

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**HEVELIN LOVISA**

**INFECÇÕES HELMÍNTICAS EM GESTANTES: DO COMPROMETIMENTO  
MATERNO-FETAL AO TRATAMENTO**

**CURITIBA**

**2016**

**HEVELIN LOVISA**

**INFECÇÕES HELMÍNTICAS EM GESTANTES: DO COMPROMETIMENTO  
MATERNO-FETAL AO TRATAMENTO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mauren Isfer Anghebem.

**CURITIBA**

**2016**

## RESUMO

As infecções parasitárias estão entre os mais importantes problemas de saúde pública pois que afetam milhões de pessoas em todo mundo. Um grupo especial de pessoas afetadas são as gestantes, as quais apresentam 5 vezes maior susceptibilidade que mulheres não grávidas. Os principais helmintos que parasitam gestantes são: *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* e *Trichuris trichiura*. Uma das razões para a alta taxa de infecção parasitária em gestantes é a imunomodulação que ocorre durante a gestação para evitar a rejeição do feto. A regulação do sistema imunológico, envolvendo hormônios, citocinas e neurotransmissores, acaba por favorecer a instalação e reprodução do parasita. Uma helmintose intestinal durante a gestação geralmente é assintomática; entretanto, manifestações leves a severas na mãe e no feto já foram reportadas. Estas manifestações podem requerer o tratamento da helmintose e as drogas de escolha são os benzimidazólicos mebendazol e albendazol. Uma vez que os estudos sobre a segurança do uso desses medicamentos durante a gestação são discordantes, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão descritiva sobre a relação geo-helmintos e gestante, os efeitos da parasitose na mãe e no feto e os impactos da terapia anti-helmíntica.

**Palavras-chave:** Parasitoses, helmintoses, gestantes, anti-helmintos.

## SUMMARY

Parasitic infections are among the most important public health problems because they affect millions of people worldwide. Pregnant women are a special group of affected, and they are 5 times more susceptible than non-pregnant women. The major helminths found in pregnant women are: *Ascaris lumbricoides*, the hookworms *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus* and *Trichuris trichiura*. A plausible reason for the high rate of parasitic infection in pregnant women is the immunomodulation that occurs during pregnancy to prevent rejection of the fetus. The regulation of the immune system involving hormones, cytokines and neurotransmitters facilitate installation and reproduction of the parasite. Intestinal helminthiasis during pregnancy is usually asymptomatic; however, mild to severe manifestations in the mother and fetus have been reported. These manifestations may require treatment with benzimidazole mebendazole and albendazole. Since the studies on the safety of using these drugs during pregnancy are discordant, the aim of this study is to conduct a descriptive review on the relationship between soil-transmitted helminths and pregnant, the effects of parasitic infection in the pregnant and fetus and the impacts of anthelmintic therapy on those groups.

**Keywords:** parasitosis, helminthiasis, pregnant, antihelminthics.

## INTRODUÇÃO

As parasitoses são doenças infecciosas de alta prevalência em todo o mundo, constituindo um sério problema de saúde pública. Sua prevenção é simples e consiste no controle dos vetores e da saúde de animais, no tratamento profilático dos humanos e animais, no saneamento básico e higiene, e no fornecimento de água apropriada para o consumo (1).

Mesmo com um declínio na taxa de mortalidade por Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIPs) nos últimos vinte anos, estas enfermidades ainda matam mais de um milhão de pessoas no mundo todos os anos (2). Em 2012, as DIPs representaram quase 5% dos óbitos por grupo de causas no Brasil (3).

Algumas parasitoses têm sido negligenciadas e, somado a isso, as alterações ambientais, demográficas e sociais, os costumes e hábitos alimentares, o estado imunológico e susceptibilidade genética do hospedeiro e os deslocamentos populacionais são fatores que propiciam as elevadas taxas de infecção parasitária (1, 4). Estima-se que 25% da população mundial esteja infectada com um ou mais helmintos, sendo os mais comuns o *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* e o *Trichuris trichiura* (5).

A gestação é uma condição fisiológica na qual os hormônios esteroides e outros fatores associados a eles modulam o sistema imunológico para impedir a rejeição do feto. Esta situação pode aumentar a susceptibilidade a parasitoses ou ainda promover maior risco de complicações severas decorrentes da infecção parasitária (6). As infecções parasitárias afetam anualmente milhares de gestantes em todo mundo. Estas infecções podem ser assintomáticas ou podem ser mais graves e atingir mãe e/ou o feto, causando atraso no crescimento, malformações e até aborto. Os agentes mais comumente envolvidos nas parasitoses congênitas são os protozoários, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani* e *Plasmodium falciparum*. Todavia, as helmintoses têm sido associadas ao comprometimento

materno-fetal, resultando em anemia materna, baixo peso do recém-nato, mortalidade perinatal e nascimento prematuro (7).

A Organização Mundial da Saúde recomenda o tratamento das infecções helmínticas em gestantes que estejam no segundo trimestre da gestação, mas ainda não está evidente o benefício deste tratamento na redução da anemia materna, da malformação congênita e da mortalidade perinatal (8). Com base nestas informações, o objetivo deste trabalho é fornecer uma revisão sobre infecções helmínticas em gestantes, com ênfase em helmintoses intestinais, destacando desde a relação parasita-hospedeiro, os efeitos da parasitose na mãe e no feto, até o tratamento.

## EPIDEMIOLOGIA DAS HELMINTOSES INTESTINAIS EM GESTANTES

Estima-se que cerca de 44 milhões de gestantes no mundo sejam infectadas por helmintos a cada ano (5). A África sub-saariana, juntamente com a Ásia, são as regiões com maior índice de helmintoses no mundo (9). Todavia, infecções por *Ascaris lumbricoides*, os ancilostomídeos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* e *Trichuris trichiura* são endêmicas na América do Sul (10). Sendo os geohelmintos citados anteriormente os mais frequentes, o presente trabalho dará destaque a eles.

A ocorrência de helmintoses intestinais é alta em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, e está associada à pobreza, às condições sanitárias precárias – com acesso limitado à água tratada e à hábitos pessoais de higiene. Também está relacionada com fatores ambientais que favorecem o ciclo evolutivo dos parasitas, como clima tropical e baixa altitude, além dos fatores relacionados ao próprio hospedeiro. A sua prevalência entre gestantes é alta e, provavelmente, seja subestimada. Os fatores socioeconômicos, como já mencionado, somados à predisposição genética, situação imunológica da gestante e às características do parasita, são os principais determinantes na sua instalação (11).

Há tempos se verifica a alta incidência de helmintoses entre gestantes. No Brasil, 481 gestantes foram avaliadas quanto à presença de parasitoses, e 217 obtiveram resultados positivos. Os parasitas mais frequentes foram: *A. lumbricoides* (19%), Ancilostomídeos (16,7%) e 15,9% de *T. trichiura* (12). A presença de parasitas foi investigada também em 1038 gestantes venezuelanas que foram à sua consulta de pré-natal e 73,9% (767) estavam infectadas com pelo menos um parasita intestinal. *A. lumbricoides* foi identificado em 57% das gestantes, seguido de *T. trichiura*, com 36% (13). Em um estudo realizado por Malhotra e colaboradores (2015), 450 gestantes do Kenia foram testadas, sendo que aproximadamente 40% delas apresentavam algum helminto (14). Shrinivas e colaboradores (2014) realizaram exames coprológicos em 500 indianas que estavam no 2º ou 3º trimestre da gestação,

selecionadas de forma randomizada durante a consulta pré-natal. Os resultados indicaram positividade em 12,4% (62) das gestantes, onde o helminto mais frequente foi o *A. lumbricoides* (10%), seguido dos ancilostomídeos, com 2,4% (15). Já outro estudo realizado com 178 nigerianas no 3º trimestre de gestação apontou para uma maior frequência de ancilostomídeos (14%), seguida de *A. lumbricoides* (8,4%) e *T. trichiura* (4,5%) entre as 31 gestantes parasitadas (16).

## **RELAÇÃO PARASITA-GESTANTE**

Durante a gestação, o sistema imunológico é regulado por fatores imunológicos e endócrinos para evitar a rejeição do feto. A progesterona, hormônio associado à manutenção da gravidez, é imunossupressora. Ela reduz a atividade das células NK (*natural killers*), diminui a produção de óxido nítrico e TNF (fator de necrose tumoral) pelos macrófagos e também de citocinas pró-inflamatórias (17). Esta imuno-modulação acaba por influenciar na susceptibilidade da gestante a doenças parasitárias, uma vez que os hormônios, citocinas e anticorpos atuam direta e/ou indiretamente na interação parasita-hospedeiro e podem estimular a reprodução parasitária (6). Isto é, os hormônios afetam a resposta imune celular assim como aumentam a reprodução do parasita e o provável mecanismo dessa interação é a ligação dos hormônios esteroidais aos receptores nucleares do parasita (6).

Os helmintos possuem mecanismos moleculares que permitem sua sobrevivência, mesmo frente às defesas imunológicas do hospedeiro. A infecção helmíntica induz uma cascata de reações, induzindo o reconhecimento antígeno-específico. Nestes mecanismos estão envolvidos neurotransmissores, hormônios e citocinas. Alguns helmintos conseguem evadir a resposta imune do hospedeiro, pela variação antigênica, mimetismo molecular ou por afetar a apresentação e processamento de antígenos. Ainda,

podem se beneficiar do microambiente hormonal e nutritivo do hospedeiro para crescer e se reproduzir (18).

Os linfócitos T se dividem em duas categorias de acordo com seus marcadores de superfície e sua atividade: 1) linfócitos que expressam os antígenos CD4, também chamados de células T auxiliares ou T helper (Th), e 2) linfócitos que expressam os antígenos CD8, chamados de supressores. Os linfócitos T CD4 são divididos em Th1 e Th2, conforme sua capacidade de secretar citocinas (19). Para a manutenção da gestação, ocorre inicialmente a ativação dos linfócitos T CD4 do tipo Th2 e um aumento na secreção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-10. E, de maneira oposta, ocorre uma redução nas células Th1 e suas citocinas inflamatórias, e inibição das células NK que são indutoras de abortamento. Durante uma infecção helmíntica crônica, também há expansão das células CD4 do tipo Th2, além de aumento de eosinófilos, mastócitos, basófilos e anticorpos IgG e IgE. Desta forma, é plausível que as alterações imunológicas que ocorrem para manter a gestação aumentem a susceptibilidade e a severidade de doenças infecciosas como as parasitoses (20). De fato, gestantes são pelo menos 5 vezes mais susceptíveis às infecções parasitárias que mulheres não grávidas (6).

Também é importante salientar que durante a gestação, há uma interação entre as células maternas e fetais; logo, os mediadores maternos podem atravessar a placenta e afetar o feto (21).

## **EFEITOS DAS HELMINTOSES NA GESTANTE E FETO**

A maioria das infecções helmínticas não apresenta sintomatologia, e, quando apresenta, a sintomatologia costuma ser discreta. Isso faz com que normalmente estas infecções não sejam diagnosticadas e tratadas, podendo se tornar crônicas com o passar dos anos (20).

A transmissão congênita de helmintos é bastante rara, embora já tenha sido relatada a presença de larvas de helmintos na placenta humana (7). As infecções maternas crônicas afetam o sistema imune do feto, mesmo sem que haja transmissão vertical, e sugere-se que isso ocorra por uma indução da resposta imune adaptativa, como já mencionado anteriormente (22).

O efeito de uma parasitose em grávidas e no feto em desenvolvimento dependerá do parasita, da carga parasitária e da imunidade da mãe e do feto. A parasitose pode variar de assintomática até uma gama de efeitos adversos para mãe e feto, sendo que a manifestação mais comum é a anemia, principalmente em infecções por ancilostomídeos (11).

A anemia materna é decorrente da espoliação de sangue pelo parasita, que leva a uma deficiência de ferro. A falta de ferro para o feto compromete o crescimento intrauterino, favorecendo o baixo peso ao nascimento, que está associado com maior risco de infecções e altas taxas de mortalidade. A deficiência de ferro também favorece malformações congênitas e aborto. Estes quadros geralmente se manifestam quando a infecção ocorre no primeiro trimestre da gestação. Assim como a deficiência de ferro, pode ocorrer hipoproteinemia, síndromes de má-absorção, redução de ácido fólico e zinco (13).

Além da anemia materna e das alterações no feto, as helmintoses intestinais em gestantes podem afetá-los de outras formas. A falha em responder adequadamente as vacinações está associada com condições de pobreza, desnutrição e infecções crônicas. Estudos desenvolvidos em animais e humanos comprovaram que infecções helmínticas podem interferir na resposta de crianças as vacinações contra outros agentes infecciosos. A exposição intrauterina às infecções parasitárias da mãe altera a resposta imune do feto e a produção de anticorpos IgG funcionais frente às futuras vacinações da criança (14).

O desenvolvimento e exacerbação de doenças alérgicas não estão limitados a fatores ambientais. Quando o feto é exposto a uma grande variedade de antígenos de micro-organismos maternos, a criança tem menor

risco de desenvolver alergias. Entretanto, evidências sugerem que a susceptibilidade à alergia e a eficácia da resposta imune frente a antígenos homólogos e heterólogos seja determinada ainda intrauterinamente ou logo após o nascimento (23). Assim como as helmintoses, as doenças alérgicas são patologias crônicas associadas a altos níveis de citocinas da resposta imune Tipo 2, de IgE e eosinofilia. Com base nessa premissa, alguns estudos observacionais investigaram a associação entre alergia e infecções helmínticas, indicando que o efeito protetor das helmintoses nas reações alérgicas está associado a altos níveis de IgE no soro. Entretanto, os resultados desses estudos são discordantes. As helmintoses estimulariam a sensibilização intensa favorecendo processos alérgicos, da mesma maneira que poderiam proteger contra alergias e atopias pela exposição a antígenos de forma crônica, o que estimularia uma sensibilização branda e tolerância (24-26). Mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo imune pelo qual os helmintos da mãe modificam a susceptibilidade do feto e da criança em desenvolver processos alérgicos.

Mireku e colaboradores (2015) avaliaram 635 gestantes africanas e verificaram que aquelas que apresentaram helmintoses pelo menos uma vez durante a gravidez tiveram filhos com déficit cognitivo e motor. Isso indica que outras complicações relacionadas com a infecção parasitária materna podem acometer seus filhos e que o mecanismo pelo qual elas acontecem ainda precisa ser mais bem elucidado (27).

Casos mais raros envolvendo helmintoses e complicações gestacionais já foram relatados, como o de uma moça de 23 anos, que chegou ao pronto atendimento relatando estar na 8ª semana de gestação e com dor suprapúbica e discreto sangramento vaginal. No atendimento foi constatado palidez, desidratação e hipotensão. Uma ultrassonografia transabdominal pélvica relevou um útero vazio, o que levou a suspeita de gravidez ovariana ectópica, confirmada por procedimento cirúrgico. O material retirado foi enviado para análise, a qual revelou a presença de ovos e verme adulto sugestivo de *Enterobius vermicularis*, que foi confirmado pela análise molecular. A

enterobíase extra-intestinal é rara, mas neste caso revelou que uma salpingite causada pela infecção ectópica de *E.vermicularis* contribuiu para a gestação ectópica (28).

## TRATAMENTO

As parasitoses são doenças negligenciadas, apesar de acometerem milhões de pessoas no mundo. Algumas classes terapêuticas são destinadas para tratamento de helmintoses, sendo que o Ministério da Saúde recomenda o uso dos benzimidazólicos mebendazol e albendazol para as geo-helmintoses (29). Estes medicamentos se ligam à  $\beta$ -tubulina livre, inibindo a sua polimerização e, assim, interferindo na captação de glicose dependente de microtúbulos das células tegumentárias e intestinais do parasita. Essas drogas exercem ação inibitória seletiva sobre a função microtubular dos helmintos; assim, ocorre inibição irreversivelmente de captação da glicose pelos vermes, promovendo a paralisação e morte progressiva do parasita. A ligação da droga com a  $\beta$ -tubulina pode interferir em processos como a mitose, o que pode ser considerado o mecanismo de toxicidade fetal dos benzimidazólicos, evidenciado em ratos (30, 31).

De acordo com a regulação de 1979 do FDA (Food and Drug Administration) todo medicamento ou produto deveria ser classificado em categorias de risco (A, B, C, D ou X), de acordo com o risco para gestante e feto. Os anti-helmínticos albendazol e mebendazol eram enquadrados na categoria de risco C. Nesta categoria estavam as drogas: a) testadas em animais, onde foram verificados efeitos embriotóxicos e teratogênicos; b) que não foram testadas com estudos controlados envolvendo mulheres, e; c) o seu uso somente deveria ser indicado se o benefício justificasse o potencial teratogênico. Em dezembro de 2014, o mesmo órgão federal americano publicou novas regras sobre o assunto e propôs a remoção das categorias de risco para gestação, por entender que as categorias eram confusas e não

forneciam informações sobre o risco fetal de forma acurada e precisa. Logo, a recomendação atual do FDA, inclusive para os anti-helmínticos, é que a bula do medicamento traga um sumário dos riscos durante a gestação e lactação, uma discussão dos dados e evidências que suportam o sumário e informações relevantes aos prescritores (32). No caso dos anti-helmínticos, cujas bulas ainda apontam para potencial risco embriotóxico e teratogênico, esta nova recomendação pode ser mais adequada, já que estudos randomizados que utilizaram anti-helmínticos no segundo e terceiro trimestre de gestação não encontraram evidências da sua associação com anormalidades congênitas (8, 33-35), e o medo de teratogenicidade impede que as gestantes sejam tratadas, mesmo quando indicado (36).

O Albendazol é absorvido no intestino conforme a alimentação e o pH estomacal, e é rapidamente metabolizado à forma ativa, o sulfóxido de albendazol, o qual é posteriormente biotransformado a albendazol-sulfona, inativa (37). Em relação ao mebendazol, sua biodisponibilidade é baixa (22%) em virtude da sua baixa absorção e rápida metabolização hepática. Embora esta droga induza malformações dose-dependentes em embriões de ratos, este efeito teratogênico não foi evidenciado em coelhos e outras espécies animais, o que sugere que mebendazol não representa um risco teratogênico significativo em humanos, se utilizado em doses usuais (38).

Albendazol e mebendazol podem passar para o leite materno. O uso desses anti-helmínticos durante a lactação é controverso. Alguns autores recomendam a descontinuação durante a amamentação (39). No entanto, foi demonstrado que a quantidade de metabólitos dessas drogas que é encontrada no leite materno é mínima e é improvável que seja prejudicial ao lactente (37).

Isso não significa dizer que os anti-helmínticos não apresentam efeitos adversos. Mpairwe e colaboradores (2011) demonstraram que o tratamento de helmintoses com albendazol durante a gravidez aumentou o risco para eczema infantil, embora o mecanismo pelo qual isso ocorra não foi elucidado (30).

A Organização Mundial de Saúde recomendou, em 2002, que o tratamento com anti-helmintos fosse implementado nos programas de pré-natal em áreas onde a prevalência desses parasitas (principalmente os ancilostomídeos), fosse superior a 20-30%; como é o caso do Brasil. Uma única dose de 400 mg de albendazol ou 500 mg de mebendazol é recomendado durante o segundo trimestre e em regiões endêmicas, uma segunda dose é indicada durante o terceiro trimestre de gestação. Entretanto, após o diagnóstico de infecção helmíntica em gestante, o clínico deverá decidir sobre o risco-benefício do tratamento para mãe e feto, isso porque ainda não existe um consenso mundial sobre o tratamento de helmintoses intestinais neste grupo de pacientes (40).

Já foi evidenciado que o tratamento anti-helmíntico em gestantes elevou a concentração de hemoglobina dessas pacientes, assim como o peso ao nascer e a sobrevivência de suas crianças (41, 42). Entretanto, Elliot e colaboradores (2011) realizaram um estudo randomizado com gestantes no segundo ou terceiro trimestre tratadas com uma dose única de albendazol (400 mg) comparando com gestantes no mesmo período gestacional porém tratadas com placebo, e perceberam que a dose única de albendazol (400 mg) foi efetiva contra *A. lumbricoides*, porém pouco efetiva contra *Strongyloides stercoralis* e *T. trichiura*. A pesquisa não demonstrou benefício do tratamento em relação à anemia materna ou em relação ao peso do recém-nascido (8).

Em 2009, foi publicada uma revisão envolvendo 9 grandes estudos sobre o tema mostrando que todos falharam em produzir evidências suficientes para recomendar o uso desses fármacos depois do primeiro trimestre de gestação (43). Outro estudo envolvendo 2515 gestantes de Uganda demonstrou que o uso de albendazol durante o segundo e terceiro trimestre de gestação reduziu o grau de anemia somente naquelas gestantes com infecção helmíntica moderada a severa (33).

Uma vez que não há dados definitivos sobre a segurança do uso desses medicamentos durante a gestação, é prudente avaliar o risco-benefício de forma individual e informar a gestante dos possíveis desfechos. Sempre que

possível, o tratamento deve ser adiado para o período gestacional posterior à organogênese. O assunto ainda requer maior investigação, visto que em recente revisão realizada por Salam e colaboradores (2015) foi constatado que os dados disponíveis são insuficientes para recomendar o uso seguro de anti-helmintos após o primeiro trimestre de gestação (5).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestação é uma condição fisiológica onde ocorre uma modulação do sistema imune para evitar a rejeição do feto. Essa imunossupressão expõe a mulher a uma maior susceptibilidade a infecções parasitárias.

As infecções parasitárias em gestantes podem ser assintomáticas ou apresentar efeitos adversos variados para mãe e feto. A anemia materna é uma complicação parasitária frequente, mas outras manifestações podem ocorrer, como resposta deficiente à vacinas e desenvolvimento de alergias. Os riscos de aborto aumentam em gestantes com infecções parasitárias e o feto pode apresentar malformações congênitas, peso baixo ao nascimento ou morte perinatal.

As medidas profiláticas contra helmintoses intestinais são simples, porém de difícil aplicação em cenários socioeconômicos baixos. Condições sanitárias precárias, pobreza e famílias amplas favorecem a infecção. As parasitoses são doenças negligenciadas e o tratamento empírico tem levantado dúvidas sobre o favorecimento de resistência aos anti-helmínticos tradicionais.

Não há evidência forte o suficiente para a indicação do tratamento com antihelmintos depois do primeiro trimestre de gestação, assim como o uso desses fármacos parece não impactar no desfecho da gestação, tampouco no peso do recém-nascido, na mortalidade perinatal ou na prematuridade do parto. Logo, estudos mais conclusivos sobre o assunto devem ser conduzidos para um entendimento definitivo em relação ao assunto.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases 2010 14 nov 2013. Available from: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/2010report/NTD\\_2010\\_report\\_web.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/NTD_2010_report_web.pdf).
2. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
3. Datasus. Indicadores e Dados Básicos – IDB – Brasil – 2012. [database on the Internet]. 2015 [cited 28 set 2015]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c04.def>.
4. Tambo E, Ai L, Zhou X, Chen JH, Hu W, Bergquist R, et al. Surveillance-response systems: the key to elimination of tropical diseases. *Infectious diseases of poverty*. 2014;3:17.
5. Salam RA, Haider BA, Humayun Q, Bhutta ZA. Effect of administration of antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD005547.
6. Vargas-Villavicencio JA, De Leon-Nava MA, Morales-Montor J. Immunoendocrine mechanisms associated with resistance or susceptibility to parasitic diseases during pregnancy. *Neuroimmunomodulat*. 2009;16(2):114-21.
7. Blaszkowska J, Goralska K. Parasites and fungi as a threat for prenatal and postnatal human development. *Annals of parasitology*. 2014;60(4):225-34.
8. Elliott AM, Ndibazza J, Mpairwe H, Muhangi L, Webb EL, Kizito D, et al. Treatment with anthelmintics during pregnancy: what gains and what risks for the mother and child? *Parasitology*. 2011;138(12):1499-507.
9. Hu Y, Li R, Ward MP, Chen Y, Lynn H, Wang D, et al. Human infections and co-infections with helminths in a rural population in Guichi, Anhui Province, China. *Geospatial health*. 2015;10(2):374.
10. Chammartin F, Scholte RG, Guimaraes LH, Tanner M, Utzinger J, Vounatsou P. Soil-transmitted helminth infection in South America: a systematic review and geostatistical meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(6):507-18.
11. Wekesa AW, Mulambalah CS, Muleke CI, Odhiambo R. Intestinal helminth infections in pregnant women attending antenatal clinic at kitale district hospital, kenya. *Journal of parasitology research*. 2014;2014:823923.

12. Guerra EM, Vaz AJ, de Toledo LA, Ianoni SA, Quadros CM, Dias RM, et al. [Helminth and protozoan intestinal infections in pregnant women in their first consultation at Health Centers of the State in the Butanta Subdistrict, Sao Paulo City]. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 1991;33(4):303-8.
13. Rodriguez-Morales AJ, Barbella RA, Case C, Arria M, Ravelo M, Perez H, et al. Intestinal parasitic infections among pregnant women in Venezuela. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2006;2006:23125.
14. Malhotra I, McKibben M, Mungai P, McKibben E, Wang X, Sutherland LJ, et al. Effect of antenatal parasitic infections on anti-vaccine IgG levels in children: a prospective birth cohort study in Kenya. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(1):e0003466.
15. Shrinivas K, Radhika, R S, K K. Study of helminthiasis in pregnancy and its correlation with haemoglobin level. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2014;8(10):OC07-9.
16. Aderoba AK, Iribhogbe OI, Olagbuji BN, Olokor OE, Ojide CK, Ande AB. Prevalence of helminth infestation during pregnancy and its association with maternal anemia and low birth weight. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;129(3):199-202.
17. Snider H, Lezama-Davila C, Alexander J, Satoskar AR. Sex hormones and modulation of immunity against leishmaniasis. *Neuroimmunomodulat*. 2009;16(2):106-13.
18. Escobedo G, Lopez-Griego L, Morales-Montor J. Neuroimmunoendocrine modulation in the host by helminth parasites: a novel form of host-parasite coevolution? *Neuroimmunomodulat*. 2009;16(2):78-87.
19. Obst R. The Timing of T Cell Priming and Cycling. *Frontiers in immunology*. 2015;6:563.
20. Abdoli A, Pirestani M. Are pregnant women with chronic helminth infections more susceptible to congenital infections? *Frontiers in immunology*. 2014;5:53.
21. Smits HH, Akdis CA. In utero priming by worms protects against respiratory allergies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(6):1280-1.
22. Dauby N, Goetghebuer T, Kollmann TR, Levy J, Marchant A. Uninfected but not unaffected: chronic maternal infections during pregnancy, fetal immunity, and susceptibility to postnatal infections. *The Lancet Infectious diseases*. 2012;12(4):330-40.

23. Straubinger K, Paul S, Prazeres da Costa O, Ritter M, Buch T, Busch DH, et al. Maternal immune response to helminth infection during pregnancy determines offspring susceptibility to allergic airway inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(6):1271-9 e10.
24. Mpairwe H, Ndibazza J, Webb EL, Nampijja M, Muhangi L, Apule B, et al. Maternal hookworm modifies risk factors for childhood eczema: results from a birth cohort in Uganda. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2014;25(5):481-8.
25. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009;39(1):20-32.
26. Kitagaki K, Businga TR, Racila D, Elliott DE, Weinstock JV, Kline JN. Intestinal helminths protect in a murine model of asthma. *J Immunol*. 2006;177(3):1628-35.
27. Mireku MO, Boivin MJ, Davidson LL, Ouedraogo S, Koura GK, Alao MJ, et al. Impact of helminth infection during pregnancy on cognitive and motor functions of one-year-old children. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(3):e0003463.
28. Ngui R, Ravindran S, Ong DB, Chow TK, Low KP, Nureena ZS, et al. *Enterobius vermicularis* salpingitis seen in the setting of ectopic pregnancy in a Malaysian patient. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(9):3468-70.
29. BRASIL. Plano Nacional de Vigilância e Controle das Enteroparasitoses. In: Saúde. MdSSdVe, editor. Brasília - DF.2005.
30. Mpairwe H, Webb EL, Muhangi L, Ndibazza J, Akishule D, Nampijja M, et al. Anthelmintic treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: randomised-controlled trial results. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(3):305-12.
31. Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta tropica*. 2003;86(2-3):141-59.
32. FDA. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Federal Register. Dec, 2014 ed: Department of Health and Human Service; 2014.
33. Ndibazza J, Muhangi L, Akishule D, Kiggundu M, Ameke C, Oweka J, et al. Effects of deworming during pregnancy on maternal and perinatal outcomes in Entebbe, Uganda: a randomized controlled trial. *Clinical infectious*

- diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;50(4):531-40.
34. Torlesse H, Hodges M. Albendazole therapy and reduced decline in haemoglobin concentration during pregnancy (Sierra Leone). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2001;95(2):195-201.
  35. Larocque R, Casapia M, Gotuzzo E, MacLean JD, Soto JC, Rahme E, et al. A double-blind randomized controlled trial of antenatal mebendazole to reduce low birthweight in a hookworm-endemic area of Peru. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2006;11(10):1485-95.
  36. Insetta ER, Soriano AJ, Totanes FI, Macatangay BJ, Belizario VY, Jr. Fear of birth defects is a major barrier to soil-transmitted helminth treatment (STH) for pregnant women in the Philippines. *Plos One*. 2014;9(2):e85992.
  37. Abdel-tawab AM, Bradley M, Ghazaly EA, Horton J, el-Setouhy M. Albendazole and its metabolites in the breast milk of lactating women following a single oral dose of albendazole. *British journal of clinical pharmacology*. 2009;68(5):737-42.
  38. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Lubart I, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to mebendazole: a prospective controlled cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(1):282-5.
  39. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299(16):1937-48.
  40. WHO. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. *World Health Organization technical report series*. 2002;912:i-vi, 1-57, back cover.
  41. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006;367(9521):1521-32.
  42. Savioli L, Albonico M. Soil-transmitted helminthiasis. *Nature reviews Microbiology*. 2004;2(8):618-9.
  43. Haider BA, Humayun Q, Bhutta ZA. Effect of administration of antihelminthics for soil transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD005547.