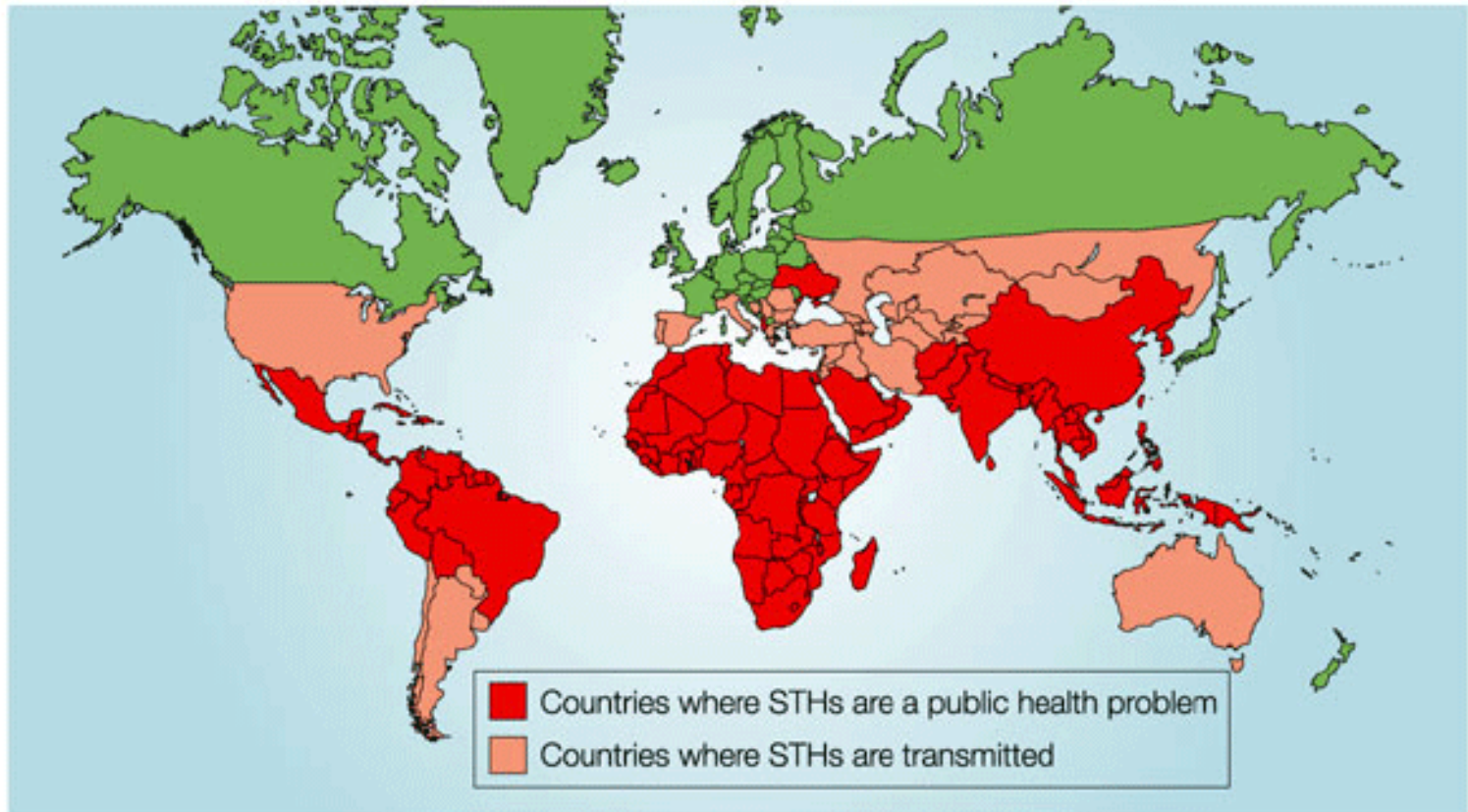


HELMINTOS



NEMATÓIDES INTESTINAIS



Savioli & Albonico, 2004

Nature Reviews | Microbiology

STHs= soil transmitted helminths

Ascaris lumbricoides, *Trichuris Trichiura*, *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus*

Infecção por Nematóides Intestinais no Mundo

0,8 bilhões infecções por *Ascaris*

0,6 bilhões infecções por ancilostomídeos

0,6 bilhões infecções por *Trichuris*

(~1/4 da população mundial)

Hotez et al., 2008
OMS 2012

Table 1. Characteristics and impact of soil-transmitted helminths

Disease	Causative agents	Size (mm)	Infections (millions)	DALYs (millions)	Death (annual)
Ascariasis	<i>A. lumbricoides</i>	150-450	807-1221	1.8-10.5	60,000
Trichuriasis	<i>T. trichiura</i>	30-50	604-795	1.8-6.4	10,000
Hookworm infection	<i>N. americanus</i>	7-13	576-740	1.5-22.1	65,000
	<i>A. duodenale</i>	8-13			

Abbreviations: mm, millimetre; DALYs, disability-affected life years

Verminoses no Estado de São Paulo:

Geralmente afetam entre 5 e 10% da população

Alguns locais 25%

Dados MS/OMS, 2013

Taxonomia dos helmintos (vermes)

REINO ANIMALIA

SUB-REINO METAZOA

-FILO NEMATHELMINTHES

CLASSE NEMATODA

-FILO PLATYHELMINTHES

CLASSE CESTODARIA

Nematóides

Nematos= filamento

- 500 mil espécies, grandes populações

Muitos habitats:

Muitos de vida livre (água e solo)

Parasitas: de plantas, moluscos, anelídeos, artrópodes, vertebrados

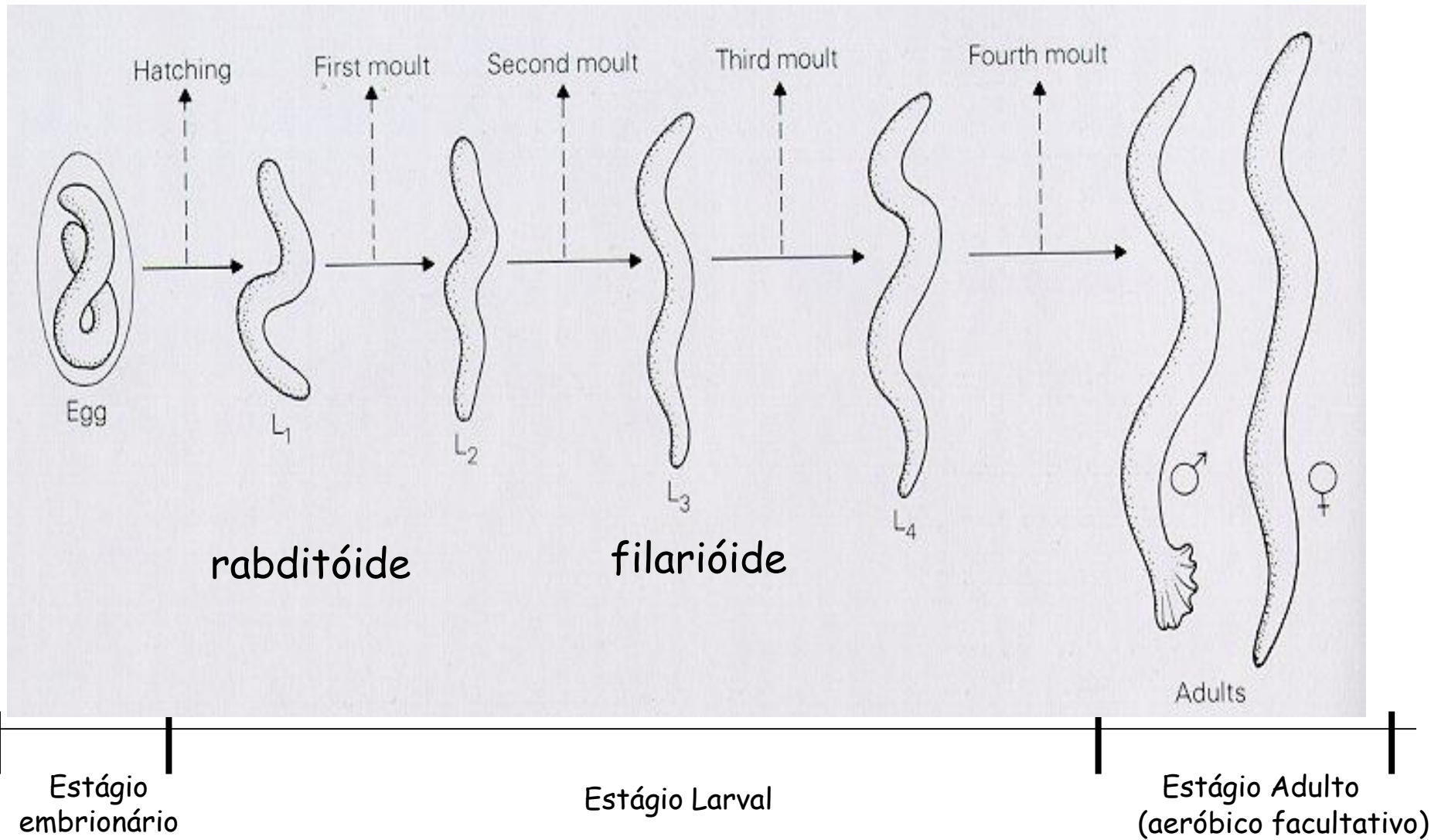
- 80 mil espécies são parasitas de vertebrados

- 50 espécies parasitam o homem

Características

- Tamanho variado (1mm até > 1m)
- Fusiformes, alongados
- Boca e ânus
- Muitos ovos, casca espessa
- Parasitas: dióicos (♂ e ♀), ♀ > ♂
(exceção: *Strongyloides*)
- Parasitas intestinais humanos: monóxenos

Desenvolvimento dos Nematóides



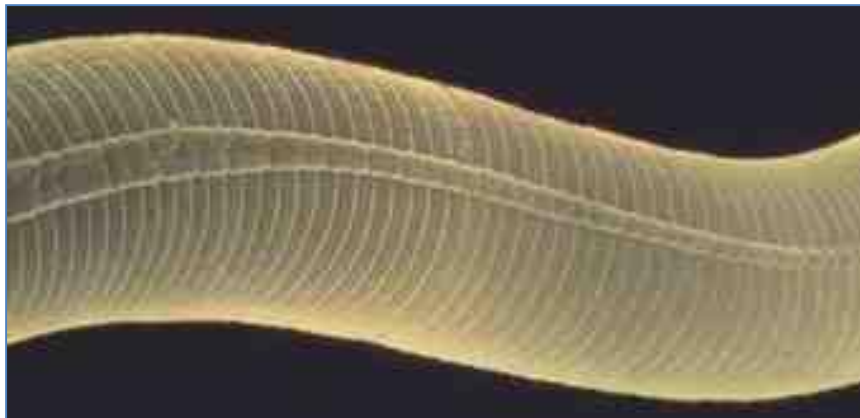
Larvas: menores e sexualmente imaturas, aeróbicas

Estrutura do corpo

Cutícula- "exoesqueleto"

- * Proteção
- * Locomoção (extensão-retração)
 - Estratificada
 - Poder ter estrias, cristas e expansões
 - Proteínas, lipídeos e carboidratos
 - Pouco permeável (Sistemas Digestório e Excretor)
 - Entrada de oxigênio
 - Crescimento-síntese (*Ascaris*: mm-20cm)

Pseudoceloma- cavidade com líquido



Sistemas

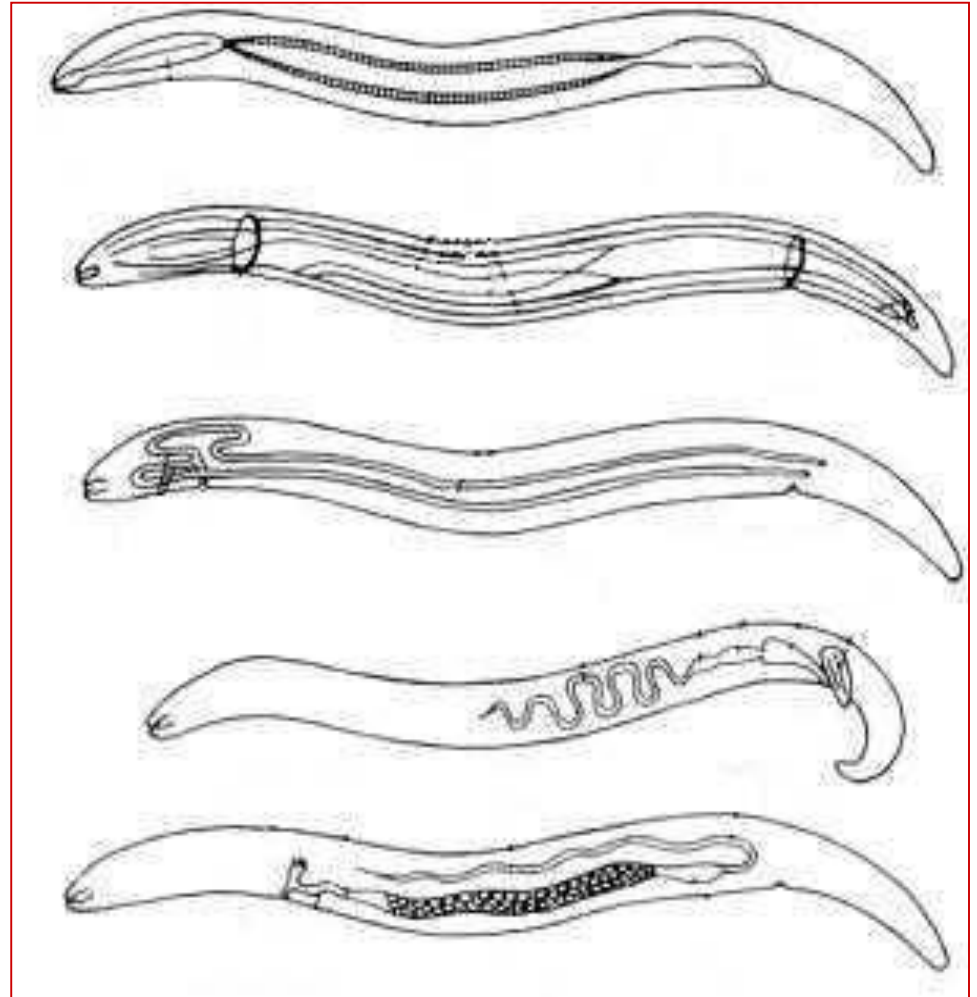
Digestório

Nervoso (nervos e gânglios)

Excretor (tubular)

Reprodutor masculino
(órgão de cópula)

Reprodutor feminino
(ovário, útero, vagina)

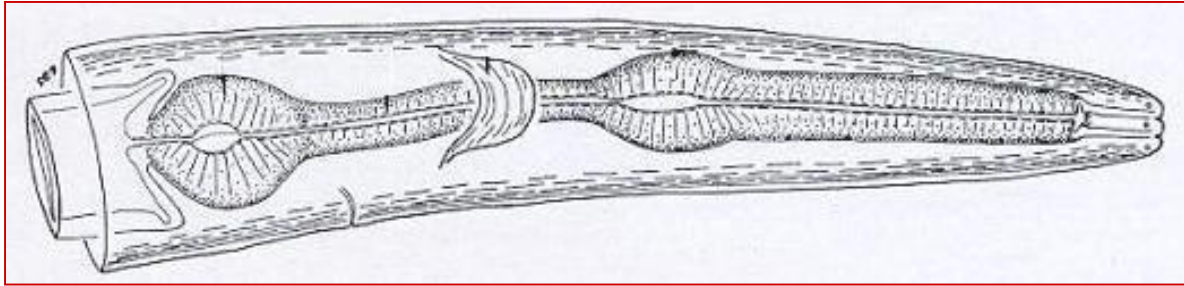


Sem sistema circulatório: difusão de O_2 (pseudoceloma), hemoglobinas de alta afinidade

Glicogênio é principal fonte energética, rápido esgotamento (fármacos)

Aparelho digestório

- Completo (boca e ânus)
- Esôfago musculoso e com válvulas



Alimentação

- Bactérias e restos digeridos- *Ascaris e Enterobius*
- Sangue: perfuram a mucosa intestinal- *ancilostomídeos*
- Penetram na mucosa e causam histólise- *Trichuris*
- Tecidos- *Strongyloides* (mucosa) e larvas migrans

Nematóides parasitas intestinais

Ascaris lumbricoides

Trichuris trichiura

Enterobius vermicularis

Strongyloides stercoralis

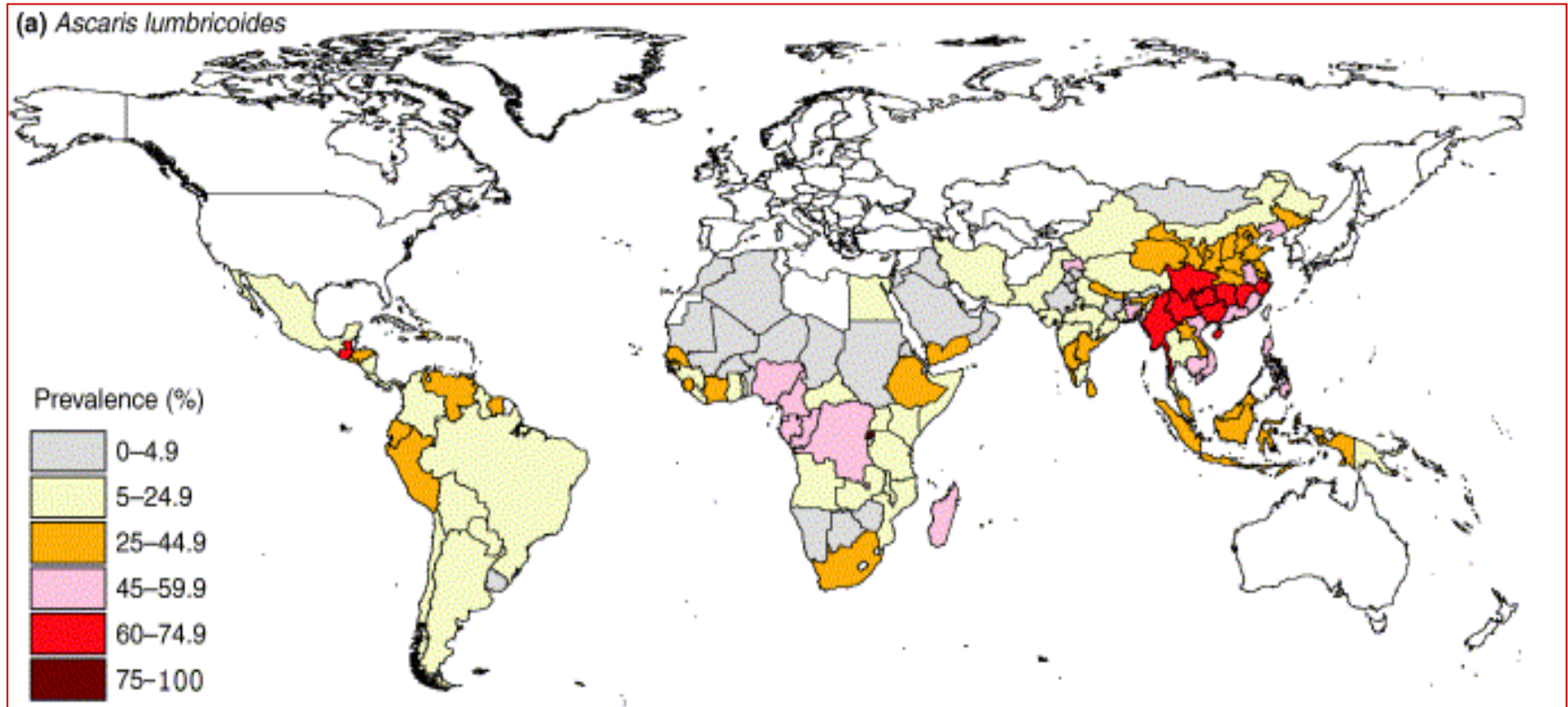
Ancilostomídeos

Larva migrans

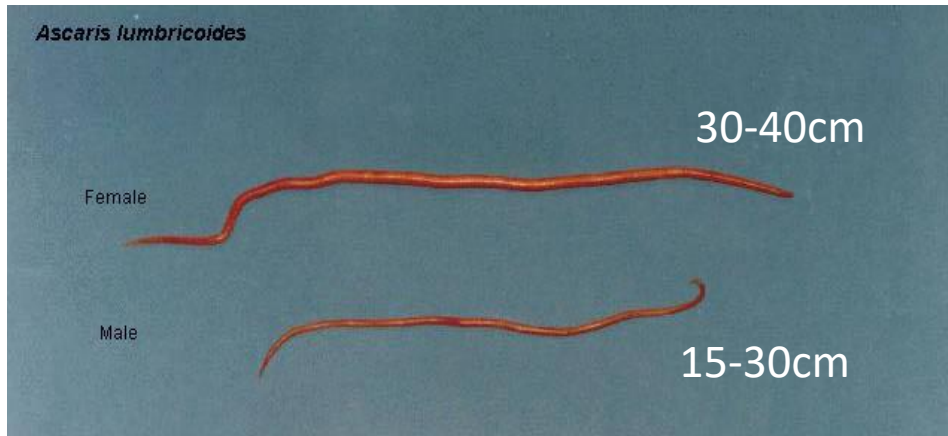
Formas de transmissão

- Transmissão oro-fecal (ovos)
- Ingestão ovos do ambiente
- Penetração pela pele (larvas)

Ascaris lumbricoides



Afeta 0,8 bilhões de pessoas, ~ 60 mil mortes/ano



Parasita exclusivamente humano

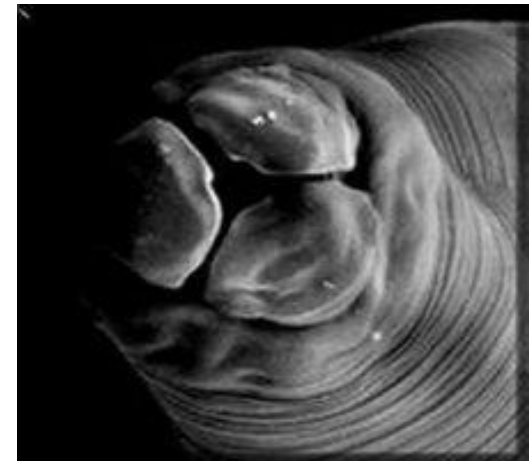
Maior nematóide intestinal humano

~10 parasitos por pessoa (700)

200.000 ovos por dia (resistentes)

90% jejuno (íleo>duodeno, estômago)

Boca com três lábios

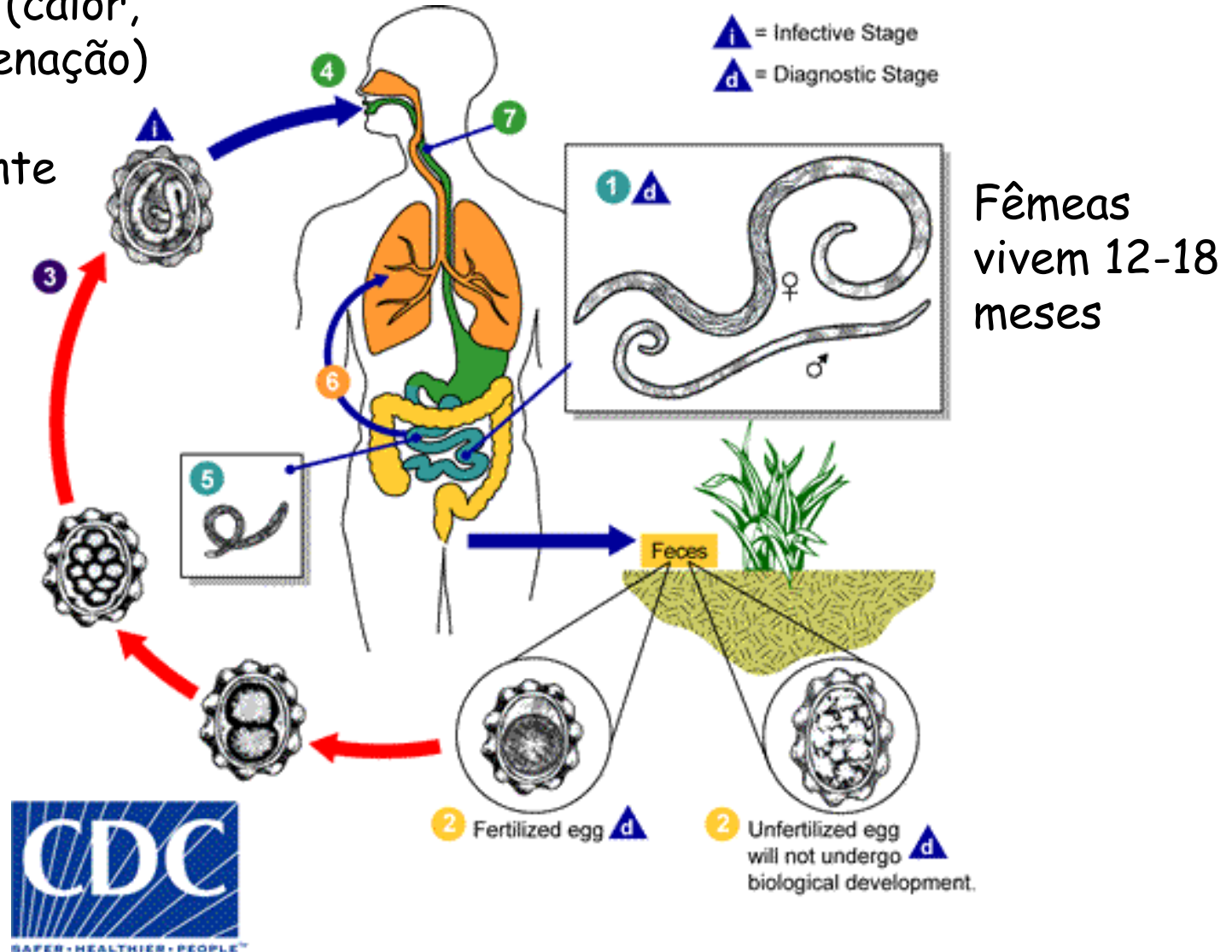


Ciclo de vida de *Ascaris lumbricoides*

Ovos (solo): infectantes em 3 semanas (calor, umidade, oxigenação)

Muito resistente (anos?)

~ 2 meses de ovo a adulto





L1 interior do ovo
L2 interior do ovo
L3 eclosão ovo no intestino
(larva: 200-300 μ m,
penetra parede e atinge
vasos)
L4 alvéolos pulmonares
(7 dias após ingestão)

Adulto: luz do ID

Sintomatologia e Patologia

- Proporcional à carga parasitas
- Geralmente assintomáticos
- Pulmões
 - Edema inflamatório
 - Pneumonia
 - Síndrome de Loeffler (eusinófilos)
- Intestino
 - Dor abdominal
 - Náusea, emagrecimento
 - Má absorção de nutrientes
 - Diarréia
 - Obstrução intestinal
 - Perfuração do intestino
- Infecções intensas (problemas hepáticos), crianças

colonoscopia Ascaris

C
AUR
JS
F 60

09/30/2005
10:39:10

SCV-79
CVP-A3/4



92-MAY-05
10:27

LIGHT+3
FILM 00
AVE



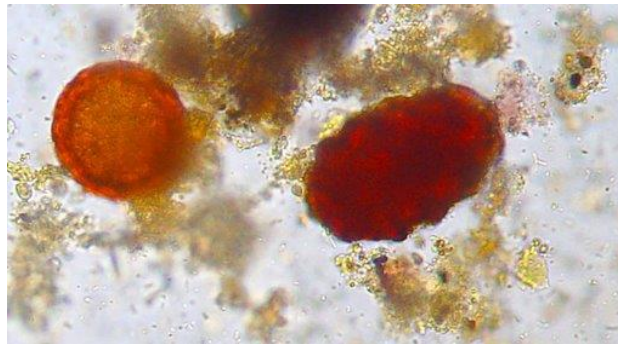
EGD
DR BUSSALLEU
HCH

28
FEMALE
S/M
MARTEL YOLANDA

endoscopia Ascaris

Diagnóstico

- Exame de fezes (ovos)
- Observação do verme
- Radiografias
- Imunológicos-ruins



40x60μm

Tratamento

- Pirantel
- Albendazol/Mebendazol/ Levamisol
- Piperazina (GABA)

Não são eficazes contra as larvas

- Tratamento deve ser repetido
- Exame de fezes deve ser repetido

-Cirurgia

Profilaxia

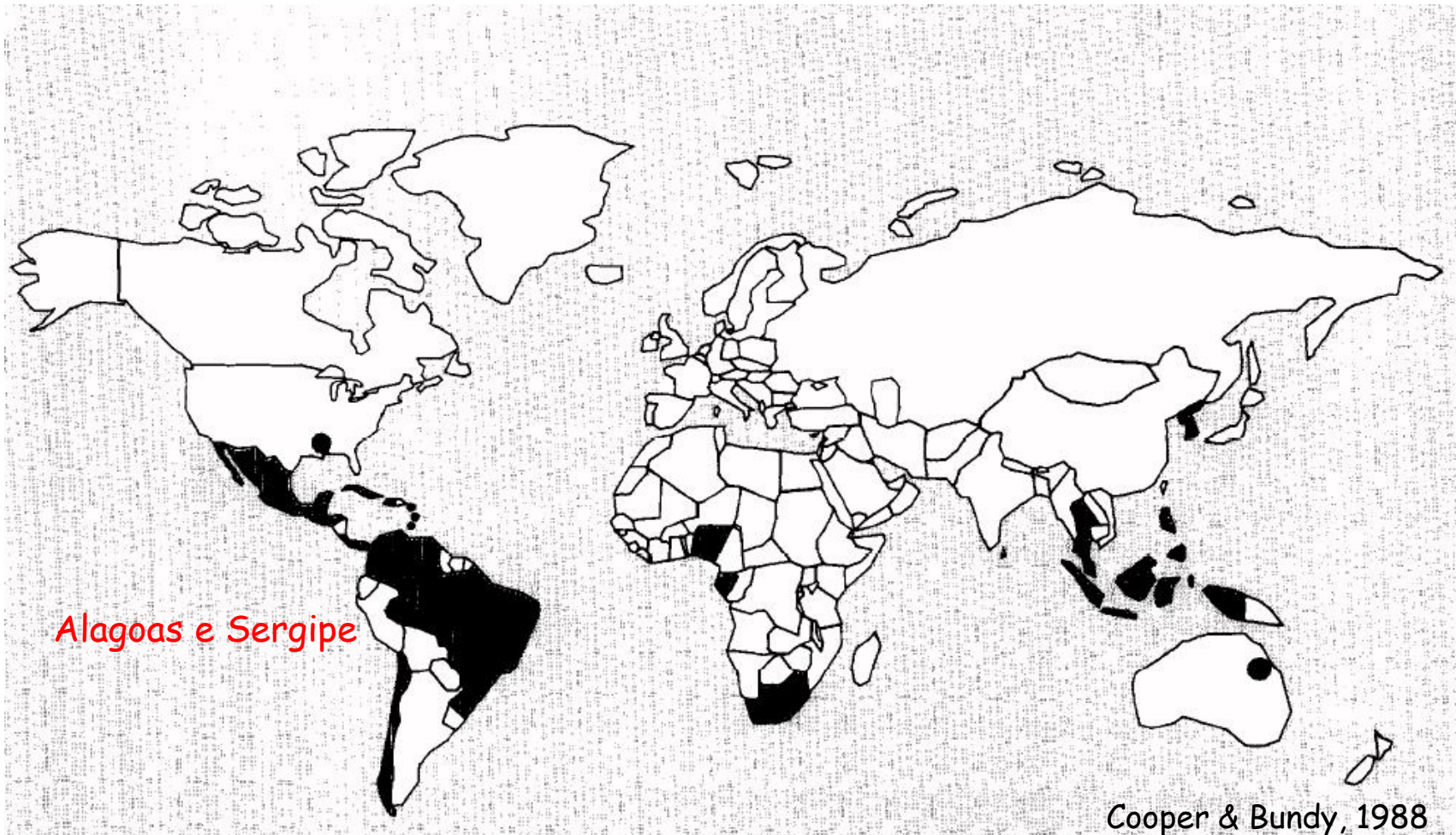
Higiene

Saneamento

Ovos sobrevivem a tratamento de esgotos
mas não aquecimento a 50°C

Ovos podem ser aspirados com poeira
100 - 250 ovos por grama de terra!

Trichuris trichiura (Tricuríase)

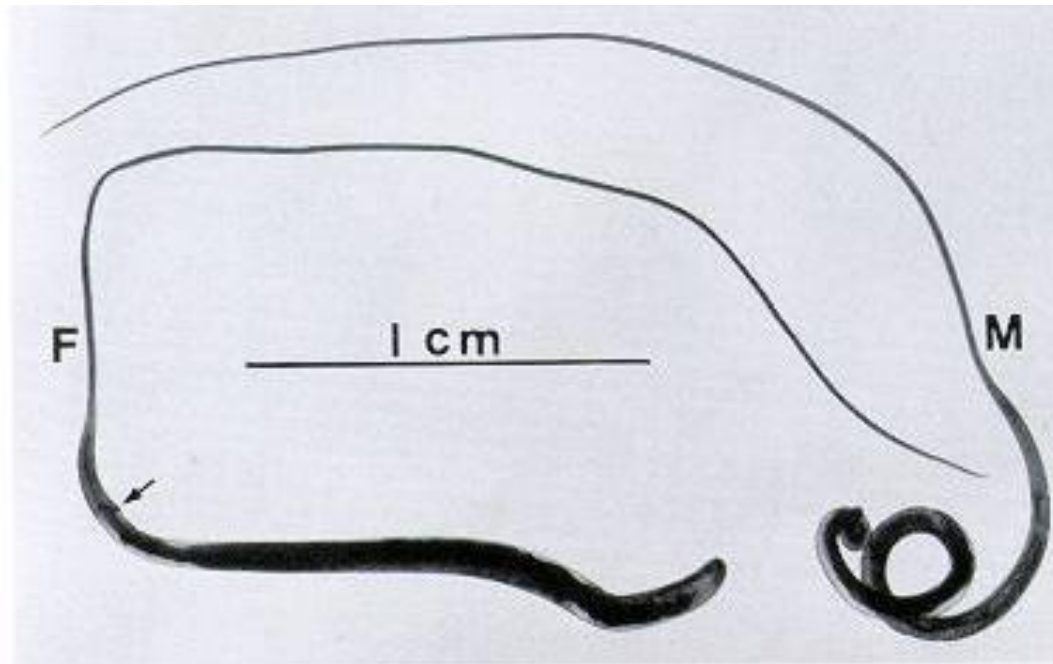


0,6 bilhão de indivíduos parasitados
10.000 mortes / ano (Ojha et al., 2014)

O parasito

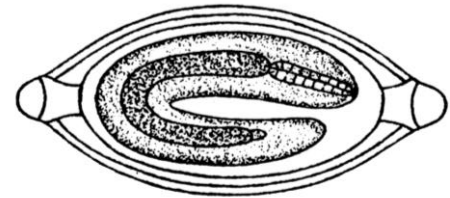
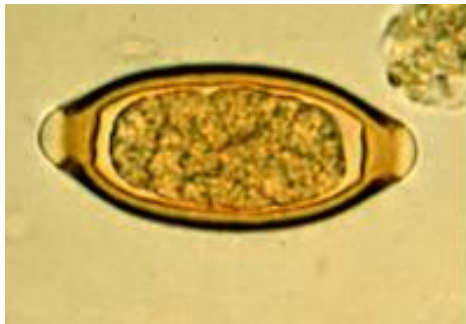
- Parasita humano (macacos, suínos) com 3-5cm
- Peças bucais rudimentares
- Vivem no ceco e no cólon por 4-5 anos
- 2-10 parasitos (até 1000)

Trichuris trichiura: thrix= cabelo, oura=cauda. Erro!



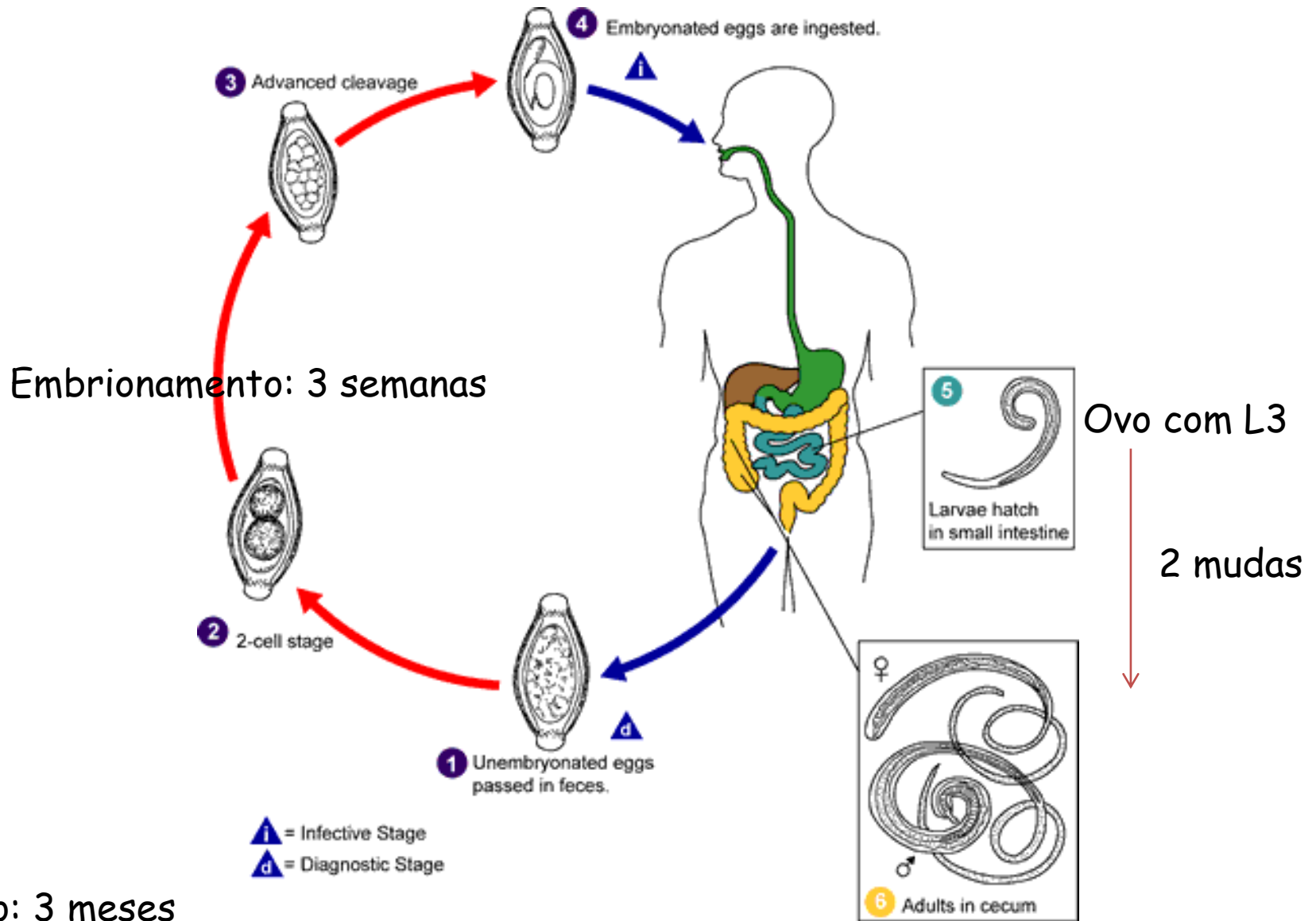
Ovos

- 50um x 22um
- 3.000 - 7.000 ovos / dia
- Só embrionam no meio exterior (3 semanas)
- Viáveis por vários meses
- Eclodem no intestino delgado



(lime shaped, bandeja, limão sisciliano...)

Ciclo de vida de *Trichuris*



Ciclo: 3 meses

Sintomas

-Geralmente assintomáticos

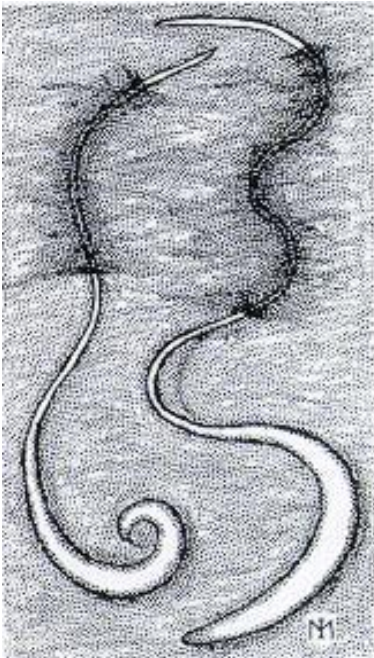
-Infecções maciças:

Irritações nas terminações nervosas

Dor abdominal, diarreia, perda de peso

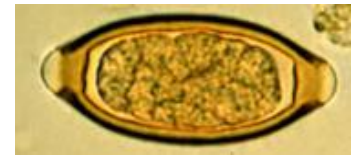
Anemia proporcional a parasitemia

(5 μ l sangue/dia/verme)



Diagnóstico e tratamento

- Busca de ovos nas fezes



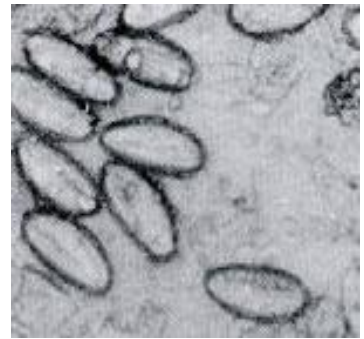
- Tratamento:

Mebendazol

Pamoato de Oxantel

Formas de transmissão

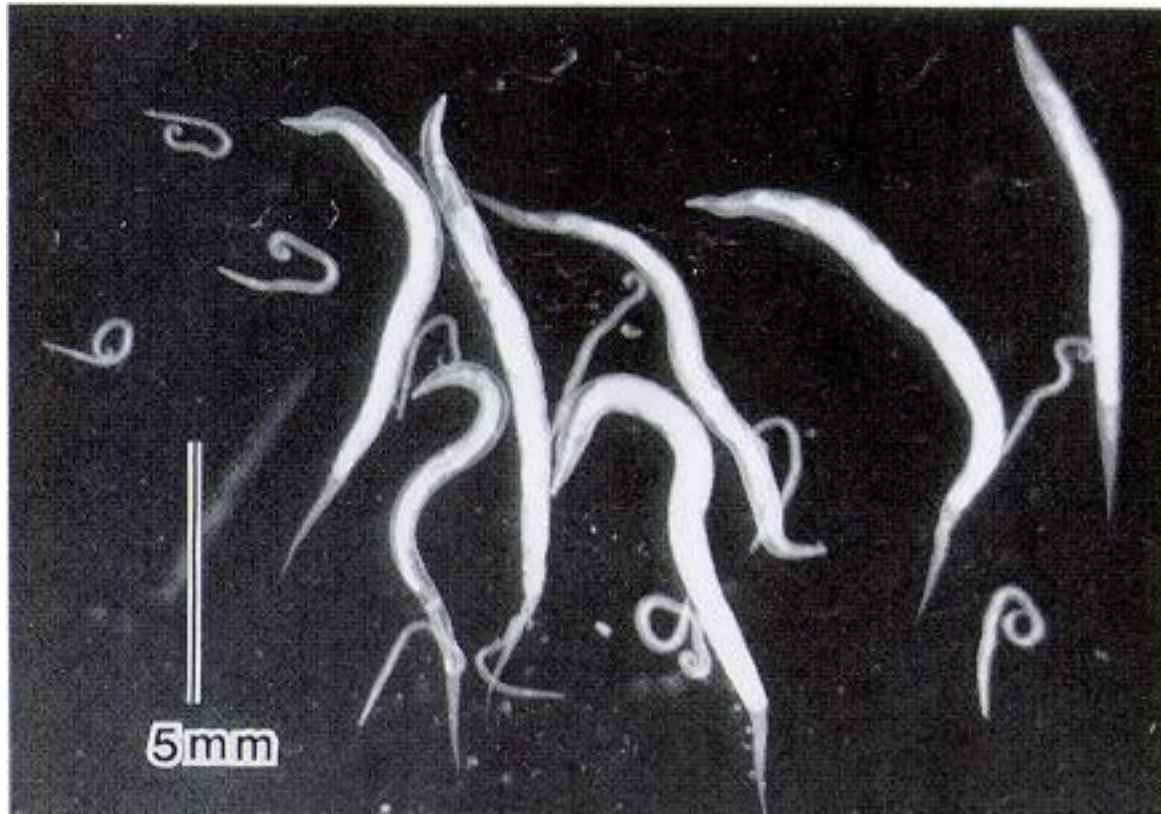
- Transmissão oro-fecal (ovos)
- Ingestão ovos do ambiente
- Penetração pela pele (larvas)



Enterobius vermiculares

- Homem é único hospedeiro
- Vivem na região cecal (livres ou aderidos à mucosa)
- Saprófitas

♀ 1 cm
♂ 3 a 5 mm



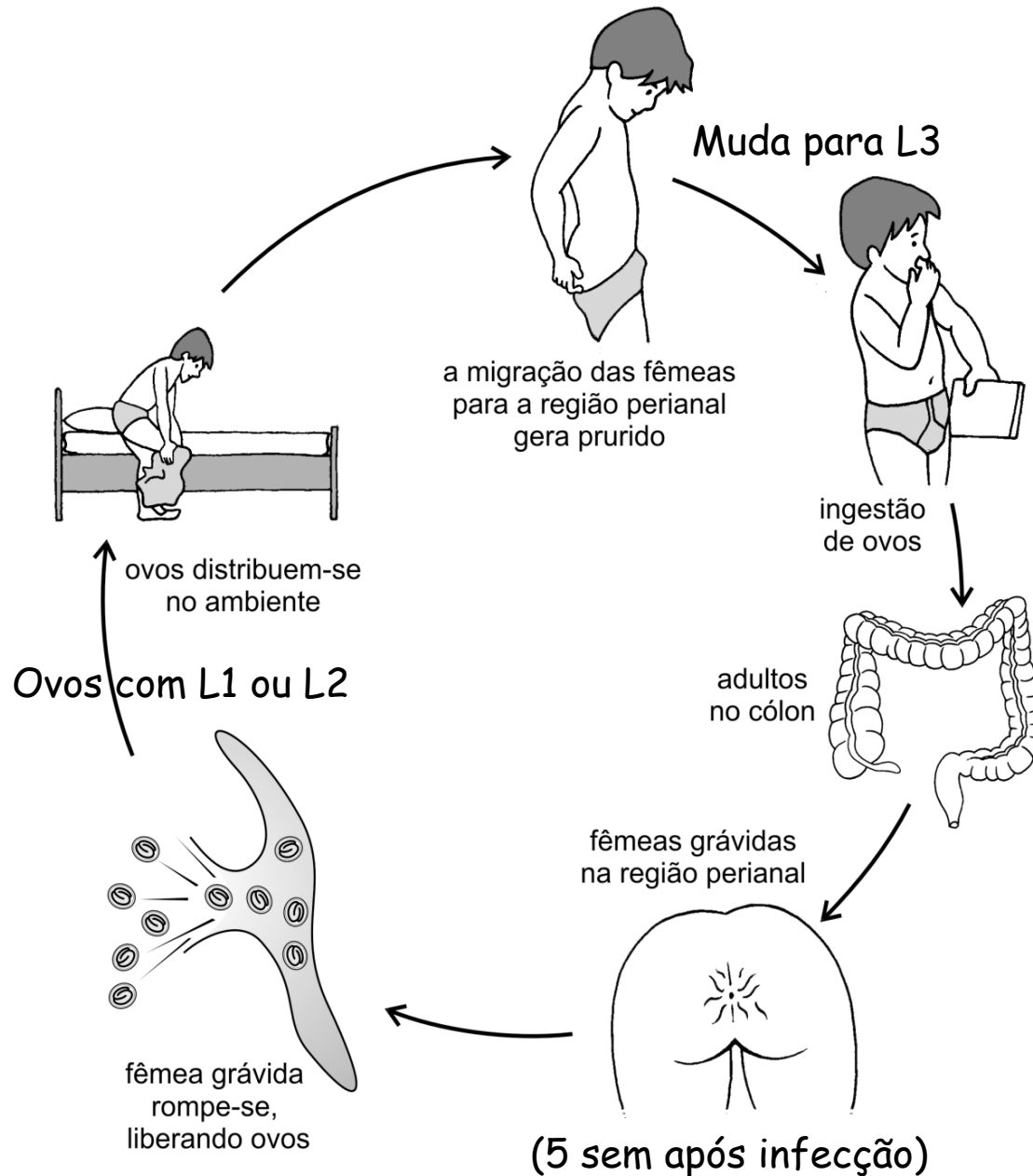
Cosmopolita

Helminto intestinal mais comum em países desenvolvidos

Alta incidência em climas temperados
Ásia, Europa, América do Norte, América Latina,
África, Oceania

EUA e Canadá, escolares e pré-escolares: 30 a 70%!

Ciclo vital de *Enterobius vermicularis*



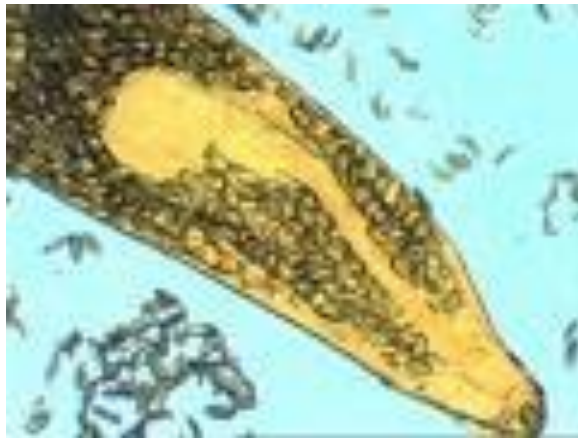
Ciclo: 1,5- 2 meses
Ovo infectante em 6h
Eclode no ID (L3 de 150 μ m)

Ovos retidos na pele e mucosa perianal, às vezes nas fezes (geralmente 1-poucas fêmeas)



O ovo

- Fêmea grávida na região perianal à noite (prurido)
- Ovos no útero (11.000 a 15.000), fêmea rompe-se
- Ovos aderentes mas não muito resistentes
- Fêmea vive 1-3 meses, macho 7 semanas?



Formato característico, 50-60 μ m

Transmissão

- Heteroinfecção
- Auto-infecção externa (oral)
- Auto-infecção interna (retal)

Transmissão intradomiciliar, instituições



El paciente ingiere los huevos infectantes (huevo embrionario).

Sintomatologia

Número de vermes (1 ou poucos, até 10.000)

Geralmente assintomáticos

Prurido anal (noturno)

Hemorragia anal

Diarréia, colite e emagrecimento

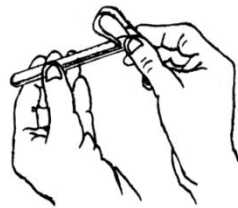
Vaginite

Perfurações da parede do peritônio

Diagnóstico

- "Swab anal" (em 3 dias consecutivos logo cedo- 90%)
- Exame de fezes
- Eosinofilia

(A)



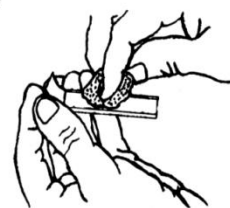
Aplique uma fita colante a uma lâmina ou espátula

(B)



Toque a superfície colante (externa) várias vezes na região perianal

(C)



Coloque a fita em uma lâmina de microscopia, com uma gota de tolueno ou xilol iodado



Tratamento

Dos doentes, família, instituição

- Mebendazol
- Piperazina
- Pamoato de Pirvíneo
- Pamoato de Pirantel

Profilaxia

- Banho
- Troca e limpeza de roupas (lavagem a 55°C ou fervura)
- Higiene das mãos
- Limpeza de banheiros
- Destruição de ovos: cresol saponificado a 10%, fenol 7%, cloramina 4% (desinfetante comum não!)

Formas de transmissão

- Transmissão oro-fecal (ovos)
- Ingestão ovos do ambiente
- Penetração pela pele (larvas)

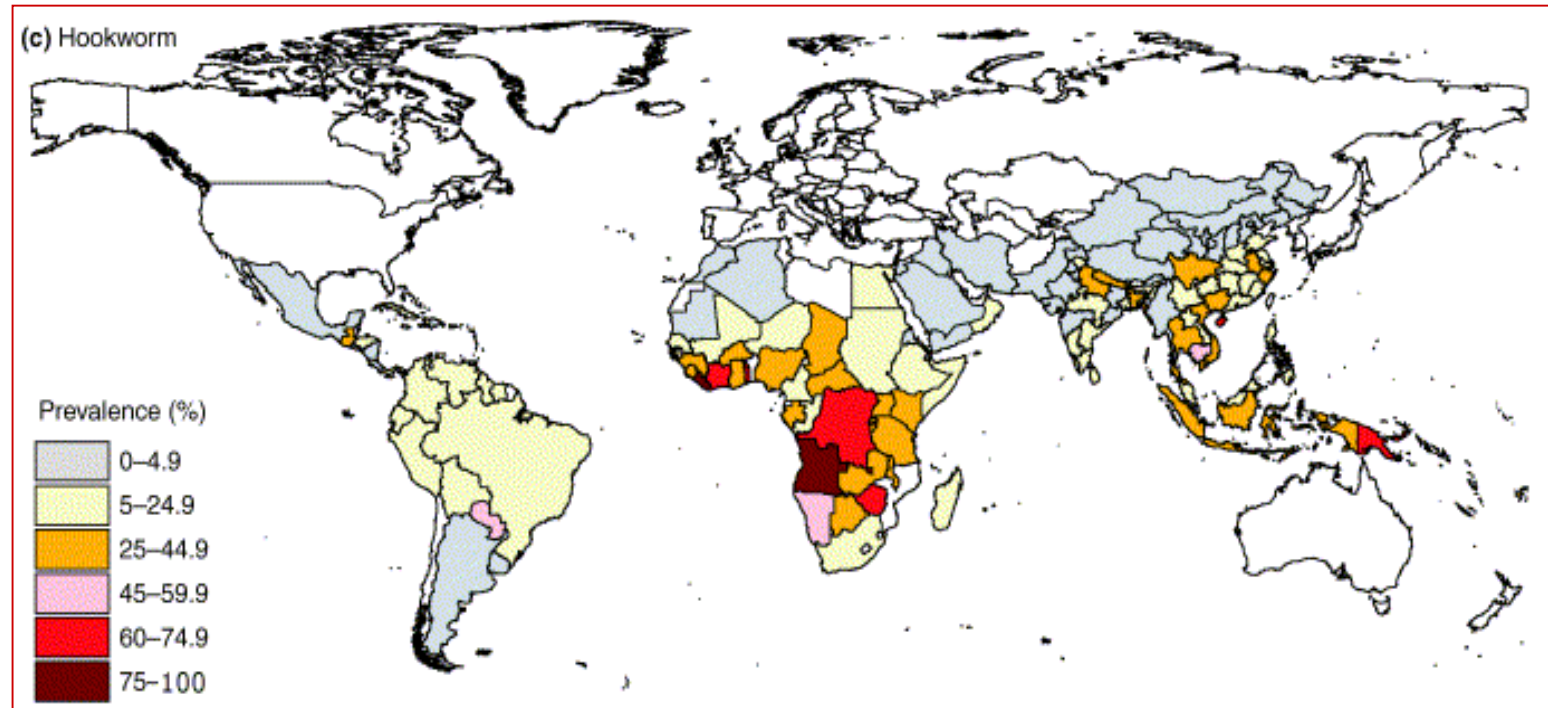


Ancilostomídeos

Ancylostoma duodenale

Necator americanus

Distribuição mundial



Mundo: 0,6 bilhões (Hotez et al. 2008)
75% *Necator*, 25% *Ancylostoma*

Brasil: 24 milhões (OMS 1998)

No Brasil há 3500 anos (múmias).
Primeiro *Ancylostoma* (da Ásia), depois *Necator*
(dos escravos da África).

Atualmente é mais frequente infecção por
Ancylostoma, especialmente na área rural

Regiões do Pará, Maranhão, Piauí, São Paulo (áreas
do interior e litoral com 70-80% de positivos!)

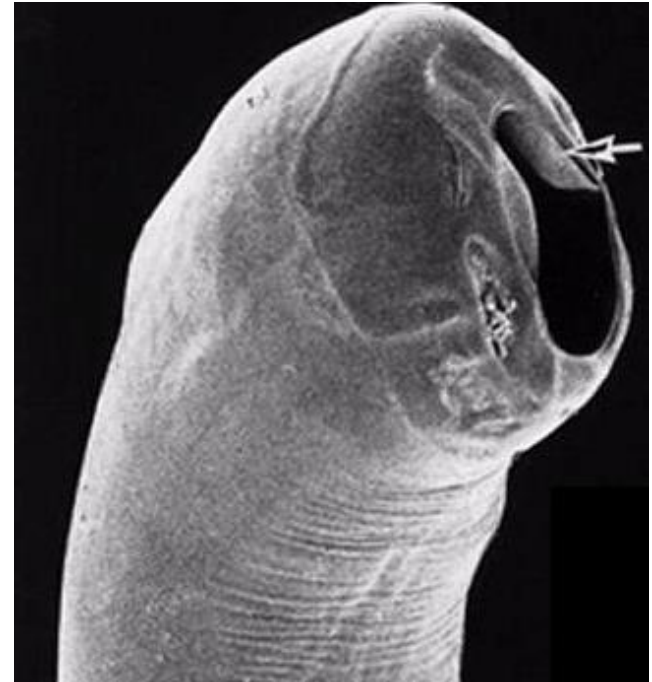
Os parasitos

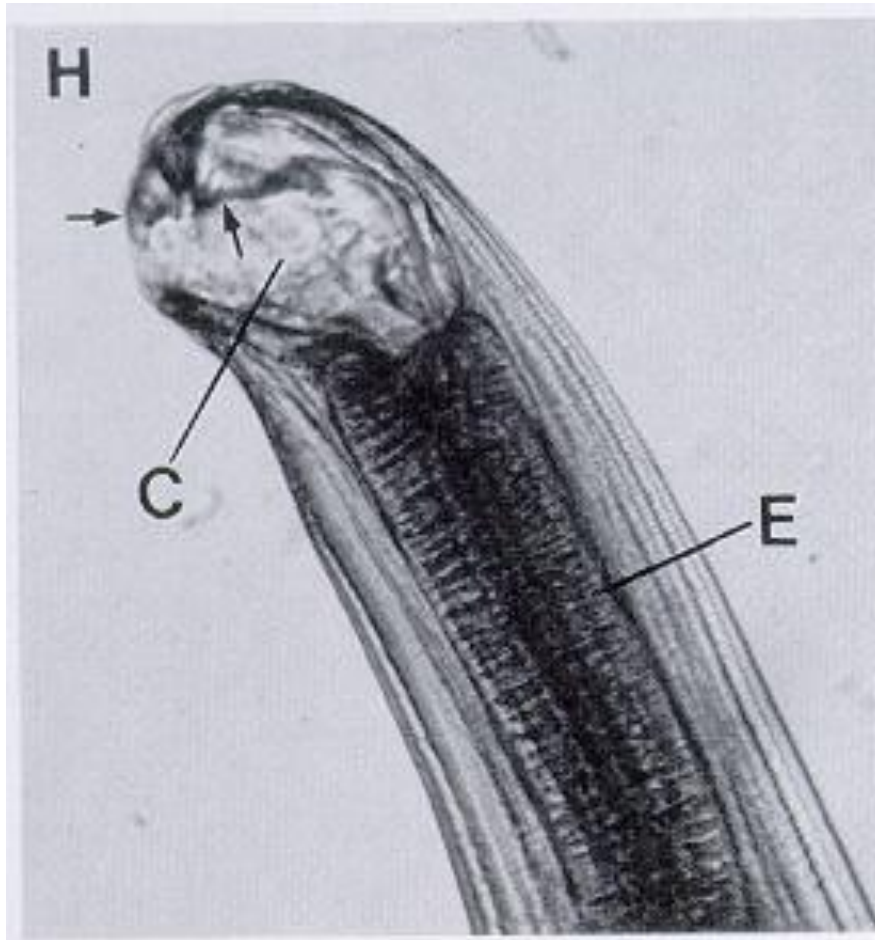
- Aproximadamente 1 cm
- Cápsula bucal
- Habitat: intestino delgado
- 5.000 a 20.000 ovos/dia
(*Necator* ~9.000, *Ancylostoma* ~20.000)
- Vivem de 1 a 5 anos

Ancylostoma duodenale
(agkylos=ganchos)



Necator americanus
(do latim: matador)

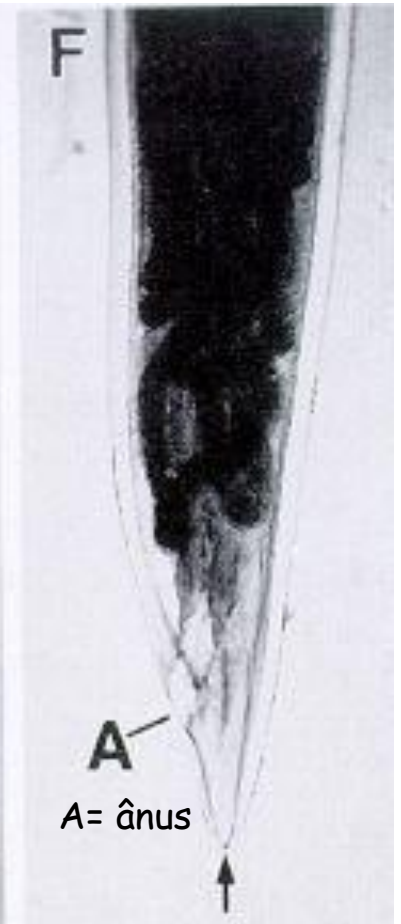




C= cápsula bucal
E= Esôfago

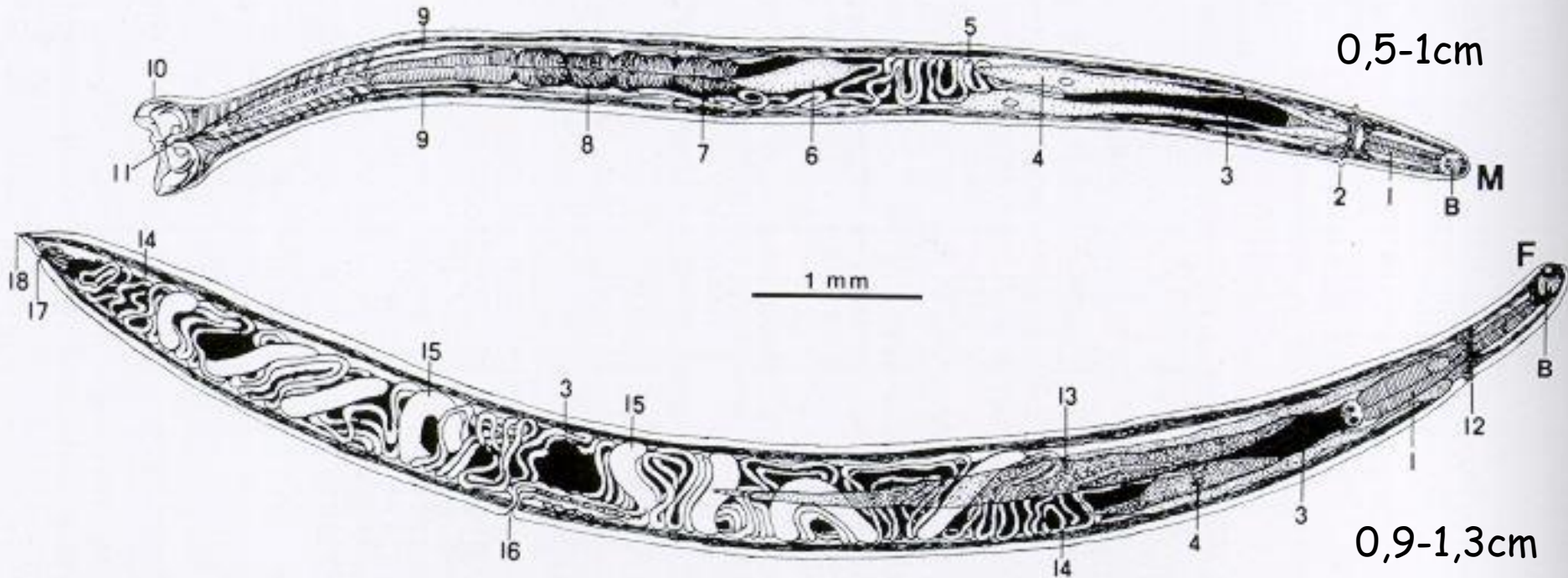


R= raios bilaterais da bursa
copuladora do macho



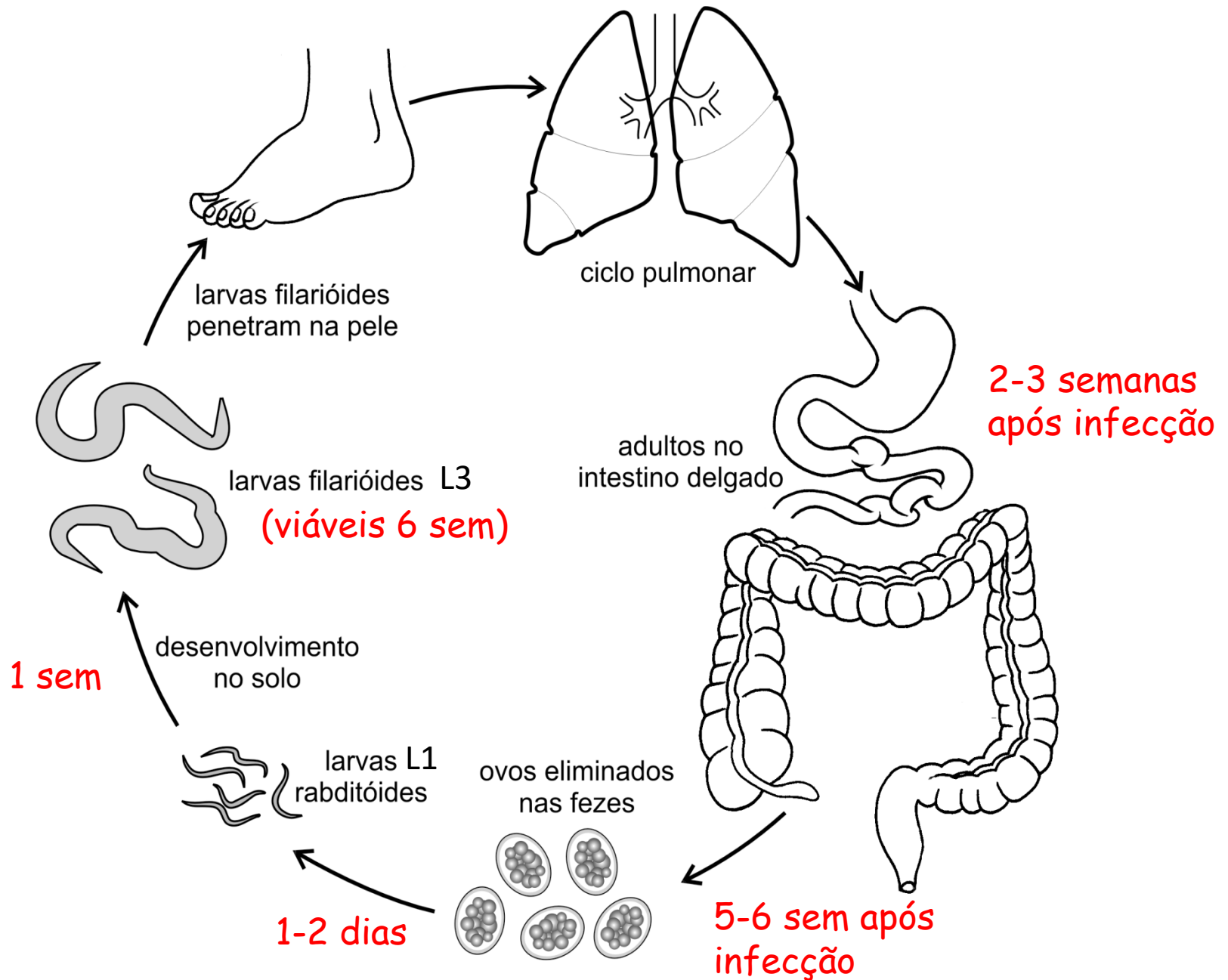
Região posterior da fêmea

Ancylostoma duodenale



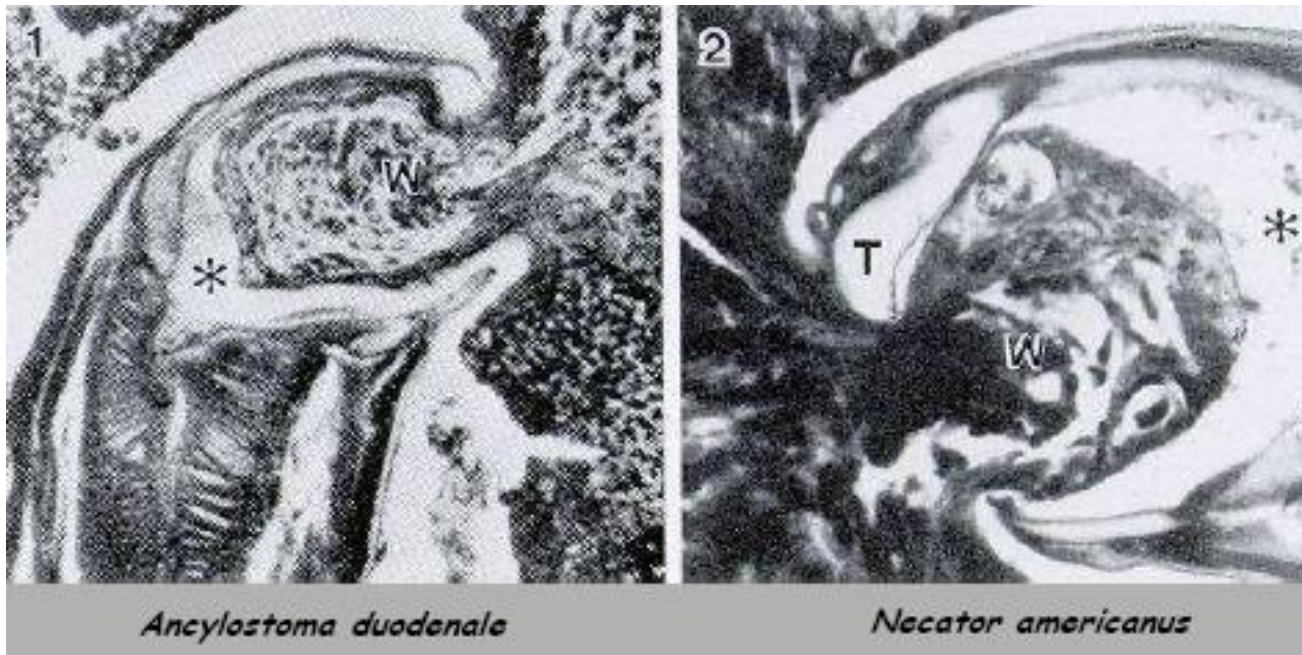
Desenho original de A. Looss (1905)- **descrição da penetração**

Ciclo vital dos ancilostomídeos



A doença- ancilostomíase

- Carga parasitária
- Problemas pulmonares
- Intestinos
 - Dilacerações
 - Infecções
 - Modificação das pregas intestinais
 - Perda de sangue:
 - 30 (Necator)- 260 μ l (Ancylostoma)/dia /verme
 - 1000 parasitos = 30-260 ml/dia!



Sintomas graves:

Ancylostoma duodenale= 100 vermes

Necator americanus= 1000 vermes

Sintomas e diagnóstico

Amarelão

- Coceira
- Tosse
- Dor abdominal
- Anemia
- Subnutrição
- Ovos nas fezes
- Eosinofilia



"símbolo de preguiça e fatalismo, de sonolência e imprevisão, de esterilidade e tristeza, de subserviência e embotamento" RUI BARBOSA (1918)

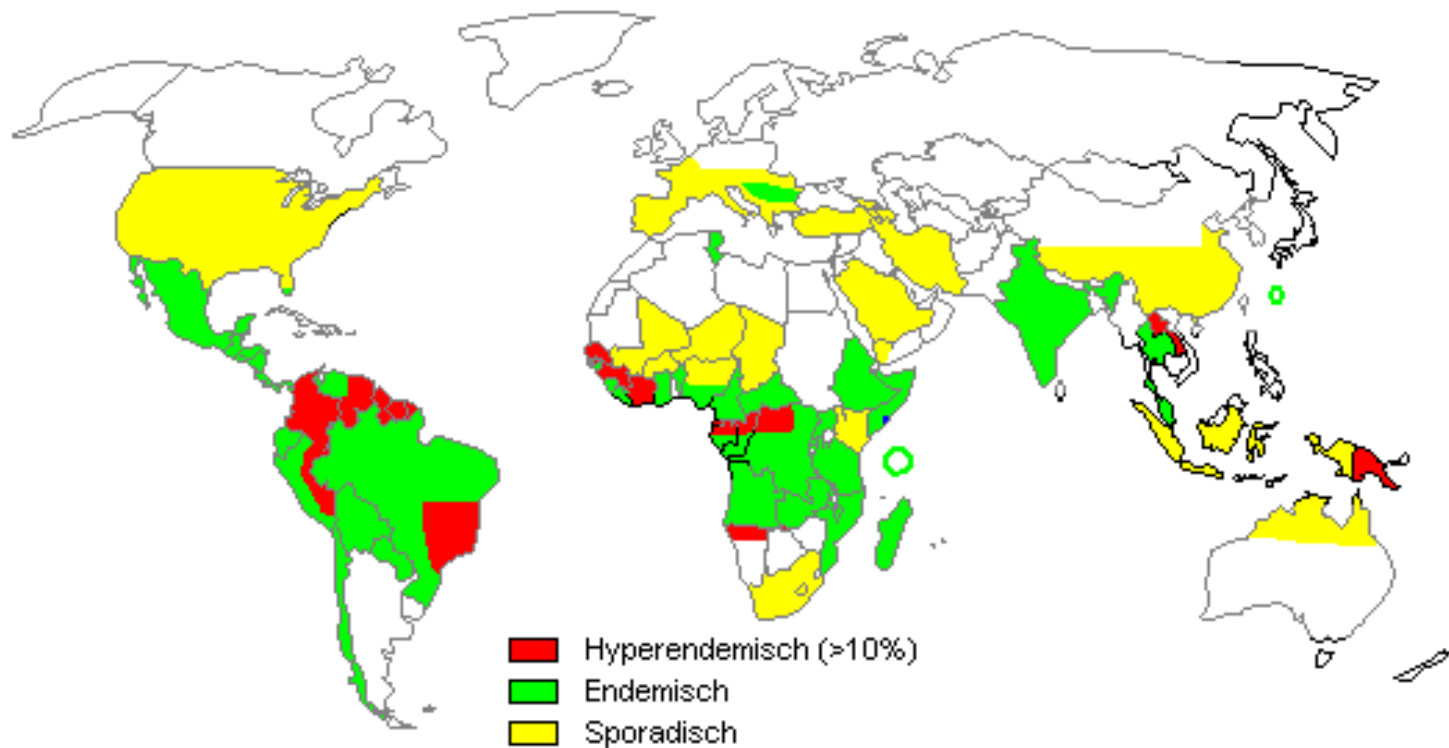
Tratamento

- Mebendazol
- Albendazol
- Levamisol
- Pirantel
- Reposição de Fe

Controle

- Saneamento básico
- Uso de calçados
- Combate às larvas no solo: plantio de capim-cidreira e outros
- Medicamentos- repetição (larvas não morrem)
- *Ancylostoma*: também por ingestão (sem ciclo pulmonar)

Strongyloides stercoralis



Larva migrans

Hospedeiro "errado"

Larva não evolui

Penetração pela pele: retidas sob a pele

Larva migrans cutânea

Via oral: "encalham" no fígado, pulmão, outros

Larva migrans visceral

Larva migrans cutânea

"Bicho geográfico"



- Larvas de *Ancylostoma braziliense* e *A. caninum* (cães e gatos)

Penetram pela pele e migram no tecido subcutâneo 2-5cm/dia, dias-meses

Infecções autolimitadas, prurido



Larva migrans cutânea

Tratamento

Tiabendazol tópico
Mebendazol

Controle

Praias- cães e gatos
(escolher áreas alagadas)
Tanques de areia



Larva migrans visceral

- *Toxocara canis* ou *Toxocara cati*
- Habitat: Intestino delgado de cães e gatos (Parecido com *Ascaris*)
- 200 mil ovos por dia
- Ingestão de ovos com larvas L3
- Corrente sanguínea e órgãos: granulomas
- Fígado > pulmões > cérebro > olhos > gânglios
- Geralmente assintomática ou autolimitada
- Casos fatais

- Difícil diagnóstico:

Clínico, sorologia (ELISA), radiológico, biópsia de fígado

-Tratamento:

Tiabendazol, albendazol e dietilcarbamazina (DEC)

Corticosteróides (inflamação)

Problema mundial

Europa, América do Norte e Ásia: 15 a 54%
cães infectados
Ovos resistentes

Controle:

Tratamento periódico cães e gatos
Proteção parques infantis
Redução cães e gatos vadios
Higiene

Nematódios intestinais: diagnóstico

Espécie	Estágio diagnóstico	Método diagnóstico
<i>Ascaris lumbricoides</i>	ovo	exame direto, técnicas de concentração, Kato-Katz
<i>Trichuris trichiura</i>	ovo	exame direto, técnicas de concentração, Kato-Katz
Ancilostomídeos	ovo (às vezes larvas são encontradas)	exame direto, técnicas de concentração, Kato-Katz
<i>Strongyloides stercoralis</i>	larva rabditóide	pesquisa de larvas (Baermann, Rugai)
<i>Enterobius vermicularis</i>	ovo	swab anal

Kato Katz: ovos/ g fezes

Livro Ferreira et al, 2003

Nematódios intestinais: tratamento

Droga	Indicações e atividade relativa	
Albendazol	<i>Ascaris lumbricoides</i>	+++
	<i>Trichuris trichiura</i>	++
	Ancilostomídeos	+++
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	++
	<i>Enterobius vermicularis</i>	+++
Mebendazol	<i>Ascaris lumbricoides</i>	+++
	<i>Trichuris trichiura</i>	++
	Ancilostomídeos	+++
	<i>Enterobius vermicularis</i>	+++
Levamisol	<i>Ascaris lumbricoides</i>	+++
Piperazina	<i>Ascaris lumbricoides</i>	+++
Ivermectina	<i>Strongyloides stercoralis</i>	+++
Cambendazol	<i>Strongyloides stercoralis</i>	++
Tiabendazol	<i>Strongyloides stercoralis</i>	++

Modo de ação dos fármacos

Benzimidazóis:

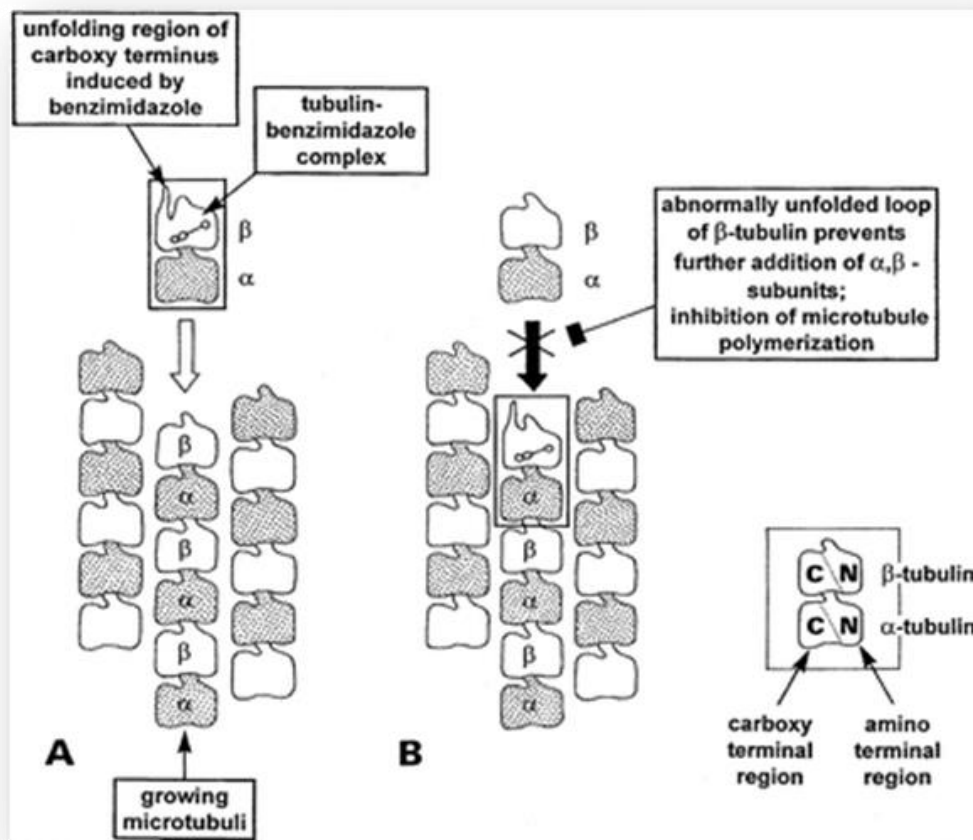
mebendazol, albendazol, tiabendazol, cambendazol

Interferem na produção de energia e captação de nutrientes

Baixa absorção intestinal, baixa toxicidade

1. Inibem a fumarato redutase mitocondrial (produção ATP)

2. Inibem formação de microtúbulos e captação de glicose



Mebendazol: inibição em *Ascaris* com constante de inibição 250-400 vezes maior que em bovinos. Pouca absorção intestinal

Pamoato de Pirvínio:

Impede a utilização de carboidratos exógenos, com o esgotamento das reservas endógenas os helmintos morrem.

Absorção baixa pelo trato gastrintestinal, permanece por período prolongado em contato com os parasitas intestinais.

Fármacos que agem sobre neurônios:

- Vertebrados: receptores colinérgicos nicotínicos nas junções neuromusculares e nervos que usam o ácido g-aminobutírico (GABA) no SNC (isolados pela barreira hemato-encefálica)
- Em nematóides sinapses colinérgicas e GABAérgicas (inibitórias) em todo o corpo

Levamisol/Pirantel/Oxantel:

Agem sobre receptores colinérgicos, causando contração repentina seguida de paralisia dos helmintos- bloqueio neuromuscular

Levamisol: também imunomodulador

Ivermectina, piperazina:

Agonistas de GABA, causam paralisia em nematódios e artrópodes

Annita- nitazoxanida

Gastroenterites virais - Rotavírus e Norovírus.

Helmintíases - tratamento de Enterobius vermiculares, Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercoralis, Ancilostomíase, Trichuris trichiura, Taenia sp, Hymenolepis nana

Amebíases - complexo Entamoeba histolytica/dispar

Giardíases - Giardia lamblia ou Giardia intestinalis

Criptosporidíase - Crysptosporidium parvum

Blastocistis hominis, Balantidium coli e Isospora belli

Annita® age contra vermes por meio da inibição de uma enzima indispensável à vida do parasita. O mesmo parece ocorrer em relação aos protozoários, embora outros mecanismos ainda não totalmente esclarecidos possam estar envolvidos.

A ação sobre vírus se dá através da inibição da síntese da estrutura viral, bloqueando a habilidade do vírus de se multiplicar.

O tempo médio de ação do medicamento está estimado entre duas a quatro horas após a sua administração.

- Approximately two billion people are infected with soil-transmitted helminths worldwide.
 - Infected children are physically, nutritionally and cognitively impaired
 - Control is based on:
 - periodical deworming to eliminate infecting worms
 - health education to prevent reinfection
 - improved sanitation to reduce soil contamination
 - safe and effective medicines are available
- 

Review

Controlling Soil-Transmitted Helminthiasis in Pre-School-Age Children through Preventive Chemotherapy

Marco Albonico^{1*}, Henrietta Allen², Lester Chitsulo², Dirk Engels², Albis-Francesco Gabrielli², Lorenzo Savioli²

¹ Ivo de Carneri Foundation (IdCF), Milano, Italy, ² Department of Control of Neglected Tropical Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Pre-school age children account for 10%–20% of the 2 billion people worldwide who are infected with soil-transmitted helminths (STHs)

Table 1. Estimates of Numbers Infected with STHs [90]

Parasite	Total Infected (Millions)	Under 5 Years (Millions)	(1 a 5 anos de idade, pré-escolares=IPE)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1221	122	
<i>Trichuris trichiura</i>	795	86	
Hookworm	740	21	



Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity

Colin Matthew Fitzsimmons^{1†}, Franco Harald Falcone^{2*†} and David William Dunne¹

Table 1 | Summary of helminthic allergens.

Helminth allergen	Common name	Gene ontology (biological process)	Related common allergen	Conserved domains	UniProt accession number	AllFam	Reference
<i>Necator americanus</i> (HOOKWORM)							
Nec a ASP-2	ASP-2	Unknown	Unknown	SCP-like extracellular protein domain, cd00168	Q7Z1H1	n/a	Zhan et al. (60)
Nec a calreticulin	Calreticulin	Calcium ion binding	Unknown	Calreticulin superfamily, PF00262	O76961	n/a	Pritchard et al. (61)
<i>Ascaris suum</i> (PIG ROUNDWORM) AND <i>Ascaris lumbricoides</i> (HUMAN ROUNDWORM)							
Asc s 1	ABA-1, nematode polyprotein allergens	Fatty acid and retinoid binding	Unknown	n/a	Q06811	n/a	Christie et al. (62)
Asc s3	Tropomyosin	Troponin T binding	Panallergen	Tropomyosin, PF00261	F1L5K1, F1L3V2, F1KVZ5, F1L218	n/a	Acevedo et al. (63)
GSTA	Glutathione S-transferase 1	Transferase	Dust-mite allergen, Der p 8	GST_C_Sigma_ like, cd03039, PF13417, GST_N_Sigma_ like, cd03192, PF02798	P46436	n/a	Acevedo et al. (64)

Alérgenos = antígenos indutores de IgE (resposta Th2).
Poucas famílias de proteínas, comuns em vermes, insetos, poeira.

- Em infecções por ancilostomídeos a resposta Th2 (anti-helmíntica) é atenuada por antígenos do parasita, o que leva a menor alergia nas regiões endêmicas.
- Infecções por *Ascaris* estão associadas a aumento de alergia relacionada a reação cruzada entre proteínas do verme e moléculas similares em poeira e insetos
- A melhor compreensão dos mecanismos pelos quais alguns vermes atenuam a resposta Th2 do hospedeiro pode auxiliar na terapia para alergias.
- Por outro lado, o tratamento inadvertido dessas verminoses pode aumentar doença atópica.
- Alternativamente, alguns helmintos podem sensibilizar e agravar alergias.