



Entamoeba

J. M. P. Alves

Laboratório de Genômica & Bioinformática em Parasitologia

Departamento de Parasitologia, ICB, USP



A doença

Amebíase

- De totalmente **assintomática** a **fatal**
- Sintomas **genéricos** e **variáveis**
- Quatro grupos da doença: Amebíase intestinal (invasiva ou não), colite amebiana crônica, disenteria amebiana e amebíase fulminante
- Pode ser **extraintestinal** (fígado, pulmão, cérebro)



Amebíase

- Causada pelo protozoário *Entamoeba histolytica*
- Período de incubação: **de alguns dias a 3 meses**
- Sintomas (amebíase crônica) duram **alguns dias**, seguidos de fase sem sintoma por semanas, e recorrência
- Normalmente (90%), a infecção é **assintomática**
- Sintoma mais comum é a diarreia com muco e sangue
- Pode levar à morte, especialmente se for disseminada pelo corpo





Amebíase

- É cosmopolita 
- Cerca de **50 milhões** de casos por ano no mundo (10% sintomáticos)
- Cerca de **100 mil** mortes por ano no mundo
- Forma-se alguma memória imunológica
- Formas mais graves ocorrem em gestantes e indivíduos imunossuprimidos (tratamentos, AIDS, doenças autoimunes, ...)



O parasita

Taxonomia

Super-reino Eukaryota

Grupo Unikonta



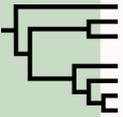
Filo **Amoebozoa**

Infracilo Archamoebae

Subclasse Coccidiasina

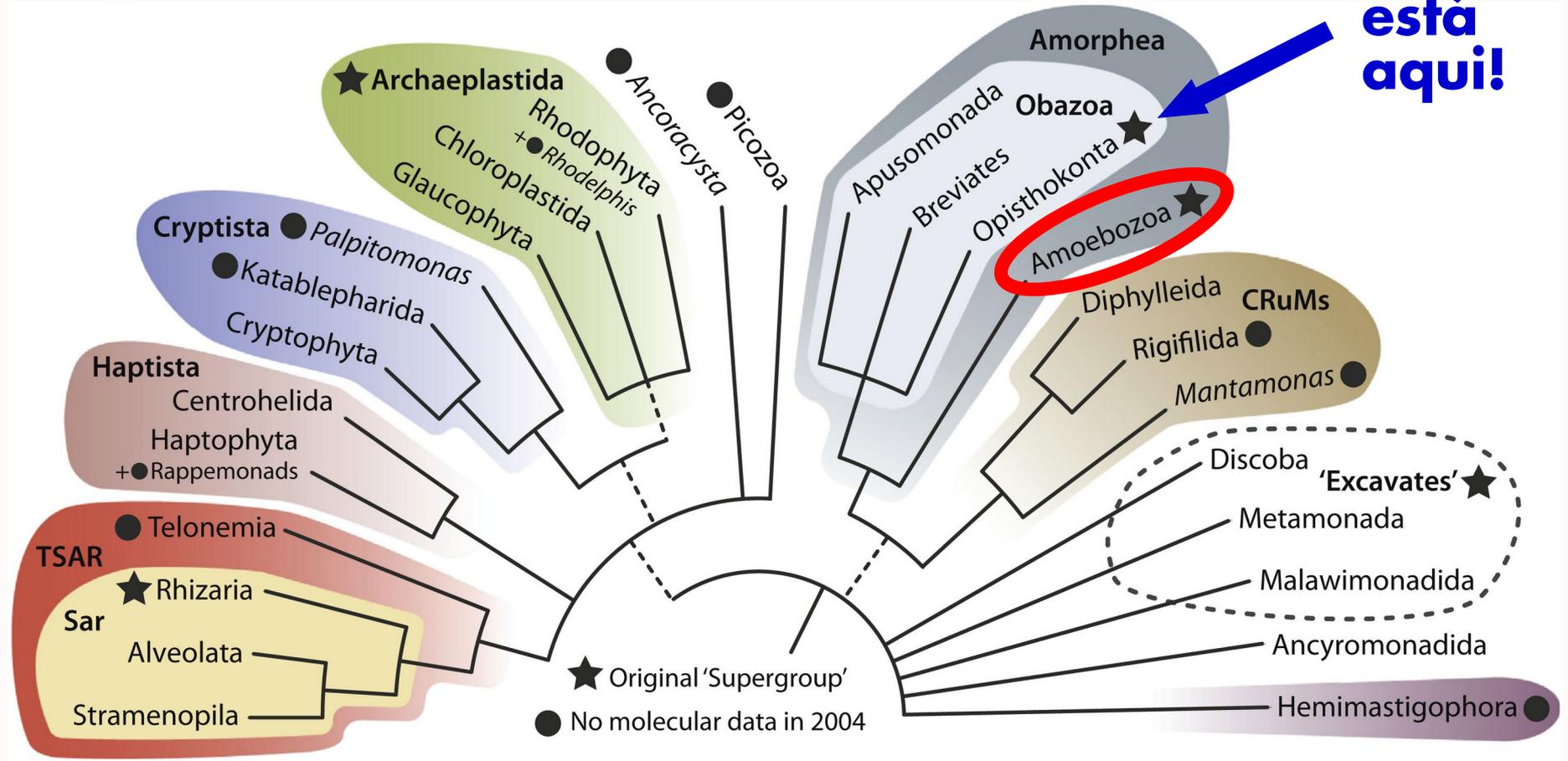
Família Entamoebidae

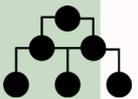
Gênero *Entamoeba*



O parasita

Você está aqui!





O parasita

Cavalier-Smith et al.,
Molecular Phylogenetics
and Evolution (2015) 83:
293–304



LOBOSA

Discosea

Flabellinia

Dactylopodida 1

Vexillifera

Pellitida

Stygamoebida

Trichosida

Vannellida

Himatismenida 2

□ *Cochliopodium*

□ *Ovalopodium*

Longamoebia

Dermamoebida

Centramoebida 1

Thecamoebida 1

Stenamoeba

Tubulinea

Arcellinida

Echinamoebida 1

Nolandida 1

Nolandella

Euamoebida

Leptomyxida

CONOSA

Variosea

Holomastigida

Varipodida 2

Phalansteriida

□ *Filamoeba*

□ *Flamella*

Archamoebae

Mastigamoebida 1

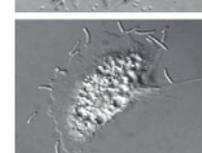
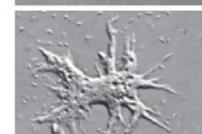
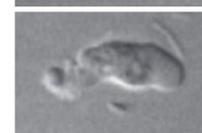
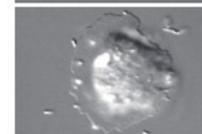
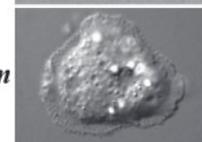
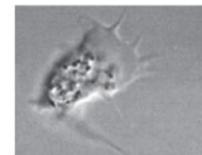
Pelobiontida 4

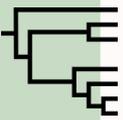
Mycetozoa

Myxogastrea 3

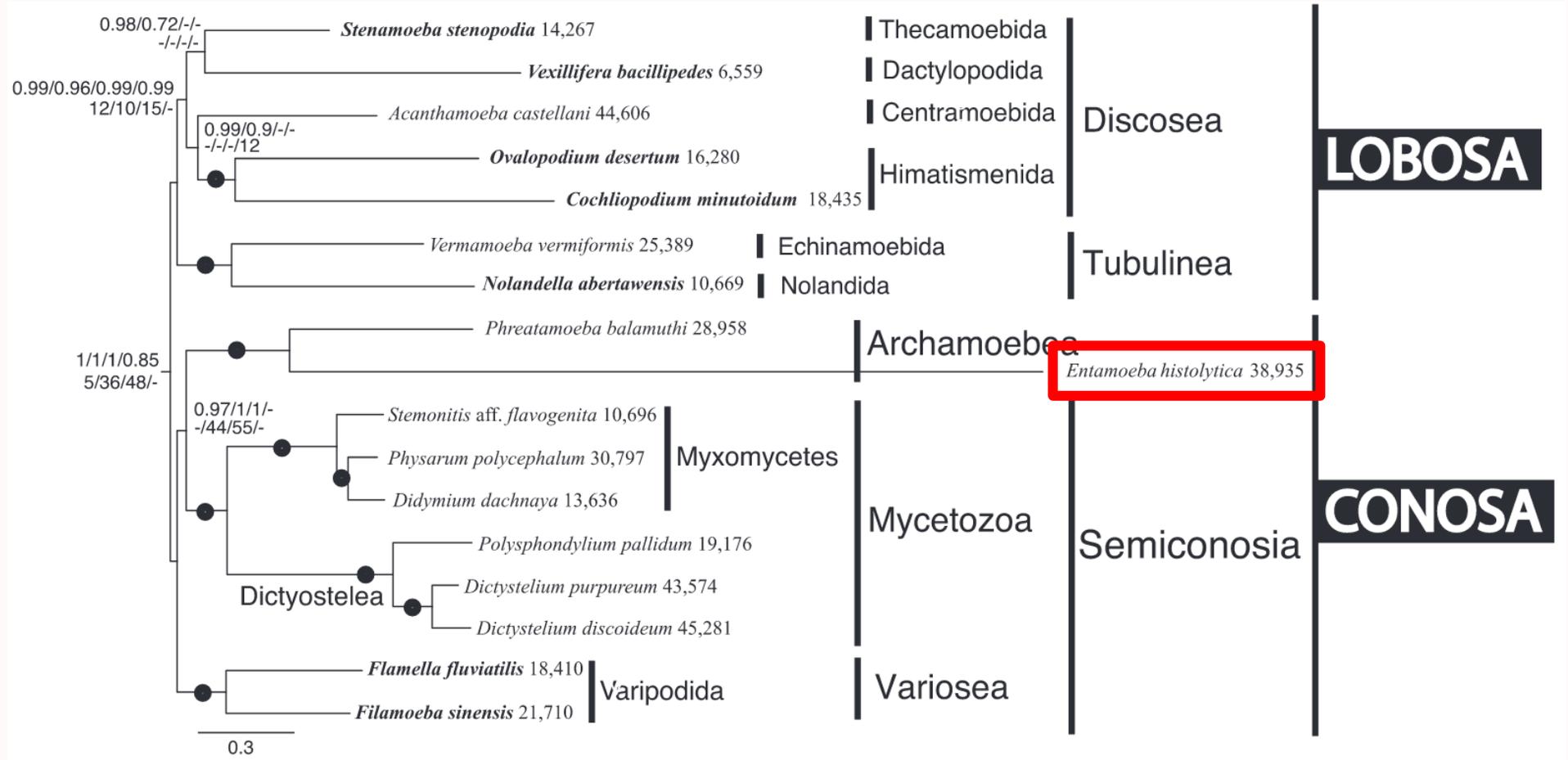
Dictyosteala 6

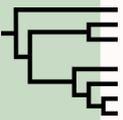
Protosteala



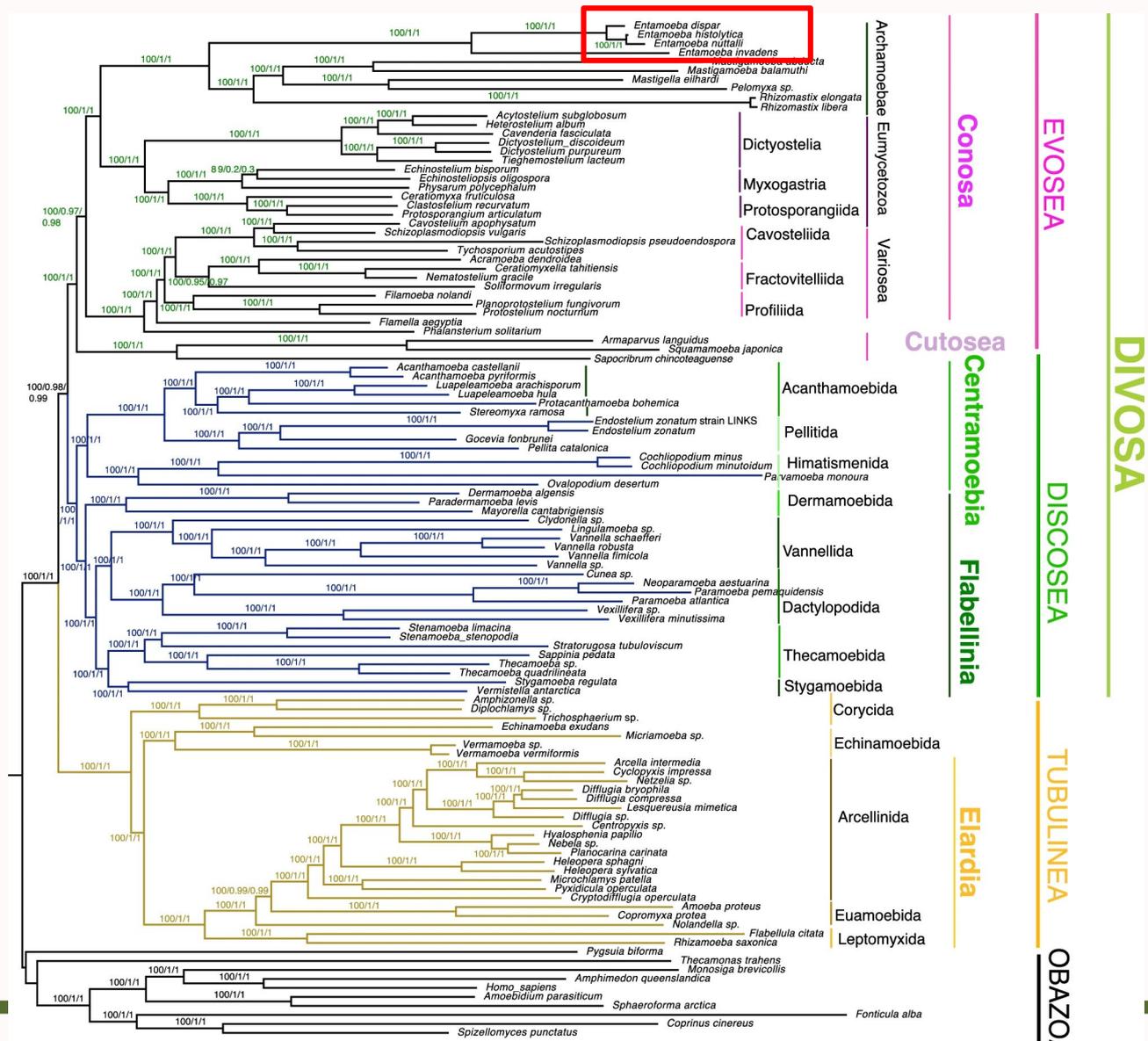


Filogenia





Filogenia



Tekle et al., Scientific Reports (2022) 11173



O parasita

- Há **várias espécies** de *Entamoeba* que podem ser encontradas habitando o corpo humano
- Somente a *E. histolytica* está envolvida em um número significativo de casos patológicos
- Morfologia **idêntica** entre *E. histolytica* e *E. dispar* (não patogênica)
- Há cerca de **10x mais** *E. dispar* que *E. histolytica* habitando intestinos humanos



Histórico

- *E. histolytica* foi descoberta em **fins de 1873** por F.A. Lösch (Фёдор Александрович Леш) em São Petersburgo, Rússia
- Camponês de 24 anos (Markov) apresentando diarreia sanguinolenta desde o verão de 1871
- A **diarreia era violenta e persistente**, durando vários meses até diminuir de intensidade
- Ainda assim, o paciente estava fraco e continuava tendo episódios esporádicos de diarreia



Histórico

- Lösch observou **muitas amebas** nas fezes líquidas
- Muitas das amebas continham **eritrócitos** em seus vacúolos alimentares
- Injetou as amebas nos retos de **três cães** , um dos quais desenvolveu disenteria
- Dissecação do intestino do cão mostrou que a mucosa do cólon estava cheia de **ulcerações**



Histórico

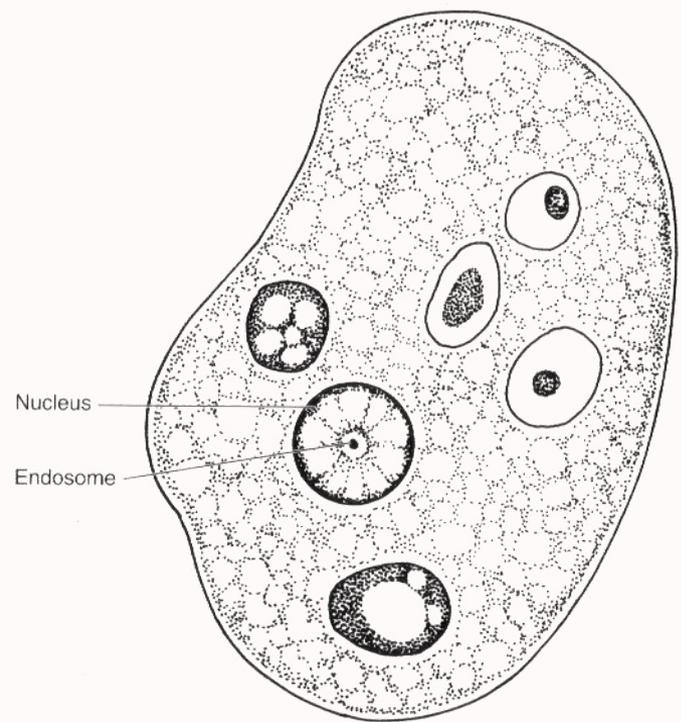
- O camponês morreu pouco depois e, na autópsia, Lösch encontrou **lesões idênticas** às vistas no cão
- Mas ele concluiu que a ameba não causava as lesões ou a disenteria, mas que apenas interferia na cura das lesões...
- Passaram-se cerca de **40 anos** até que se aceitasse que as amebas causavam disenteria
- Isso por haver **várias espécies** de amebas presentes no intestino



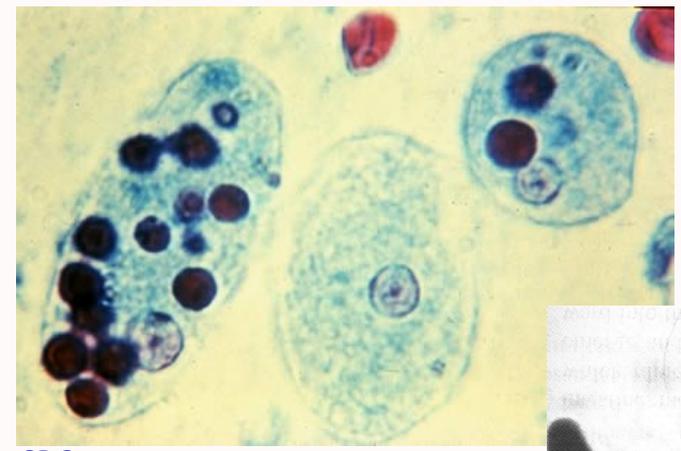
Histórico

- Compreendeu-se então que algumas amebas são só comensais e outras causam doenças
- Em 1903, F. Schaudinn batizou as amebas patogênicas de *Entamoeba histolytica*
- *E. dispar* foi proposta (bases clínico-epidemiológicas) em 1925 por E. Brumpt, mas era indistinguível de *E. histolytica* ao microscópio
- Métodos moleculares depois mostraram que *E. dispar* é cerca de dez vezes mais comum que *E. histolytica*

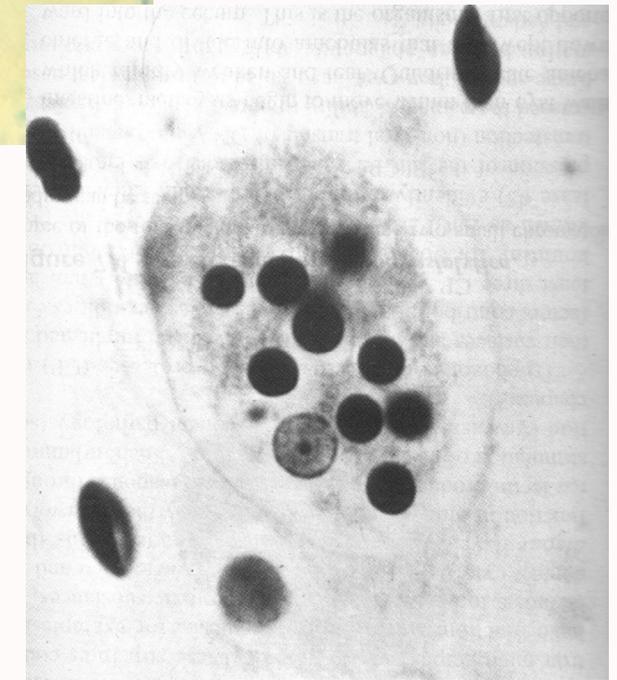
O parasita Trofozoóito



Jeanne Robertson,
em Roberts & Janovy, 2009



CDC



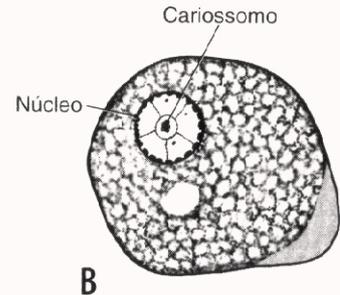
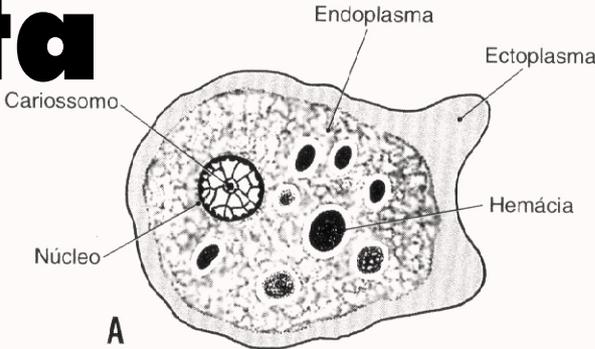
Kenney & Eveland, 1981

O parasita

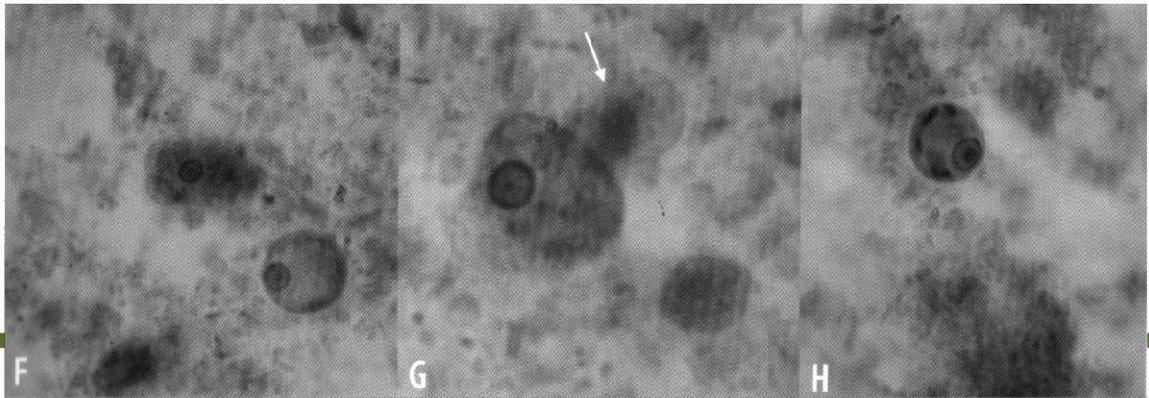
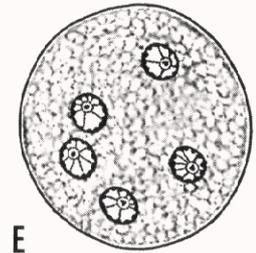
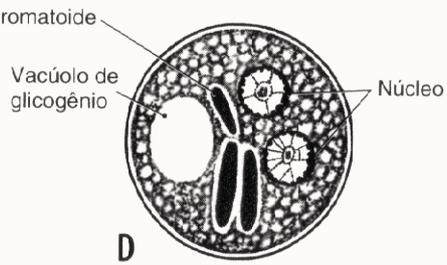
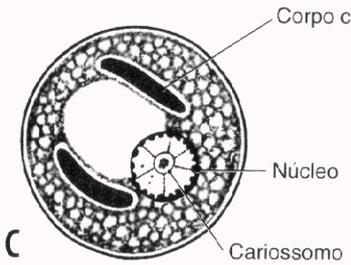
Cariossomo (em *Entamoeba coli*)



O parasita Cisto

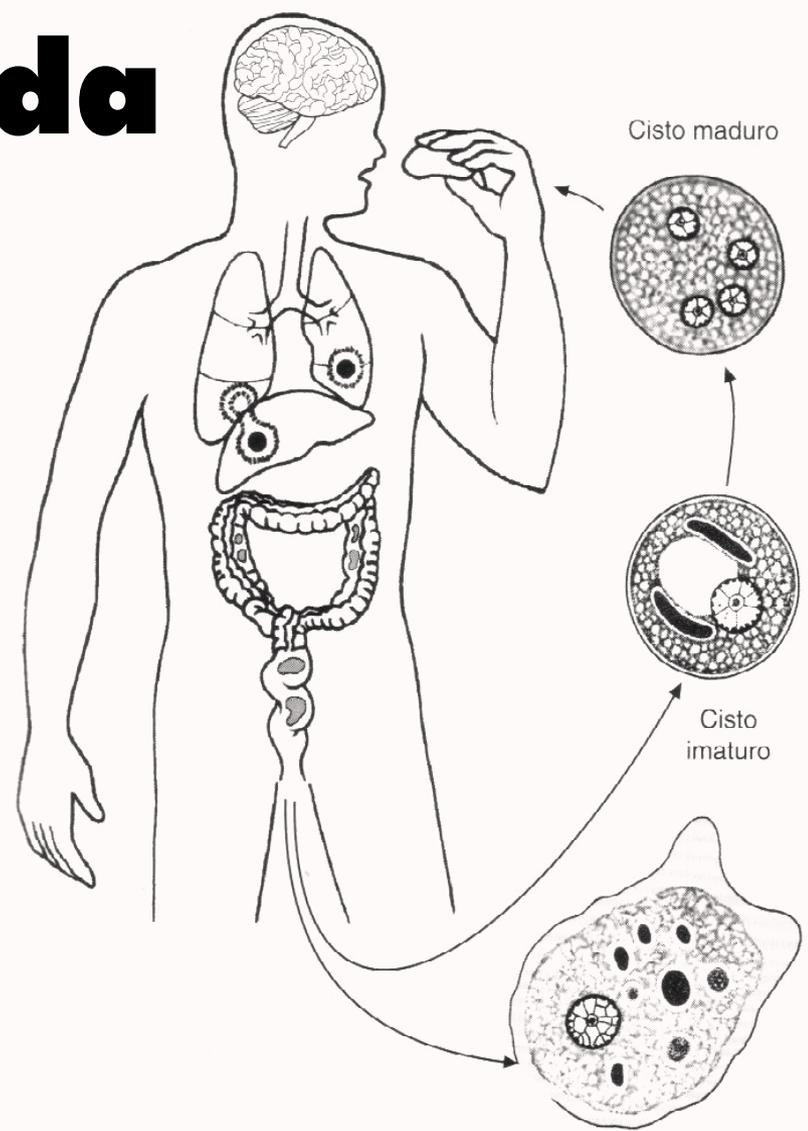


A: trofozoíto
B: pré-cisto
C, D, E: cisto jovem a maduro



Marcelo U. Ferreira, 2012

Ciclo de vida





Ciclo de vida

- O ciclo de *Entamoeba* é simples e se inicia com a ingestão de **cistos** encontrados em água ou alimentos contaminados
- A transmissão também pode se dar de **pessoa para pessoa**
- O desencistamento se dá no íleo terminal (final do intestino delgado), onde as condições de **temperatura e falta de oxigênio** são ideais
- Cada cisto contém uma ameba de quatro núcleos; no desencistamento, ela se divide em **oito amébulas** após uma nova rodada de divisões

Ciclo de vida

- As amébulas crescem e se tornam trofozoítos, que vão se dividir por **fissão binária** na luz do intestino grosso
- No ciclo não-patogênico da amebíase, os trofozoítos se alimentam principalmente de **bactérias e partículas nutritivas** do meio
- Já na massa fecal, conforme vai desidratando, os trofozoítos diminuem sua atividade, param de se alimentar e se tornam **pré-cistos**
- Os cistos, maduros (4 núcleos) ou imaturos, são **eliminados com as fezes**, fechando o ciclo; podem ficar meses no ambiente, se houver umidade e temperaturas amenas (5 a 40 graus)



O parasita

- Outras espécies de *Entamoeba* podem ser encontradas no corpo humano
- Algumas são **bastante similares** entre si e podem confundir o diagnóstico
- *E. dispar*, *E. hartmanni*, *E. coli* (neste caso, *Entamoeba*, não *Escherichia*!) e *E. gingivalis* – todas não invasivas e não patogênicas, até onde se sabe, e **todas encontradas nas fezes**, exceto *E. gingivalis*



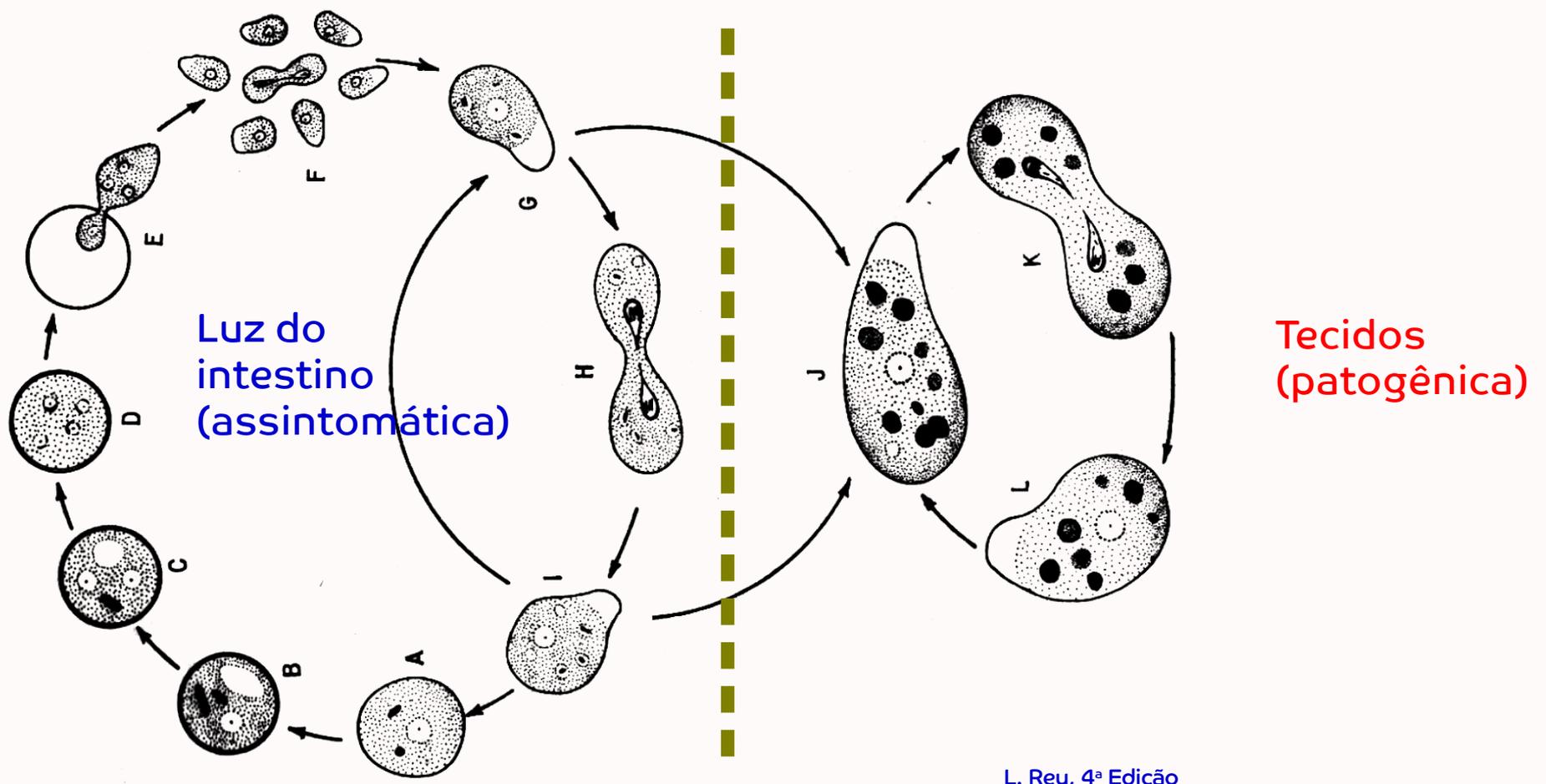
Ciclo de vida

- *E. histolytica* pode também ser **invasiva** e causar doença
- No ciclo patogênico da amebíase, os trofozoítos se alimentam das células do hospedeiro –inicialmente, **penetrando a mucosa intestinal**
- Os trofozoítos ficam maiores, cheios de vacúolos com hemácias e pedaços de células do hospedeiro, e **não mais encistam**
- Se a infecção intestinal persiste por longos períodos, a amebíase pode se tornar **extraintestinal**, aumentando significativamente a mortalidade

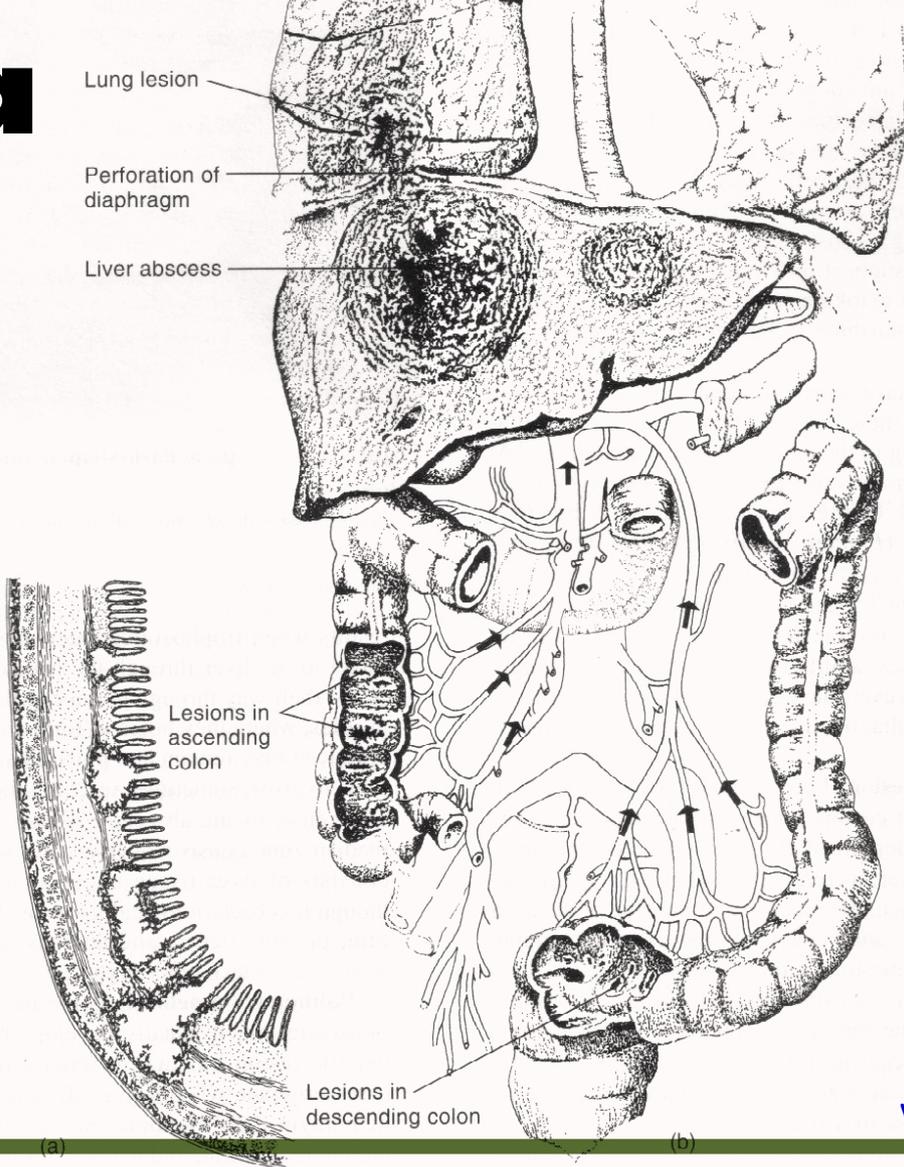
Ciclo de vida

- A amebíase sintomática se dá principalmente por acometimento da **mucosa e submucosa intestinal**
- Se entrar na **corrente sanguínea**, a ameba pode alcançar outros tecidos
- Mais comumente, pela veia porta, chega ao lobo direito do fígado, formando grandes áreas necrosadas (**abscessos hepáticos**)
- De lá, pode se expandir para o **pulmão** direito
- Mais raramente, a *Entamoeba* pode colonizar o **cérebro ou a pele**

Ciclo de vida



Patologia



Walter & Davis, 1976



A doença

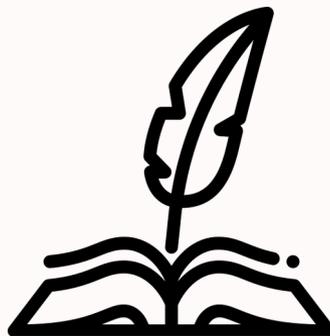


Ingestão de
cistos de
E. histolytica



A doença

- A colonização do intestino pelas amebas depende de fatores ambientais e biológicos pouco compreendidos
- Sabe-se que não só a **presença** mas também os **tipos** de bactérias habitando o intestino podem influenciar o estabelecimento e o curso da amebíase





Histórico

- Walker & Sellards (1913) deram cistos para 20 “voluntários” (presidiários nas Filipinas), dos quais 18 se infectaram e passaram a eliminar cistos nas fezes
- Levou de 1 a 44 dias para eliminar cistos, e só 4 (22%) dos indivíduos apresentaram disenteria, entre 20 e 95 dias P.I.
- Outros pesquisadores deram de 2 a 4 mil cistos (provenientes de casos assintomáticos) para 81 presidiários americanos; todos se infectaram mas nenhum adoeceu
- Período pré-patente: 2 dias a 4 meses



Histórico

- A presença de certas bactérias faz diferença na patologia
- A. Westphal (1937) infectou-se com com amebas de um portador em convalescença; ficou assintomático e eliminando cistos por 8 meses
- Ingeriu então material de um paciente com disenteria amebiana, mas **removendo as amebas** (bactérias permaneceram); a mesma mistura foi dada a um voluntário não parasitado por amebas
- Ambos tiveram perturbações intestinais que logo desapareceram; mas Westphal desenvolveu disenteria amebiana 26 dias depois



A doença

- A colonização do intestino pelas amebas depende de fatores ambientais e biológicos pouco compreendidos
- Sabe-se que não só a presença mas também os tipos de bactérias habitando o intestino podem influenciar o estabelecimento e o curso da amebíase
- Em animais experimentais, viu-se que dietas lácteas deixam a mucosa mais resistente enquanto falta de vitamina C é desfavorável; aumento de colesterol no soro leva a maior tendência de lesões intestinais e hepáticas; dieta com mais carboidratos aumenta a eliminação de cistos nas fezes, enquanto a rica em proteínas diminui...

Forma assintomática

- **90%** das infecções por *E. histolytica* são assintomáticas
- Chamada amebíase não-invasiva, apresenta mucosa intestinal **normal**
- **Não há anticorpos** específicos contra *E. histolytica* no soro
- Não há eliminação de trofozoítos nas fezes, mas há liberação de **milhões de cistos** por evacuação
- A forma assintomática **pode converter-se** em sintomática (3 a 10% depois de um ano)



Formas da doença

- A amebíase invasiva tem grande variedade de sintomas
- Tradicionalmente, há quatro formas clínicas principais, todas agudas
 - Disenteria amebiana ou diarreia sanguinolenta
 - Colite fulminante
 - Apendicite amebiana
 - Ameboma do cólon



Disenteria amebiana

- As síndromes diarreicas e disentéricas são 90% dos casos invasivos
- Três a cinco evacuações por dia, sem febre
- Cólica moderada, com dor antes das evacuações e tenesmo retal nos casos disentéricos (sangue e muco nas fezes)
- Pode se estender por vários dias, seguidos de melhora por um tempo, e recidiva



Formas graves

- A colite fulminante (~0,5% dos casos) evolui rapidamente, com 30 ou mais evacuações por dia, cólicas intensas, tenesmo; ocorre mais frequentemente em gestantes e imunodeprimidos; morte em alguns dias ou semanas sem o tratamento adequado
- Amebomas são lesões pseudotumorais (resposta celular) no intestino grosso (parede anorretal e ceco), decorrentes de necrose, edema e inflamação da mucosa, podendo obstruir a passagem no cólon; é raro exceto na América Central e do Sul
- Apendicite amebiana, semelhante à apendicite bacteriana mas com sangue nas evacuações; cirurgia é contraindicada



Amebíase hepática

- Se não tratada, a amebíase invasiva pode disseminar-se para outros órgãos, geralmente por via sanguínea
- O órgão mais comumente afetado após o intestino grosso é o fígado
- Cerca de um terço dos óbitos por amebíase apresentam lesões hepáticas; 10x mais comuns em adultos que em crianças e 3X mais comuns em homens que em mulheres
- Pode surgir entre um e três meses após o quadro intestinal, ou anos



Amebíase hepática

- Abcesso hepático pode ser até do tamanho de uma laranja
- Sintomas incluem dor ou desconforto no hipocôndrio direito, piorando com movimentação ou respiração profunda; pode haver febre irregular e intermitente, calafrios, suores, náuseas e vômitos, fraqueza e perda de peso
- Ocorre mais frequentemente no lobo direito, chegando a ele pela veia porta
- Do fígado, pode perfurar o diafragma e chegar ao pulmão direito



Outros órgãos

- Se chegar ao pulmão, a amebíase tem como sintomas febre, dor torácica, tosse, expectoração de material com aspecto de molho de tomate ou chocolate e consistência gelatinosa (se não houver infecção secundária)
- Embora raro, pode haver acometimento do coração (pericardite amebiana) ou do cérebro
- Também rara é a amebíase na pele, em geral localizada na região perianal ou nos órgãos genitais



Epidemiologia

- Embora ocorra no mundo todo, a amebíase por *Entamoeba* é mais comum na América Latina, África e Ásia
- No Brasil, há registro de cerca de **14 mil** internações por amebíase entre 2012 e 2016
- A região Nordeste apresentou **42,3%** dos casos, a Norte, **37,8%**, Sudeste, **8,4%**, Centro-Oeste, **7,7%** e Sul **3,9%**

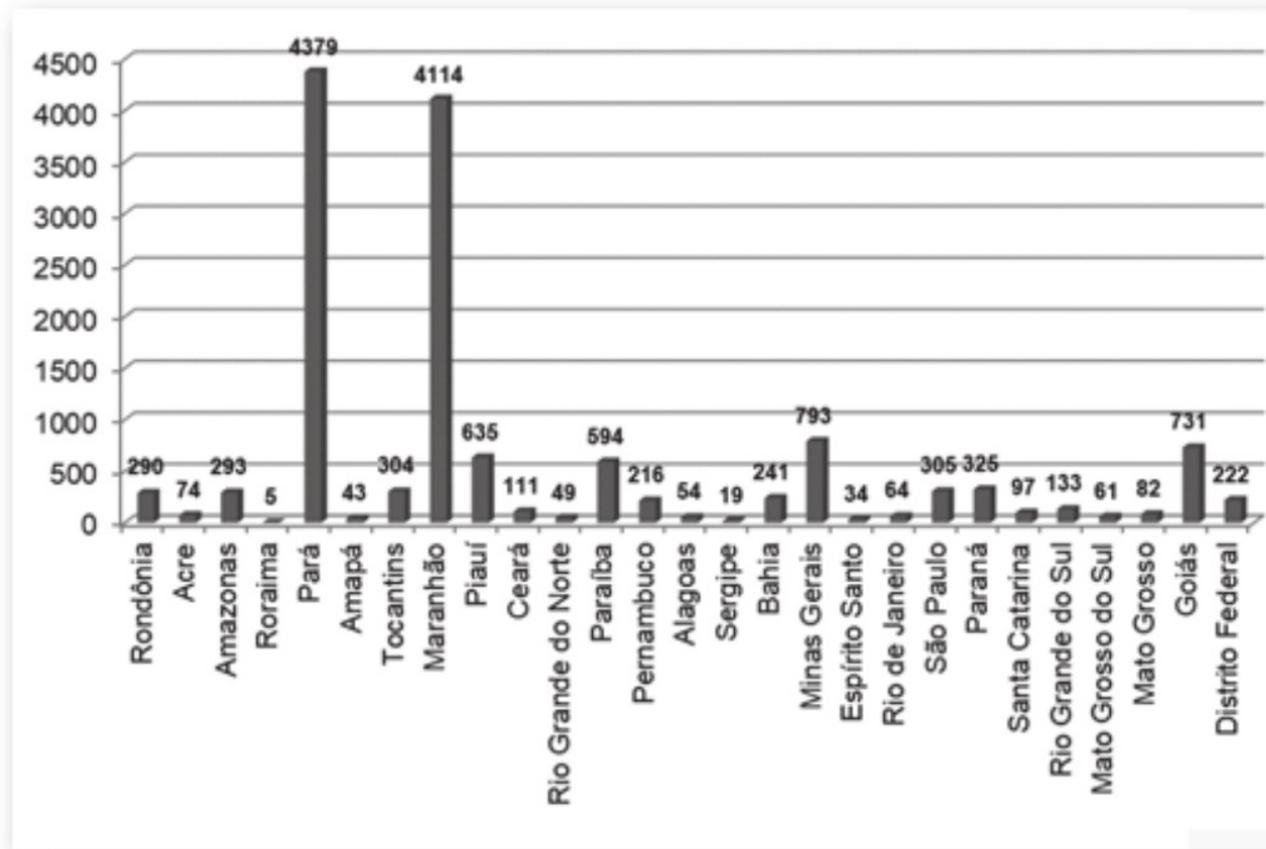
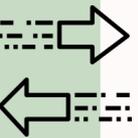


Figura 1. Internações por amebíase nos Estados brasileiros de 2012 a 2016.



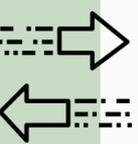
Epidemiologia

- Um fator interessante: nas regiões frias do mundo, a amebíase sintomática é muito rara, mas a assintomática é tão comum quanto em outras regiões
- A prevalência pode variar entre 1% (por ex., EUA, Canadá) até 40% (regiões tropicais)
- Homens homossexuais nos EUA (1979): 40% infectados com *E. histolytica*
- Pessoas em orfanatos ou outras instituições podem estar muito mais expostas à infecção



Transmissão

- A transmissão se dá por via fecal-oral, por ingestão de cistos maduros
 - Ingestão de água ou alimentos contaminados (condições sanitárias ruins ou preparadores de alimentos)
 - Transmissão de pessoa para pessoa por higiene deficiente das mãos ou falta de cuidados ao lidar com pacientes
 - Mais raramente, transmissão por via sexual



Transmissão

- Indivíduos com disenteria amebiana líquida não transmitem o parasita pois eliminam somente trofozoítos
- O encistamento e, portanto, transmissão se darão somente nos casos brandos ou assintomáticos da amebíase intestinal
- As formas extraintestinais também não geram cistos –portanto, se a forma intestinal não estiver mais presente, não haverá transmissão



Prevenção e controle

- **Saneamento ambiental** é a medida mais importante
- Água deve ser tratada por floculação e filtração que retenha os cistos (cloração não mata os cistos)
- Deve haver rede de esgotos e os resíduos devem ser corretamente tratados e não se misturar às fontes de água
- Não usar fezes humanas para adubação
- Combater moscas e baratas





Prevenção e controle

- **Educação sanitária:** amebíase é uma doença de mãos sujas
- Sempre lavar as mãos com água e sabão, especialmente:
 - Após defecar ou limpar doentes ou possíveis eliminadores
 - Antes de tocar alimentos e das refeições
 - Após tocar alimentos de origem suspeita
- Aconselha-se a ter unhas curtas



Prevenção e controle

- **Identificação de fontes** de infecção: indivíduos sintomáticos ou não
- Tratar todos os casos sintomáticos
- Em caso de surtos, identificar os assintomáticos e tratar
- Priorizar o monitoramento de pessoas em atividades “de risco”: manipuladores e preparadores de alimentos, pessoal de hotéis, restaurantes, etc.) –exame de fezes sistemático



Diagnóstico

- O método principal é o **exame de fezes**
- Identificação de cistos ou, mais raramente trofozoítos, nas fezes (o trofozoíto morre e desaparece rapidamente fora do hospedeiro)
- Diagnóstico imunológico é possível só quando há amebíase invasiva, e é um método importante nos casos extraintestinais
- Os trofozoítos podem também ser vistos em material mucossanguinolento obtido após retossigmoidoscopia
- Métodos imunológicos e moleculares (PCR): distinção entre espécies



Diagnóstico

- O diagnóstico dos abscessos hepáticos amebianos pode depender muito de dados clínicos e epidemiológicos
- Exames de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada) permitem a identificação dos abscessos
- Não se recomenda a punção dos abscessos para coleta de material, mas se for feita, métodos imunológicos e moleculares podem ser úteis nesse material
- Testes sorológicos dão positivo para 90% dos casos (mas são problemáticos em áreas endêmicas)



Tratamento

- O tratamento da amebíase depende da forma clínica da doença, tendo de atuar na luz intestinal, tecidos ou ambos
- **Assintomáticos:** usa-se uma dicloroacetamida (como **etofamida**, 500 mg, 2x/dia, por 3 dias) ou benzilamina (como **teclosan**, 500 mg 8/8h por 1 dia ou 100 mg 3X/dia por 5 dias)
- Caso seja necessária ação tecidual, usa-se um composto nitroimidazólico como **tinidazol** (2g/dia por 2 a 5 dias) ou **metronidazol** (500 a 750 mg 3X/dia por 10 dias)
- Realizar pesquisa de cistos 7, 14, 21 e 28 dias após o tratamento



Tratamento

- Durante o tratamento, os pacientes devem permanecer em repouso
- Deve-se ter uma dieta:
 - De consistência **branda**
 - **Rica** em vitaminas e proteínas
 - **Pobre** em resíduos e carboidratos
- Deve-se receber **líquidos** em abundância



Recapitulando

- A amebíase é quase sempre (90%) assintomática
- É causada pelo protozoário *Entamoeba histolytica*
- Quando sintomática, há grande variedade de manifestações clínicas
- De diarreia leve a fulminante, com cólicas, tenesmo
- O indivíduo assintomático elimina milhões de cistos que podem contaminar a água ou alimentos ou iriem direto para outra pessoa
- A amebíase extraintestinal afeta principalmente o fígado, mas também pulmão, coração e cérebro (mais raramente, a pele)