroft 1893) (Nematoda). II. Egg-releasing mechanisms and transmission. *J. Parasitol.*, v. 63, p. 701-706, 1977.
- FAUST, E. C. Investigations in Panama during the summer of 1930. *Science*, v. 73, p. 43–45, 1930.
- FAUST, E. C.; MARTINEZ, W. H. Notes on helminths from Panama. II. Rare human nematode eggs in the feces of individuals from the Chagres River, Panama. *J. Parasitol.*, v. 21, p. 332-336, 1935.
- FERREIRA, L. A.; ANDRADE, Z. A. *Capillaria hepatica*: a cause of septal fibrosis of the liver. *Mem. I. Oswaldo Cruz*, v. 88, p. 441- 447, 1993.
- FIGUEROA, C. V. et al. Parasites of free-ranging small canids and felids in the Bolivian Chaco. *J. Zoo. Wildl. Med.*, v. 37, p. 130-4. 2006.
- FOSTER, A. O.; JOHNSON, C. M. An explanation for the occurrence of *Capillaria hepatica* ova in human feces suggested by the finding of three new hosts used as food. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 32, p. 639-644, 1939.
- FREEMAN, R. *Capillaria hepatica*. In: S.; WRIGHT, K. A. Factors concerned with the epizootiology of *Capillaria hepatica* in a population of *Peromyscus maniculatus* in Algonquin Park, Canada. *J. Parasitol.*, v. 46, p. 373-382, 1960.
- FUEHRER, H. P. An overview of the host spectrum and distribution of *Calodium hepaticum* (syn. *Capillaria hepatica*): part 2—Mammalia (excluding Muroidea). *Parasitol. Res.*, n. 113, p. 641–651, 2014.
- FUEHRER, H. P.; IGEL, P.; AUER, H. *Capillaria hepatica* in man - an overview of hepatic capillariosis and spurious infections. *Parasitol. Res.*, v. 109, p. 969-979, 2011.
- FUGASSA, M. H, et al. Paleoparasitological records in a canid coprolite from Patagônia, Argentina. *J. Parasitol.*, v. 92, p.1110-1113, 2006.

- FÜHRER, H. P. et al. Extraintestinal helminths of the common vole (*Microtus arvalis*) and the water vole (*Arvicola terrestris*) in Western Austria (Vorarlberg). *Parasitol. Res.*, v. 106, p. 1001–1004, 2010. doi:10.1007/s00436-010-1753-x.
- GALVÃO, V. A. An attempt at detecting *C.hepatica* infection in man. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 21, p. 231-236, 1979.
- GALVÃO, V. A. *Capillaria hepatica*. Estudo da incidência em ratos de Salvador - Bahia e dados imunopatológicos preliminares. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 10, p. 333-337, 1976.
- GALVÃO, V. A. Estudos sobre *Capillaria hepatica*: uma avaliação do seu papel patogênico para o homem. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 76, p. 415–433, 1981.
- GOMES, A. T. et al. *Capillaria hepatica* in rats: focal parasitic hepatic lesions and septal fibrosis run independent courses. *Mem. I. Oswaldo Cruz*, v. 101, p. 895-8, 2006 2006.
- GONSALVES, A. Q. et al. *Calodium hepaticum*: Household Clustering Transmission and the Finding of a Source of Human Spurious Infection in a Community of the Amazon Region. *PLoS. Negl. Trop. Dis.*, v. 6, n. 12, 2012. doi: 10.137.
- GONZÁLEZ, B. D. et al. Third case of human hepatic capillariasis in Mexico. *Rev. Invest. Clin.*, v. 48, p. 301-305, 1996.
- GOTARDO, B. M.; ANDRADE, R. G.; ANDRADE, Z. A. Hepatic pathology in *C.hepatica* infected mice. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 34, p. 341-346, 2000.
- GOVIL, H.; DESAI, M. *Capillaria hepatica* parasitism. *Indian. J. Pediatr.*, v. 63, p. 698–700, 1996.
- GRACZYK, T. K.; LOWENSTINE, L. J.; CRANFIELD, M. R. *Capillaria hepatica* (Nematoda) infections in human-habituated mountain gorillas (*Gorilla gorilla beringei*) of the Parc National de Volcans, Rwanda. *J. Parasitol.*, v. 85, p. 1168-1170, 1999.
- GUARDONE, L. et al. Ribosomal and mitochondrial DNA analysis of Trichuridae nematodes of carnivores and small mammals. *Vet. Parasitol.*, Oct. v. 18. 2013.
- HAMIR, A. N.; RUPPRECHT, C. E. Hepatic capillariasis (*Capillaria hepatica*) in porcupines (*Erethizon dorsatum*) in Pennsylvania. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 12, p. 463-465, 2000.
- HILKEN, G.; BUTTNER, D.; MILITZER, K. Three important endoparasites of laboratory woodchucks (*Marmota monax*) caught in the wild: *Capillaria hepatica*, *Ackertia marmotae*, and *Taenia crassiceps*. *Scand. J Lab. Anim. Sci.*, v. 30, p. 151-156, 2003.
- HOFFMANN, K. F.; WYNN, T. A.; DUNNE, D. W. Cytokine-mediated host responses during schistosome infections; waling the fine line between immunological control and immunopathology. *Adv. Parasitol.*, v. 52, p. 265–307, 2002.
- HOLLAND, M. et al. Proteins secreted by the parasitic nematode *Nippostrongylus brasiliensis* act as adjuvants for Th2 responses. *Eur. J. Immunol.*, v. 30, p. 1977–1987, 2000.

- HOLLAND, M. J. et al. Th2 induction by *Nippostrongylus* secreted antigens in mice deficient in B cells, eosinophils or MHC Class I-related receptors. *Immunol. Lett.*, v. 96, p. 93–101, 2005.
- HUANG, J. N.; LIN, J. X. The pathological diagnosis of the first case of *Capillaria hepatica* in Fujian province. *Zhongguo Renshou Gonghuanbing Zazhi*, v. 20, p. 556, In Li et al. (2010)
- ILHA, M. R.; BARROS, C. S. Capilariose hepatica em caes e gatos: 15 casos. *Ciência Rural*, v. 30, p. 665–669, 2000.
- ISHIMOTO, Y. Studies on helminths of voles in Hokkaido. I. Taxonomical study. *Jap. J. Vet. Res.*, v. 22, p. 1–12, 1974.
- JEONG, I. W. et al. Macrophages, myofibroblasts and mast cells in a rat liver infected with *Capillaria hepatica*. *J. Vet. Sci.*, v. 9, p. 211–213 2008.
- _____. Kinetics of macrophages, myofibroblasts and mast cells in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. *Anticancer Res.*, v. 22, p. 869–877, 2002.
- JUNCKER-VOSS, M. et al. Screening for antibodies against zoonotic agents among employees of the Zoologica Garden of Vienna, Schönbrunn, Austria. *Berl Munch Tierarztl. Wochenschr.*, v. 117 p. 404–409, 2004.
- JUNCKER-VOSS M, PROSL H, LUSSY H, ENZENBERG U, AUER H, NOWOTNY N. Serological detection of *Capillaria hepatica* by indirect immunofluorescence assay. *J Clin Microbiol.*, v. 38, p. 431–433, 2000, Review
- JURIS, P.; VILAGIOVÁ, I.; PLACHÝ, P. The importance of flies (Diptera-Brachycera) in the dissemination of helminth eggs from sewage treatment plants. *R. Vet. Med.*, v. 40 p. 282–292. 1995.
- KALLICHURUM, S.; ELSDON-DEW, R. *Capillaria* in man: a case report. *S. Afr. Med. J.*, v. 35, p. 860–861, 1961.
- KANE, C. et al. Helminth antigens modulate TLR-initiated dendritic cell activation. *J. Immunol.*, v. 173, p. 7454–7461, 2004.
- KAPLAN, K. J.; GOODMAN, Z. D.; ISHAK, G. Eosinophilic granuloma of the liver. A characteristic lesion with relationship to visceral *Larva migrans*. *Am. J. Surg. Pathol.*, v. 25, p. 1316–1321, 2001.
- KEVEN, K. et al. Cystic infection of the liver in a maintenance haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. v. 16, p. 859–860, 2001.
- KIM, D. K.; JOO, K. H.; CHUNG, M. S. Changes of cytokine mRNA expression and IgG responses in rats infected with *Capillaria hepatica*. *Korean. J. Parasitol.*, v. 45 p. 95–102. 2007.
- KIM, M. K. et al. The first human case of hepatic dirofilariasis. *J. Korean. Med. Sci.*, v. 17, p. 686–690, 2002.

- KLENZAK, J. et al. Hepatic capillarisis in Maine presenting as a hepatic mass. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 72, p. 651–653. 2005.
- KLISIEWICZ, D. R. et al. High occurrence of *Calodium hepaticum* (syn. *Capillaria hepatica*) spurious infection in a village in the Atlantic Forest of southern Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, ahead of print Epub, 2014.
- KOEI, J.; SMITH, D. Solitary necrotic nodule revisited. *ANZ. J. Surg.*, v. 78, p. 109–111, 2008.
- KOHATSU, H. et al. Space-occupying lesion in the liver due to *Capillaria* infection *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 52, p. 414–418. 1995.
- KOKAI, G. K. et al. *Capillaria hepatica* infestation in a 2-year-old girl. *Histopathology*, v. 17, p. 275–277, 1990.
- LANDOLFI, J. A. et al. Hepatic *Calodium hepaticum* (Nematoda) infection in a zoo colony of black-tailed prairie dogs (*Cynomys ludovicianus*). *J. Zoo Wildlife Med.*, v. 34, p. 371–371, 2003.
- LAYNE, J. N.; GRIFFO, J. V. Incidence of *Capillaria hepatica* in populations of the Florida deer mouse, *Peromyscus floridanus*. *J. Parasitol.*, v. 47, p. 31–37, 1960.
- LAYNE, J. N.; WINEGARNER, C. E. Occurrence of *C. hepatica* in the spotted skunk in Florida. *J. Wildl. Dis.*, v. 7, p. 256–257, 1971.
- LE BAILLY, M. Evolution de la relation hôte/parasite dans les systèmes lacustres nord alpins au Néolithique (3900–2900 BC), et nouvelles données dans la détection des paléoantigènes de Protozoa. (PhD dissertation - Université de Reims Champagne-Ardenne). Reims, 2005.
- LEE, C. W. *The experimental studies on Capillaria hepatica*. Kisaengchunhak Chapochi., v. 2, p. 63–80, 1964.
- LEE, K. Y.; EOM, K. S.; RIM, H. J. [Micro-ELISA test in *Capillaria hepatica* of white rat using soluble egg antigen]. *Korea Univ. Med. J.*, v. 22, p. 33–41, 1985.
- LEMOES, Q. T.; MAGALHÃES-SANTOS, I. F.; ANDRADE, Z. A. Immunological basis of septal fibrosis of the liver in *Capillaria hepatica*-infected rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 36, p. 1201–1207, 2003.
- LI, C. D.; YANG, H. L.; WANG, Y. *Capillaria hepatica* in China. *World J. Gastroenterol.* v. 16, p. 698–702, 2010.
- LIM, J. H. Toxocariasis of the liver: visceral larva migrans. *Abdm Imaging.*, v. 33, p. 151–156, 2008. Review,.
- LIN, X. M. et al. 1 case of *Capillaria hepatica* infection. *Zhongguo Jishengchongbing Fangzhizhi Zhi*, v. 17, p. 230, 2004 In Li et al. 2010.

LUBINSKY (1956) FAUST, E. C., MARTINEZ, W. H. (1935) Notes on helminths from Panama. II. Rare human nematode eggs in the feces of individuals from the Chagres River, Panama. *J. Parasit.*, v. 21, p. 332–336, 1931.

LUBINSKY, G. On the Probable presence of parasitic liver cirrhosis in Canada. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, v. 20, p. 457–465, 1956.

LUTTERMOSER, G. W. An experimental study of *C.hepatica* in the rat and the mouse. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 27, p. 321–340, 1938a.

_____. Factors influencing the development and viability of the eggs of *Capillaria hepatica*. *Am. J. Epidemiol.*, v. 27, p. 275–289, 1938b.

MacARTHUR, W. P. A case of infestation of human liver with *Hepaticola hepatica* (Bancroft, 1893) Hall, 1916; with sections from the liver. *Proc. R. Soc. Med.*, v. 17, p. 83–84, 1924.

MACCHIONI, F. et al. *Calodium hepaticum* (Nematoda: Capillaridae) in a red fox (*Vulpes vulpes*) in Italy with scanning electron microscopy of the eggs. *Folia Parasit.*, v. 60, p. 102–104, 2013.

MacDONALD, A. S. et al. CD8-dendritic cell activation status plays an integral role in influencing Th2 response development. *J. Immunol.*, v. 167, p. 1982–1988, 2001.

MACHADO, E. R.; SANTOS, D. S.; COSTA-CRUZ, J. M. Enteroparasites and commensals among children in four peripheral districts of Uberlândia, State of Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 41, p. 581–585, 2008.

MAIZELS, R. M. et al. Helminth parasites-masters of regulation. *Immunol. Rev.*, v. 201, p. 89–116, 2004.

MAIZELS, R. M. Infections and allergy-helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr. Opin. Immunol.*, v.17, p. 656–661, 2005.

MAIZELS, R. M.; YAZDANBAKHS, M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat. Ver. Immunol.*, v. 3, p. 733–744, 2003.

MANDORINO, L; REBOUÇAS, M. M. Hepatic capliariasis in catitu (*Tayassu tajacu*). *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v. 58, p. 61–62. 1991.

MATAMOROS, Y; VELAZQUEZ, M; PASHOV, B. Parasitos intestinales del tepezcuinte Agouti paca (*Rodentia: Dasyproctidae*) em Costa Rica. *Ver. Biol. Trop.*, v. 39, p. 173–176, 1991.

MATSUDA, S. et al. Cytokine mRNA expression profiles in rats infected with the intestinal nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. *Infect Immun.*, v. 63, p. 4653–4560, 1995.

MATSUO, J.; NAKASHIO, S. Prevalence of fecal contamination is sandpits in public parks in Sapporo City, Japan. *Vet Parasitol.*, v. 128, p. 115–119. 2005.

McCONCHIE, B. W. et al. *Ascaris suum*-derived products suppress mucosal allergic inflammation in an interleukin-10-independent manner via interference with dendritic cell function. *Infect. Immun.*, v. 74, p. 6632–6641, 2006.

McQUOWN, A. L. *Capillaria hepatica*. *Am. J. Clin. Pathol.*, v. 24 (4), p. 448–452, 1954.

_____. *Capillaria hepatica*; report of genuine and spurious cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 30, p. 761–767, 1950.

MEAGHER, S. Physiological responses of deer mice (*Peromyscus maniculatus*) to infection with *Capillaria hepatica* (Nematoda). *J. Parasitol.*, v. 84, p. 1112–1118, 1998.

MEIRA, J. A. Nota sobre helmintos encontrados nos ratos de São Paulo. *Brasil Med.*, v. 45, p. 1212–1216, 1931.

MIZGAJSKA, H. Biological infection of soil in the flooded area of Wrocław City. *Waid Parazytology*, v. 45, p. 89–93, 1999.

MORAVEC, F. Proposal of a new systematic arrangement of nematodes of the family Capillariidae. *Folia Parasitol (Praha)*. v. 29, p. 119–132, 1982.

MORAVEC, F.; GARIBALDI, F. *Huffmanella paronai* sp. n. (Nematoda: Trichosomoididae), a new parasite from the skin of swordfish *Xiphias gladius* in the Ligurian sea (Western Mediterranean). *Folia Parasitol (Praha)*. v. 47, p. 309–313, 2000.

MORAVEC, F. Proposal of a new systematic arrangement of nematodes of the family Capillariidae. *Folia Parasitol (Praha)*. v. 29, p. 119–132, 1982.

MOSMANN, T. R.; SAD, S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*, v. 17, p. 138–146, 1996.

MOWAT, V. et al. Histopathological features of *Capillaria hepatica* infection in laboratory rabbits. *Toxicol Pathol.*, v. 37, p. 661–666, 2009.

MÜLLER, J. G. et al. Hepatic capillariasis. Morphology and differential diagnosis. *Pathologe*, v. 11, p. 300–303, 1990.

NABI, F. et al. *Capillaria hepática* infestation. *Indian. Pediatr.*, v. 44, p. 781–782, 2007.

NAKAMURA, N. Parasitic lesions of bovine liver attributed to capillaria species. *J. Comp. Pathol.*, v. 132, p. 132–228, 2005.

NATION, P. N.; DIES, K. H. Case report: *Capillaria hepatica* in a horse. *Can. Vet. J.*, v. 19, p. 315–316, 1978.

ODUNJO, E. O. Helminthic anaphylactic syndrome (HAS) in children. *Pathol Microbiol.*, v. 35, p. 220–223, 1970.

- OKULEWICZ, A.; ZALENSNY, G.; ZAKLAD, M. *Biodiversity of nematode fauna*. Parazytologii, Instytut Genetyki i Mikrobiologii, Uniwersytet Wroclaski, Wiad. Parazyto, v. 51, p. 9-14, 2005.
- OLIVEIRA, L.; SOUZA, M. M.; ANDRADE, Z. A. *Capillaria hepatica*-induced hepatic fibrosis in rats (Paradoxical effect of repeated infections). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 37, p. 123-127, 2006.
- OLIVEIRA, R. F.; ANDRADE, Z. A. Worm load and septal fibrosis of the liver in *Capillaria hepatica*-infected rats. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 96, p. 1001–1003, 2001.
- OLIVEIRA, V. C.; MELLO, R. P.; D'ALMEIDA, J. M. Dípteros muscóides como vetores mecânicos de ovos de helmintos em jardim zoológico, Brasil Muscoid dipterans as helminth eggs mechanical vectors at the zoological garden, Brazil *Ver. Saúde Pú.*, v. 36, p. 614-620, 2002.
- OLIVEIRA, L.; SOUZA, M. M.; ANDRADE, Z. A. *Capillaria hepatica*-induced hepatic fibrosis in rats (Paradoxical effect of repeated infections). *Rev. Soc. Bras. Med.*, v. 37, p. 123-127, 2004.
- ORIHUELA-CHÁVEZ, O. E. et al. Capilariasis hepática en niños: reporte del cuarto caso en México. *Enf. Infecc. Microbiol.*, v. 26, p. 86–88, 2006.
- OTTO, G. F. et al. Eosinophilia and hepatomegaly due to *Capillaria hepatica* infection. *Bull Johns Hopkins Hosp.*, v. 94, p. 319–336, 1954.
- PALHANO-SILVA, C. S. et al. Intestinal parasitic infection in the Surui Indians, Brazilian Amazon. *Interciencia*, v. 34, p. 259–264, 2009.
- PAMPIGLIONE, S.; CONCONI, G. Primo caso Capillariosi epatica osservata nell'uomo in Italia. *Parassitologia*, v. 12, p. 125–134, 1970.
- PAMPIGLIONE, S.; GUSTINELLI, A. Letter to the Editor. *J. Korean. Med. Sci.*, v. 23, p. 560-561. 2008.
- PANNENBECKER, J. et al. Severe liver involvement by *Capillaria hepatica* Monatsschr Kinderheilkd, v. 138, p. 767-771, 1990.
- PARAMASVARAN, S. et al. Helminth infections in small mammals from Ulu Gombak Forest Reserve and the risk to human health. *Trop. Biomed.*, v. 22, p. 191-194, 2005.
- PARONETTO, F.; POPPER, H. Chronic liver injury induced by immunologic reactions. Cirrhosis following immunization with heterologous sera. *Am. J. Pathol.*, v. 49, p. 1087-1101, 1966.
- PEARCE, E. J.; KANE, C. M.; SUN, J. Regulation of dendritic cell function by pathogen-derived molecules plays a key role in dictating the outcome of the adaptive immune response. *Chem. Immunol. Allergy.*, v. 90, p. 82–90, 2006.

PEARCE, E. J. et al. Down-regulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth *Schistosoma mansoni*. *J Exp Med.*, v. 173, p. 159–166, 1991.

PEREIRA, V. G.; FRANÇA, L. C. M. Human *Capillaria hepatica* infection. Report of a case treated successfully. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med.*, São Paulo, v. 36, p. 31–34, 1981.

_____. Successful treatment of *Capillaria hepatica* infection in an acutely ill adult. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 32, p. 1272–1274, 1983.

PEREIRA, V. G.; MATTOSINHO, F. L. C. Successful treatment of *Capillaria hepatica* infection in an acutely ill adult. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 32, p. 1272–1274, 1983.

PEREIRA, V. M. M. Estudo da helmintofauna de *Mus musculus* (Rodentia) em São Miguel (Açores): factores indutores de diversidade e potencial zoonótico. Mestrado em Biologia Humana e Ambiente. Universidade de Lisboa - Faculdade de Ciências - Departamento de Biologia Animal. 2009.

PESSOA, S. B. Superfamília Trichinelloidea. In: PESSOA, S. B.; MARTINS, A. V. eds. *Pessoa Parasitologia Médica*. 11. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p. 516-522.

PHILIPS, J. R. et al. The effectiveness of different rat IgG subclasses as IgE-blocking antibodies in the rat basophil leukaemia cell model. *Immunol. Cell. Biol.*, v. 77, p. 121–126, 1999.

PIAZZA, R.; CORREA, M. O.; FLEURY, R. N. On case of human infestation with *Capillaria hepatica*. *Rev. Inst. Med. Trop.*, v. 5, p. 37-41, 1963.

PIZZI, R. et al. *Capillaria hepatica* (syn *Calodium hepaticum*) in primates in a zoological collection in the UK. *Vet. Rec.*, v. 163, p. 690-691, 2008.

POWELL, M. R. et al. Cytokine mRNA levels in the hearts of inbred mice that develop different degrees of cardiomyopathy during infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasite Immunol.*, v. 20, p. 463–744, 1998.

RAMOS, S. G. et al. Captopril reduces collagen and mast cell and eosinophil accumulation in pig serum-induced rat liver fibrosis. *Pathol. Int.*, v. 44, p. 655-661, 1994.

REDROBE, S. P.; PATTERSON-KANE, J. C. *Calodium hepaticum* (syn. *Capillaria hepatica*) in captive rodents in a zoological garden. *J. Comp. Pathol.*, v. 133, p. 73-76, 2005.

REPERANT, L. A.; DEPLAZES, P. Cluster of *Capillaria hepatica* infections in noncommensal rodents from the canton of Geneva, Switzerland. *Parasitol. Res.*, v. 96, p. 340-342, 2005.

RESENDES, A. R. et al. Prevalence of *Calodium hepaticum* (Syn. *Capillaria hepatica*) in house mice (*Mus musculus*) in the Azores archipelago. *Vet. Parasitol.* v. 160, 2009.

ROBERTS, M. et al. The effect of habitat on the helminth parasites of an island population of the Polynesian rat (*Rattus exulans*). *J. Zool.*, v. 227, p. 109-125, 1992.

ROMERO, G. F.; MENDIOLA, J.; BIAJI, F. Elevated eosinophilia with visceral manifestation. IV. 1st case of *Capillaria hepatica* infection reported in Mexico. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, v. 19, p. 473–479, 1962.

RUAS, J. L. et al. Infecção por *Capillaria hepatica* em carnívoros silvestres (*Licalopex gymnocercus* e *Cercocyon Thoui*) na região sul do Rio Grande do Sul. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v. 70, n. 2, p. 125-130, 2003.

SANDGROUND, J. H. Parasitic nematodes from East Africa and Southern Rhodesia. *Bull. Mus. Comp. Zool. (Harvard)*, v. 15, p. 263–293, 1933.

SANTOS, A. B.; TOLENTINO JR. M.; ANDRADE, Z. A. Pathogenesis of hepatic septal fibrosis associated with *Capillaria hepatica* infection of rats. *Rev. Soc. Bras. Med. Tro.*, v. 34, p. 503-506, 2001.

SAWAMURA, R. et al. Hepatic Capillariasis in Children: Report of 3 cases in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 61, p. 642-647, 1999.

SCHMIDT, S. Untersuchungen zum Vorkommen von *Capillaria hepatica* und Metazestoden der Cyclophyllida bei Wildmäusen in Deutschland. PhD Thesis, Universität., Veterinärmedizinische Fakultät, Leipzig: 145 p., 2001.

SCHMIDT, S.; HAUPT, W.; RIBBECK, R. *Capillaria hepatica* – ein seltener Zoonose-Erreger. Vorkommen bei Mäusen. *Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol.*, v. 20, p. 131-136, 1998.

SCHOUTEN, H.; SURIEL-SMEETS, R. M.; KIBBELAAR, M.A. The simultaneous occurrence of ova resembling *Dicrocoelium dentriticum* or *Capillaria hepatica* in the stools of inhabitants of Curaçao. *Trop. Geogr. Med.* v. 20, p. 271-275, 1968.

SCHWARTZBROD, J.; BANAS, S. Parasite contamination of liquid sludge from urban wastewater treatment plants. *Water Sci. Technol.*, v. 47, 2003.

SEKIKAWA, H. et al. First human case of *Capillaria hepatica* infection in Japan. *Jpn. J. Parasitol.*, v. 40, p. 528–532, 1991.

SEO, B. S. et al. Studies on the parasitic helminthes of Korea II. Parasites of the rat, *Rattus norvegicus* Erxl. in Seoul, with the description of *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893) Travassos, (1915). *Korean J. Parasitol.*, v. 2, p. 55-62, 1964.

SHIGA, A. et al. Morphological and immunohistochemical studies on porcine serum-induced rat liver fibrosis. *J. Vet. Med. Sci.* v. 59, p. 159–167, 1997.

SHIMALOV, V. V.; SHIMALOV, V. T. Helminth fauna of the red squirrel (*Sciurus vulgaris* Linnaeus, 1758) in Belorussian Polesie. *Parasitol. Res.*, n. 88, 2002.

SHORB, D. A. Experimental infestation of white rats with *Hepaticola hepatica*. *J. Parasitol.*, v. 17, p. 151-154, 1931.

- SIANTO, L. et al. Animal helminths in human archaeological remains: a review of zoonoses in the past. *Rev. Inst. Med. Trop. S. P.*, v. 51, p. 119–130, 2009.
- SILVERMAN, N.H.; KATZ, J. S.; LEVIN, S. E. *Capillaria hepática* infestation in a child. *S. Afr. Med. J.*, v. 47, p. 219–221, 1973.
- SINGLETON, G. R.; CHAMBERS, L. K. A manipulative field experiment to examine the effect of *Capillaria hepatica* (Nematoda) on wild mouse populations in southern Australia. *Int. J. Parasitol.*, v. 26, p. 383–398, 1996.
- SINGLETON, G. R. et al. The geographic distribution and host range of *Capillaria hepatica* (Bancroft) (Nematoda) in Australia. *Int. J. Parasitol.*, v. 21, p. 945–957, 1991.
- SKRJABIN, K.L.; PODIAPOLSKALA, V. P.; SHIKHOBALOVA, N. P. (1929) Neue Faelle der Hepaticolosis beim Menschen. *Russk Zhurnal Trop. Med.* v. 7, p. 449–450, In Lubinsky (1956)
- ŠLAIS, J.; STĚRBA, J. Solitary liver granulomas in man caused by *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893) in Czechoslovakia. *Folia Parasitol.* v. 19, p. 373–374, 1972.
- ŠLAIS, J. The finding and identification of solitary *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893) in man from Europe. *Folia Parasitol.*, v. 20, p. 149–161, 1973.
- SOARES et al. *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893)(Nematoda) entre populações indígenas e mamíferos silvestres no noroeste do Estado do Mato Grosso, Brasil, 2000. *Rev. Pan-Amaz. Saude*, v. 2, p. 35–40, 2011.
- SOLOMON, G. B.; HANDLEY, C. O. J. R. *C. hepatica* (Bancroft, 1893). in Appalachian Mammals. *J. Parasitol.*, v. 57, n. 5, p. 1142–1144, 1971.
- SOUZA, M. M. et al. Effect of interferon- α on experimental septal fibrosis of the liver - Study with a new model. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 96, p. 343–348, 2001.
- _____. Hepatic capillariasis in rats: a new model for testing anti-fibrosis drugs. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 33, p. 1329–1334, 2000.
- _____. Significance and fate of septal fibrosis of the liver. *Hepatol. Res.*, v. 35, p. 31–36, 2006a.
- _____. Pathogenesis of septal fibrosis of the liver. (An experimental study with a new model). *Pathol Res Pract* (in press), 2006b.
- SPRATT, D. M.; SINGLETON, G. R.; The effects of *Capillaria hepatica* (Nematoda) on natality and survival to weaning in BALB/C mice. *Aust. J. Zool.*, v. 34, p. 677–681, 1986
- STIDWORTHY, M. F. et al. *Capillaria hepatica* in primates in zoological collections in the British isles. *Vet. Rec.*, v. 164, 2009.

- STOJČEVIĆ, D.; MARINCULIĆ, A.; MIHALJEVIĆ, Ž. Prevalence of *Capillaria hepatica* in Norway rats (*Rattus norvegicus*) in Croatia. *Vet. arhiv.* v. 72, p. 141–149, 2002.
- STRAW, A. et al. CD154 plays a central role in regulating dendritic cell activation during infection that induce Th1 or Th2 responses. *J. Immunol.*, v. 170, p. 727–734, 2003.
- SUGAYA, H. et al. Cytokine responses in mice infected with *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasitol. Res.*, v. 83, p. 10–15, 1997.
- SUMNER, D.; TINSLEY, E. G. Encephalopathy due to visceral larva migrans. *J. Neurol. Neurosurg. Ps.*, v. 30, p. 580–584, 1967.
- TERRIER, P. et al. Hepatic capillariasis in a 2-year-old boy [case report]. *J. Pediat. Gastroenterol. Nutr.*, v. 28, p. 338–340, 1999.
- TESANA, S.; PUAPAIROJ, A.; SAESEOW, O. Granulomatous, hepatolithiasis and hepatomegaly caused by *Capillaria hepatica* infection: first case report of Thailand. *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.*, v. 38, p. 636–640, 2007.
- TIETZ, S. M. et al. Parasites of pigeons (*Columba livia*) in urban areas of lages, Southern Brazil. *Parasitol. Latinoam.*, v. 62 p. 3-4 Santiago dic. 2007.
- TIMI, J. T.; ROSSIN, M. A.; LANFRANCHI, A. L. A new species of *Capillaria* (Nematoda: Capillariidae) parasitizing Conger orbignianus (Pisces Congredae) from Argentina. *J. Parasitol.*, v. 92, p. 628–30 2006.
- TURHAN, B. et al. Insan Karacigerinde *Capillaria hepatica* (BANCROFT, 1893) TRAVASSOS 1915. *Mikrobiologie Dergisi*, v. 7, p. 149–159, 1954.
- VARGAS, C. G. et al. *Capillaria hepatica*. Report of the 2nd cased found in the Mexican Republic. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, v. 36, p. 909–917, 1979.
- VOGEL, H. Beitrage zur Epidemiologie der Schistosomiasis in Liberia and Franzossich-Guinea. *Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg.*, v. 36, p. 108–135, 1932.
- WANG, Z. Q.; CUI, J. Persistent febrile hepatomegaly with eosinophilia due to hepatic capillariasis in Central China. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, v. 105, p. 469–472, 2011.
- WARD, R. L.; DENT, J. H. *Capillaria hepatica* infection in a child. *Bull. Tulane Univ. Med. Fac.*, v. 19, p. 27–33, 1959.
- WEIDMAN, F. D. Hepaticoliasis, a frequent and sometimes fatal verminous infestation of the livers of rats and other rodents. *J. Parasitol.*, v. 12, p. 19–25, 1925.
- WOBESER, G.; ROCK, T. W. *Capillaria hepatica* (Nematoda: Trichuridae) in a coyote (*Canis latrans*). *J. Wildlife Dis.*, v. 9, p. 225–226, 1973.
- WONGSAWASDI, I.; UKARAPOL, N.; LERTPRASERTSUK. The endoscopic diagnosis of intestinal capillariasis in a child: a case report. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health.*, v. 33 p.730–732. 2002.

WRIGHT, H. E. Further observations on the incidence of *Hepaticola* (*Capillaria*) *hepatica* ova in human feces. *Amer. J. Trop. Med.*, v. 18, p. 329–330, 1938.

WRIGHT, K. A. Observation on the life cycle of *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893) with a description of the adult. *Can. J. Zool.*, v. 39, p. 167–182, 1961.

XU, B. K.; LI, D. N. General condition on the rare human parasites in China. *Zhonghua Yixue Zazhi*, v. 59, p. 286–290, 1979.

XU, L. Q. et al. Report on 7 Cases of human spurious infection by *C. Hepatica* and observations on the infection from rat. *Chin J Zoonoses*, v. 4, p. 25–26, 1988.

YFANTI, G. et al. A woman with fever and jejunal stricture. *Lancet.*, v. 347, p. 802. 1996.

ZLATKOVIC, M., I.; STANKOVIC, L.; SARJANOVIC. *Capillaria hepatica* in a twenty month old child. 1998. Disponível em: <[http://www.angelfire.com/ma/institute of mother and child health.htm](http://www.angelfire.com/ma/institute%20of%20mother%20and%20child%20health.htm)>.