



ESQUISTOSSOMOSE



✓ Enfoque desta aula:

- Agente etiológico
- Epidemiologia
- Ciclo de vida
- Patogenia
- Diagnóstico
- Tratamento
- Controle

REINO ANIMALIA

SUB-REINO METAZOA

FILO PLATYHELMINTHES

CLASSE DIGENEA

CLASSE CESTODARIA

Classe Digenea: 6mil spp parasitas

Não segmentados, par de ventosas, 2 hospedeiros

Duas no Brasil: *Schistosoma mansoni* e *Fasciola hepatica*

Fasciola hepatica: parasita de carneiros, bovinos, veados e coelhos,
menos de 100 casos em humanos no Brasil (hepatomegalia)

Os Schistosoma

Schistosoma mansoni

(África e América do Sul)

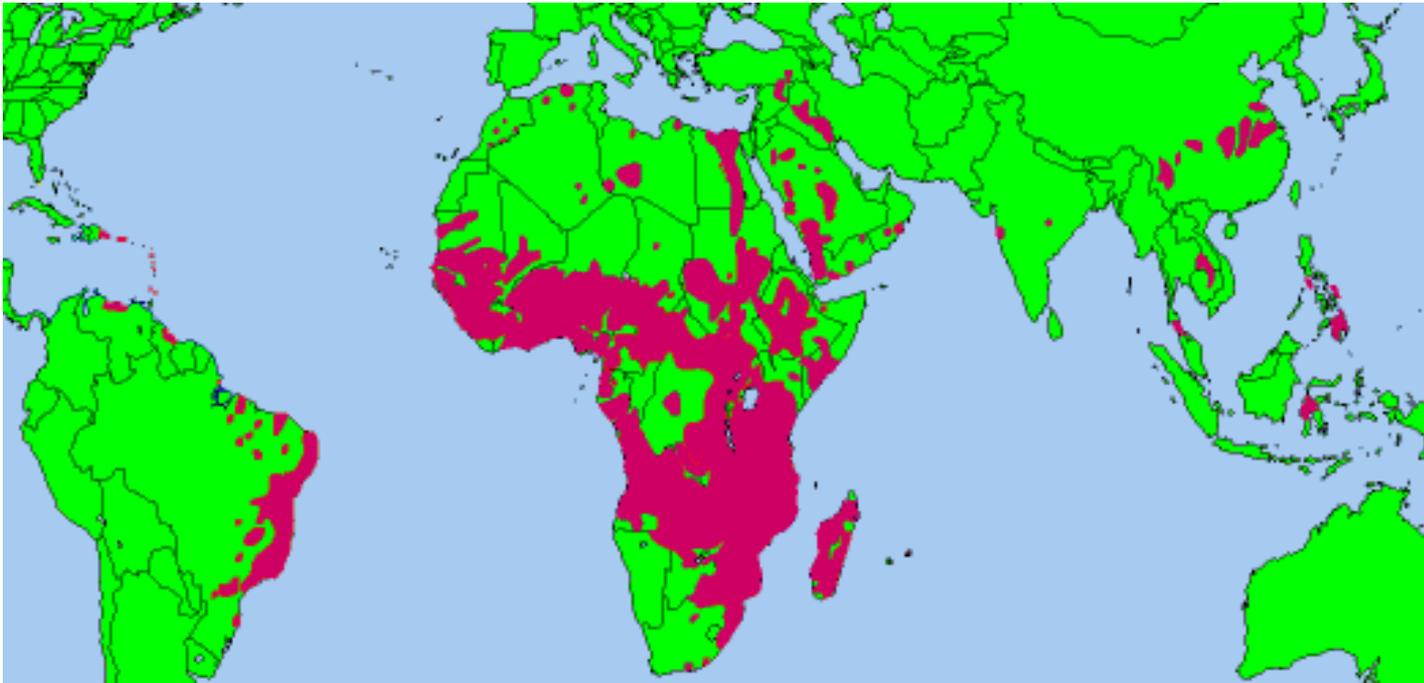
Schistosoma japonicum

(Extremo Oriente e Pacífico Ocidental)- fígado

Schistosoma hematobium

(África, Bacia do Mediterrâneo e Oriente Médio)- bexiga

Esquistossomoses



Endêmicas em 76 países Ásia, África, América
Cerca de 150-200 milhões de infectados, **800mil mortes** (OMS)

Schistosoma mansoni

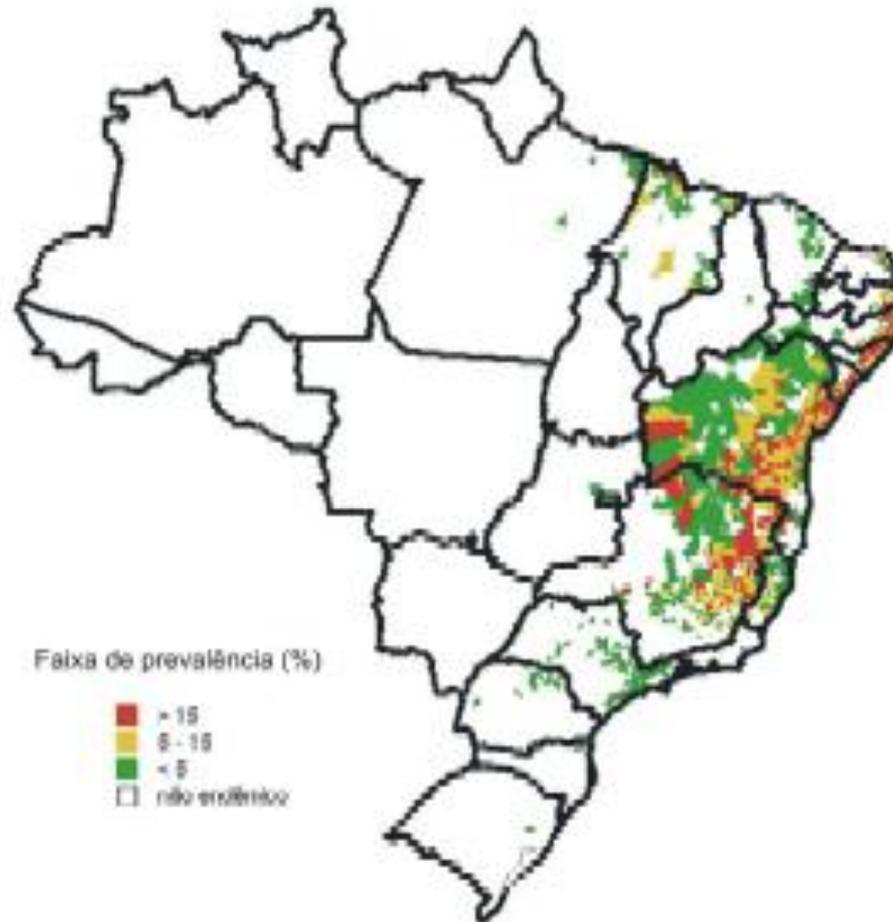
Proveniente da África

Chegou ao Brasil (Bahia e Pernambuco) com tráfico de escravos da África no século XVI (15 milhões de escravos até o séc XIX!)

Descoberto em 1908 por Pirajá da Silva



Esquistossomose (*S. mansoni*) no Brasil



2,5-6,0 milhões de infectados

Bahia, MG, Alagoas, Pernambuco, Sergipe, Paraíba, ES

Números de casos no Brasil

2,3 milhões de pessoas infectadas (17 anos)

| Região e UF | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2.009 | 2.010 | 2011* | TOTAL |
|----------------------------|------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
| Região Norte | 0 | 341 | 1.724 | 902 | 423 | 1.049 | 1.398 | 1.233 | 686 | 687 | 760 | 692 | 501 | 521 | 424 | 235 | 433 | 12.009 |
| Rondônia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 312 | 714 | 460 | 347 | 427 | 149 | 93 | 84 | 40 | 50 | 64 | 16 | 2.760 |
| Acre | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Amazonas | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Roraima | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pará | 0 | 341 | 1.724 | 902 | 423 | 737 | 682 | 770 | 339 | 257 | 611 | 598 | 413 | 476 | 373 | 169 | 417 | 9.233 |
| Amapá | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| Tocantins | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8 |
| Região Nordeste | 11 | 15.376 | 71.608 | 64.727 | 69.966 | 44.366 | 93.098 | 156.302 | 149.012 | 125.419 | 130.619 | 129.608 | 104.589 | 63.873 | 56.930 | 49.815 | 37.102 | 1.362.421 |
| Maranhão | 0 | 332 | 4.662 | 6.164 | 5.809 | 7.403 | 4.931 | 2.967 | 6.283 | 6.088 | 9.370 | 8.121 | 5.577 | 4.152 | 5.382 | 3.708 | 68 | 81.021 |
| Piauí | 0 | 1 | 5 | 5 | 0 | 0 | 1 | 6 | 0 | 1 | 2 | 8 | 10 | 4 | 1 | 1 | 6 | 51 |
| Ceará | 0 | 202 | 2.525 | 2.582 | 1.718 | 1.297 | 1.258 | 1.110 | 481 | 386 | 390 | 343 | 265 | 224 | 212 | 199 | 51 | 13.249 |
| Rio Grande do Norte | 3 | 1.289 | 2.634 | 3.033 | 2.235 | 2.301 | 214 | 239 | 1.033 | 967 | 1.850 | 1.570 | 1.889 | 1.329 | 1.087 | 826 | 697 | 23.219 |
| Paraíba | 5 | 2.440 | 10.570 | 9.186 | 9.705 | 7.328 | 6.206 | 6.113 | 7.440 | 6.184 | 6.192 | 4.800 | 5.163 | 3.780 | 4.316 | 1.945 | 155 | 91.556 |
| Pernambuco | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 | 351 | 12.863 | 14.828 | 18.423 | 12.447 | 21.065 | 23.011 | 22.547 | 17.686 | 11.431 | 11.234 | 8.696 | 174.946 |
| Alagoas | 0 | 0 | 44.858 | 39.922 | 35.156 | 17.230 | 18.238 | 25.866 | 30.048 | 21.223 | 21.254 | 21.632 | 17.759 | 16.283 | 16.362 | 13.374 | 12.877 | 354.605 |
| Sergipe | 0 | 11.110 | 6.040 | 3.404 | 11.671 | 6.219 | 14.588 | 18.652 | 21.640 | 22.108 | 25.716 | 28.985 | 14.609 | 8.549 | 7.260 | 8.275 | 8.975 | 218.584 |
| Bahia | 0 | 2 | 314 | 431 | 3.668 | 2.237 | 34.799 | 86.521 | 63.664 | 56.015 | 44.780 | 41.138 | 36.770 | 11.866 | 10.879 | 10.253 | 5.577 | 409.121 |
| Região Sudeste | 422 | 13.693 | 46.382 | 53.375 | 48.044 | 35.303 | 58.471 | 60.656 | 62.444 | 56.438 | 66.730 | 81.663 | 136.228 | 90.255 | 35.150 | 42.604 | 25.949 | 913.385 |
| Minas Gerais | 241 | 13.524 | 36.108 | 45.667 | 41.270 | 33.627 | 46.051 | 48.228 | 50.411 | 43.264 | 54.354 | 73.396 | 127.469 | 83.835 | 29.814 | 37.962 | 22.500 | 790.131 |
| Espírito Santo | 1 | 0 | 2.461 | 2.467 | 3.046 | 418 | 7.416 | 9.337 | 8.890 | 10.668 | 10.342 | 6.926 | 7.045 | 5.051 | 3.876 | 3.469 | 2.364 | 83.892 |
| Rio de Janeiro | 180 | 169 | 68 | 0 | 0 | 0 | 280 | 293 | 398 | 251 | 253 | 190 | 146 | 147 | 157 | 105 | 79 | 2.726 |
| São Paulo | 0 | 0 | 7.745 | 5.241 | 3.728 | 1.258 | 4.724 | 2.798 | 2.745 | 2.255 | 1.781 | 1.151 | 1.568 | 1.222 | 1.303 | 1.068 | 1.006 | 39.821 |
| Região Sul | 0 | 0 | 8 | 210 | 646 | 81 | 194 | 488 | 703 | 449 | 715 | 546 | 568 | 417 | 481 | 106 | 43 | 5.655 |
| Paraná | 0 | 0 | 8 | 210 | 646 | 79 | 124 | 477 | 687 | 439 | 705 | 535 | 551 | 402 | 477 | 95 | 37 | 5.485 |
| Santa Catarina | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 15 | 7 | 14 | 10 | 8 | 11 | 13 | 8 | 3 | 7 | 5 | 103 |
| Rio Grande do Sul | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 55 | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 4 | 7 | 1 | 4 | 1 | 80 |
| Região Centro-Oeste | 8 | 270 | 216 | 317 | 179 | 104 | 164 | 301 | 94 | 151 | 101 | 89 | 73 | 37 | 37 | 35 | 55 | 2.231 |
| Mato Grosso do Sul | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 1 | 6 | 6 | 11 | 6 | 6 | 3 | 4 | 8 | 9 | 68 |
| Mato Grosso | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 | 12 | 18 | 40 | 52 | 15 | 22 | 12 | 6 | 8 | 35 | 253 |
| Goiás | 0 | 0 | 0 | 168 | 12 | 0 | 35 | 245 | 14 | 76 | 18 | 39 | 21 | 9 | 17 | 12 | 8 | 674 |
| Distrito Federal | 8 | 270 | 216 | 149 | 167 | 104 | 98 | 43 | 56 | 29 | 20 | 29 | 24 | 13 | 10 | 7 | 3 | 1.248 |
| Brasil | 441 | 29.680 | 119.938 | 119.531 | 119.258 | 80.903 | 153.325 | 218.980 | 212.939 | 183.144 | 198.925 | 212.598 | 241.959 | 155.103 | 93.022 | 92.795 | 63.582 | 2.296.123 |

Fonte: SISPCE/SVS/MS e SINAN atualizado em 06.08.2012

2011: 64.800 novos casos!

~500 óbitos/ ano, ~700 internações/ano

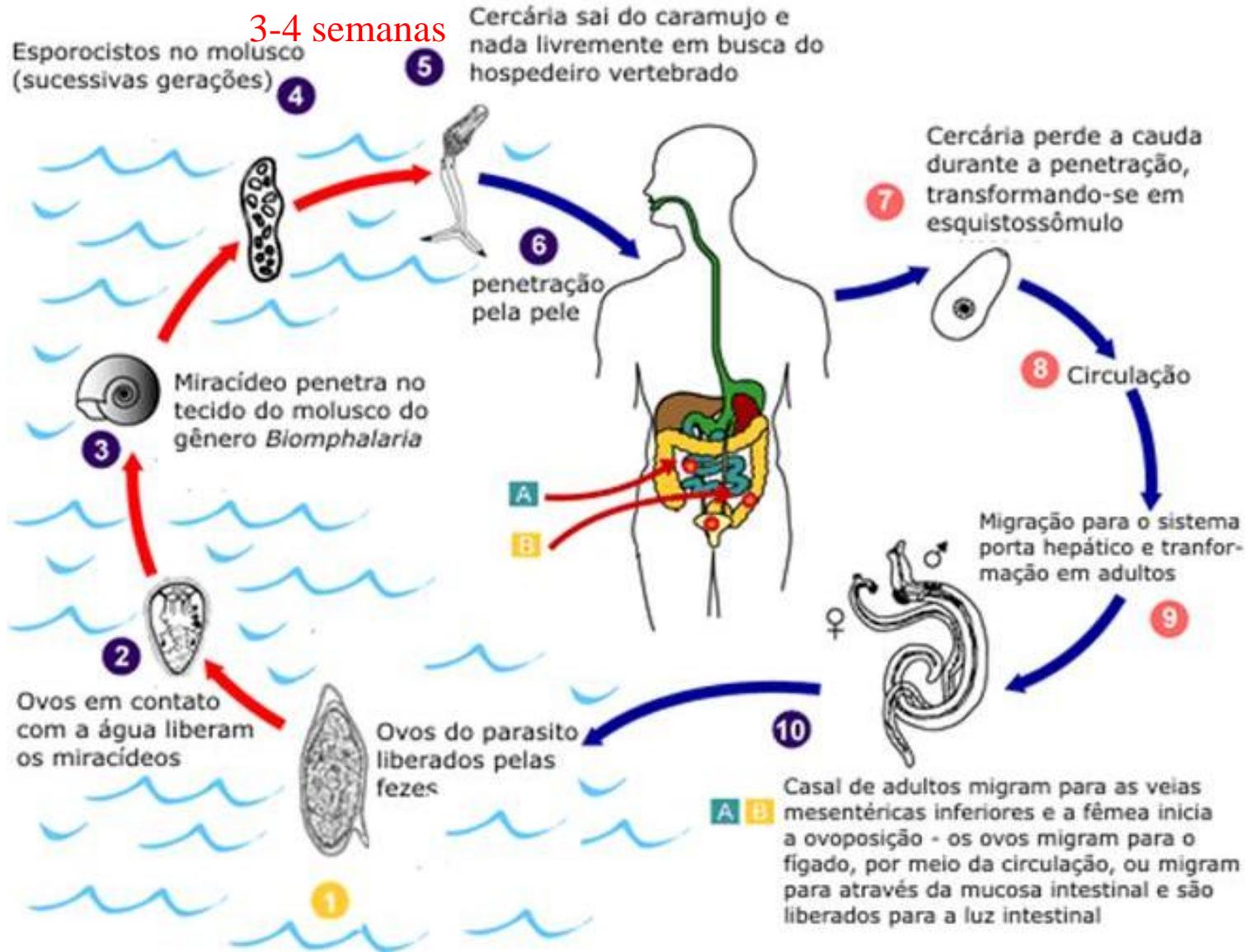
Mais perto do que a gente imaginava...

“SCHISTOSOMA BEACH”
O caso da raia da USP- anos 60

Alunos de remo contaminados!

Trabalhadores do NE na raia da USP= fezes contaminadas
+*Biomphalaria* abandonadas na raia pelo técnico

O ciclo de vida



Da penetração da cercária à liberação de ovos: 6-8 semanas

Adultos dióicos que liberam ovos

5 estágios larvários

-Miracídio

-Esporocisto 1ario

-Esporocisto 2ario (Rédia)

-Cercária

-Esquistossômulo

O parasito

- Hospedeiro definitivo: homem
(ocasionalmente outros primatas e roedores)

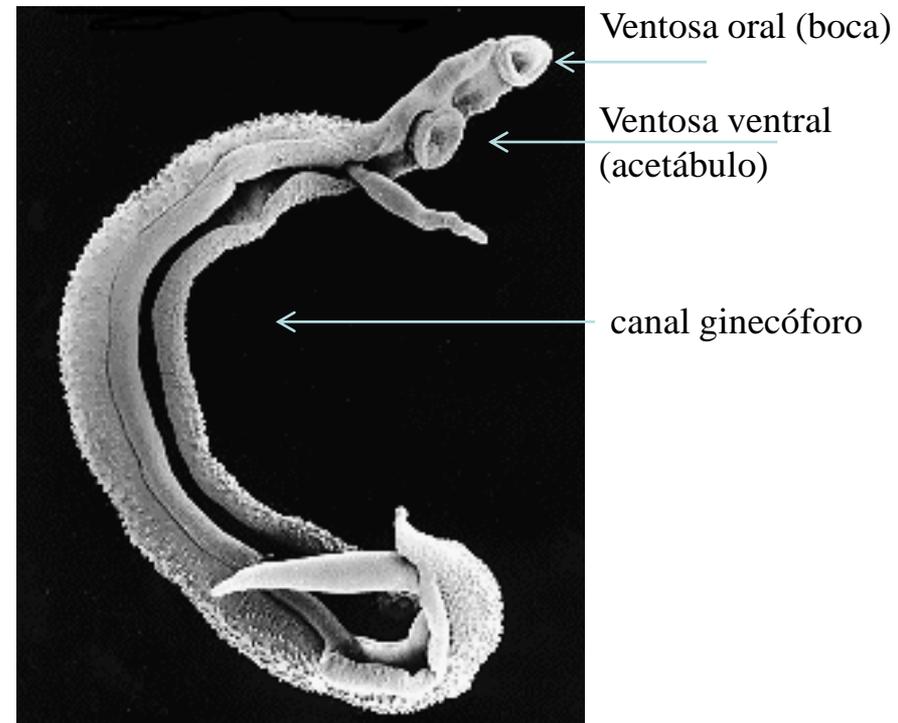
Modelos animais

- Localização dos vermes adultos:
 - Lúmen das veias do plexo mesentérico
 - Veias do sistema porta-hepático

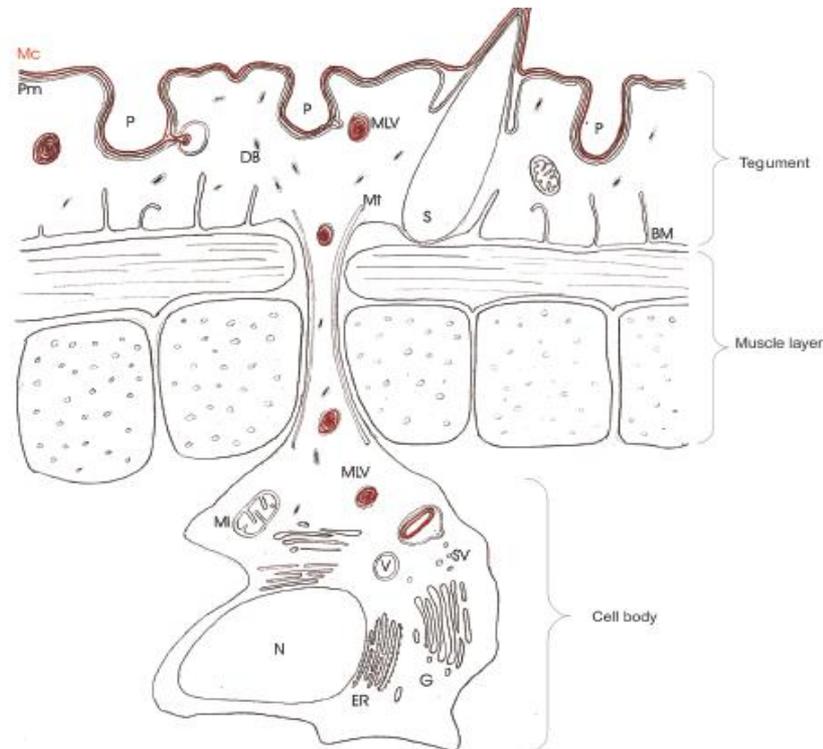
O parasito adulto

- ♂ 0,6 a 1,3cm, branco
- ♀ 1-2cm, escura (hemozoína)
- Anaeróbios
- Apenas um orifício (boca)
- Vivem 3-10 anos

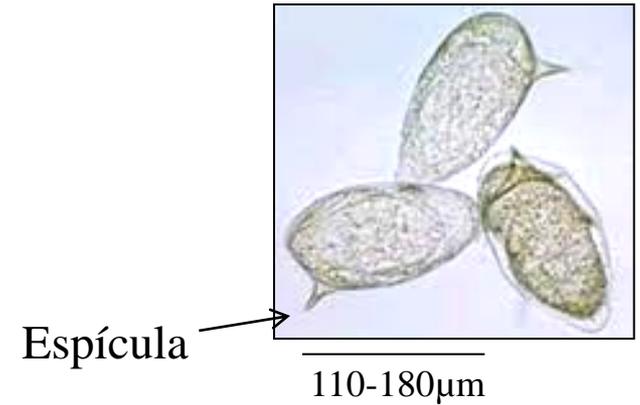
♀ mais alta, magra e morena



- Tegumento
- Glicocálice (carboidratos) sobre a membrana
- Membrana e glicocálice descamam e se renovam
- Musculatura não estriada, lenta
- Sem sistema circulatório (contração)
- Sistema nervoso: 2 gânglios cerebrais, 3 pares de cordões longitudinais. Terminações nervosas sensoriais (ventosas)

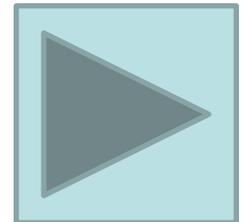


O ovo

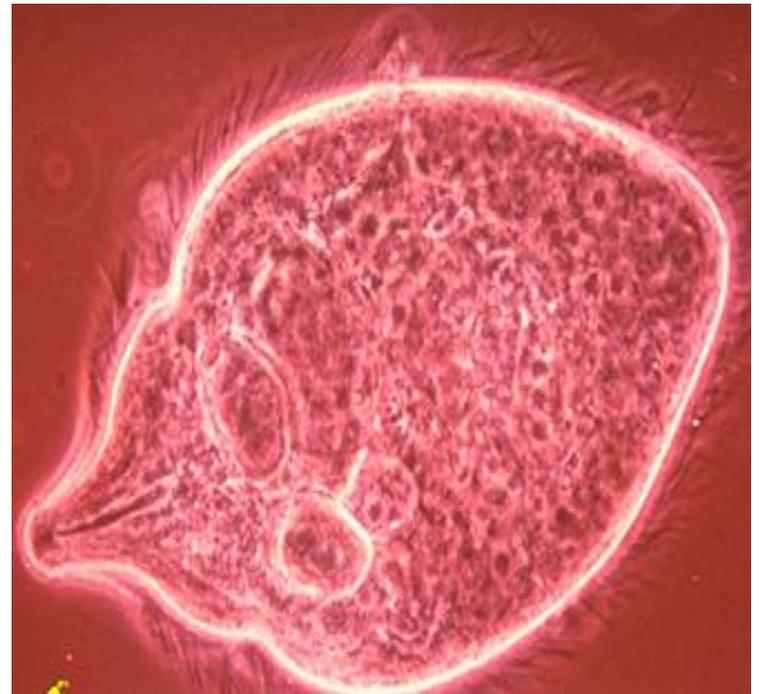
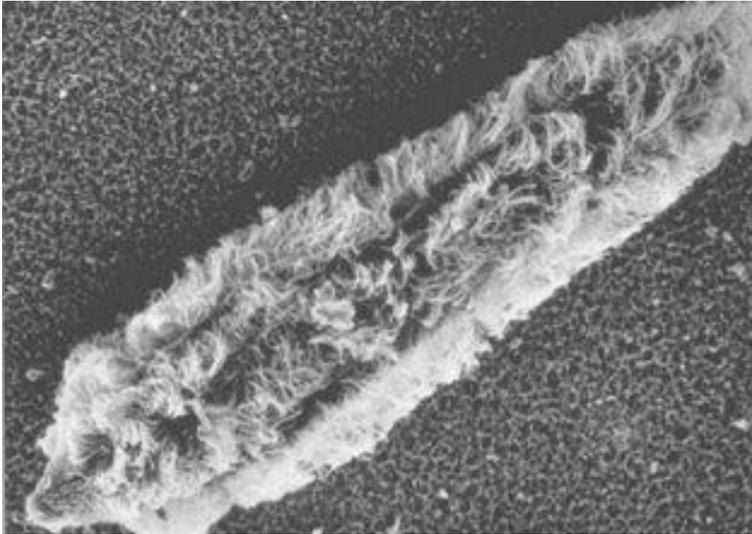


- 300 ovos / fêmea / dia, 1 ovo por vez
- Colocados nas veias mesentéricas (êmbolo)
- Compostos fenólicos oxidados- resistência e cor marrom
- Imunogênicos

- Não eclodem nas fezes (requerem alta pressão osmótica)
- Viáveis até 5 dias nas fezes sólidas
- Eclosão na água: rápida
- 1 ovo = 1 miracídio

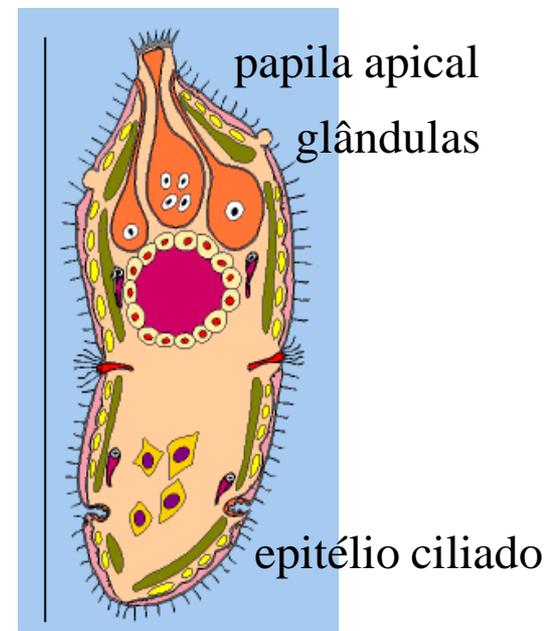


O Miracídio



O Miracídio

160µm



- Não se alimenta (!)
- Nada na superfície até 1-2m de profundidade
- Deslocamento 2 mm/s (~ind 1,80m nadando 25 m/s- Cielo: 2,5m/s!)
- 12 horas de vida: metade morre em 8h (entre 24 e 28°C), mantém capacidade de invasão até 10-12h

- Quimiotropismo pelo molusco *Biomphalaria*
- Invade o tegumento do molusco em 5-10min
 - Enzimas líticas + movimento giratório (água de molusco)
- Superinfecção mata moluscos

O molusco

- Molusco Pulmonado da Família *Planorbidae*
Gênero *Biomphalaria*

Habitat:

- Vasta distribuição geográfica
- Abundantes
- Água doce ou salobra, 20-30°C
- pH 5-9- não vive em baixos pHs



Diferentes espécies nas Américas, África e Ásia
Nem todas espécies são hospedeiros intermediários
Infectados por toda vida.

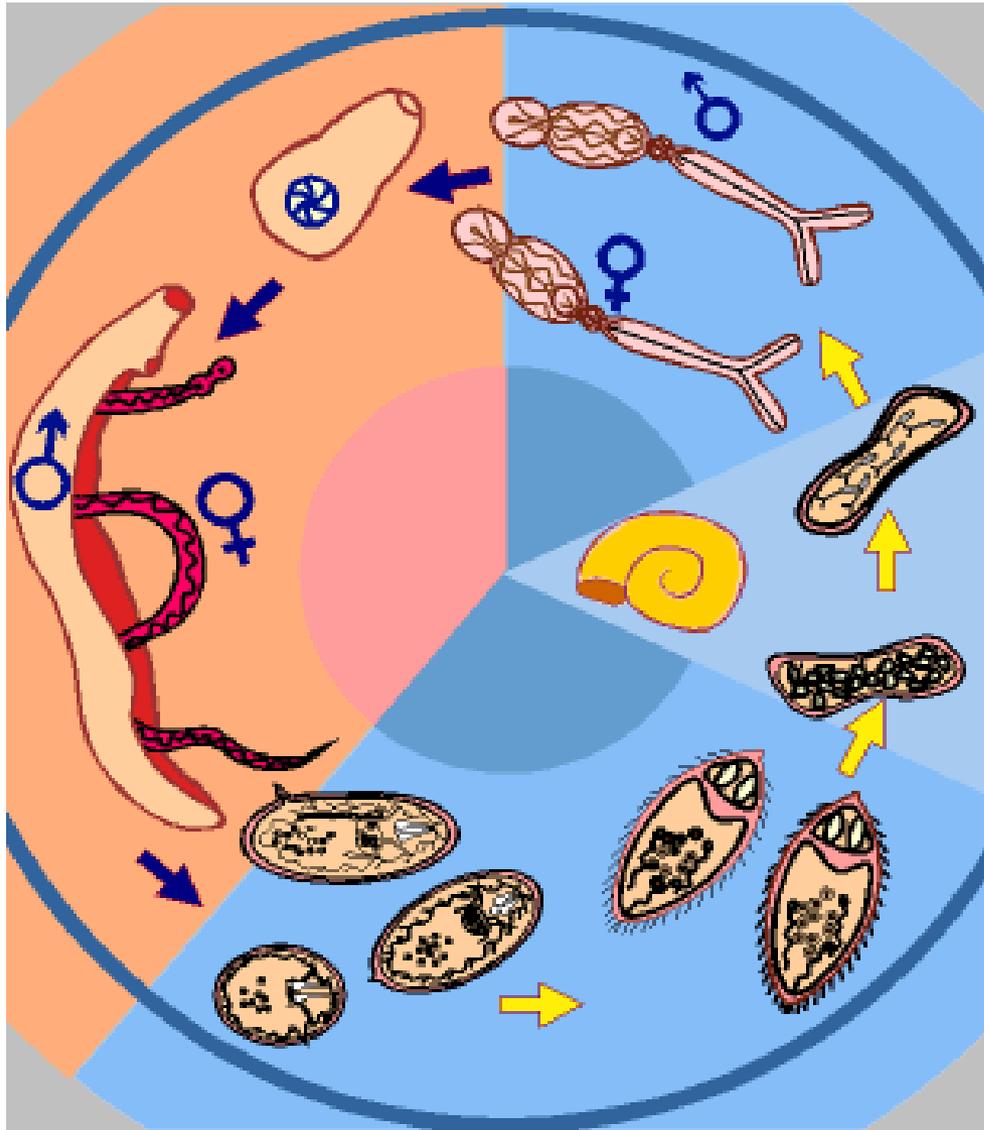
B.glabrata: 5-25% infectados em regiões de alta endemicidade,
geralmente 0,5-3%



Quadro sinóptico das espécies e da subespécie de *Biomphalaria* descritas para o Brasil, assinalando as hospedeiras naturais, as potenciais e as não hospedeiras de *S. mansoni*:

| | | |
|------------------------|---|---|
| Hospedeiras naturais | <i>Biomphalaria glabrata</i> (Say, 1818) | ← |
| | <i>Biomphalaria tenagophila</i> (Orbigny, 1835) | |
| | <i>Biomphalaria straminea</i> (Dunker, 1848) | |
| Hospedeiras potenciais | <i>Biomphalaria amazonica</i> Paraense, 1966 | |
| | <i>Biomphalaria peregrina</i> (Orbigny, 1835) | |
| Não hospedeiras | <i>Biomphalaria intermedia</i> (Paraense & Deslandes, 1962) | |
| | <i>Biomphalaria kuhniana</i> (Clessin, 1883) | |
| | <i>Biomphalaria schrammi</i> (Crosse, 1864) | |
| | <i>Biomphalaria oligoza</i> Paraense, 1975 | |
| | <i>Biomphalaria occidentalis</i> Paraense, 1981 | |
| | <i>Biomphalaria tenagophila guaibensis</i> Paraense, 1984 | |

O ciclo de vida



CERCÁRIA

ESPOROCISTO 2ÁRIO

3-4 semanas

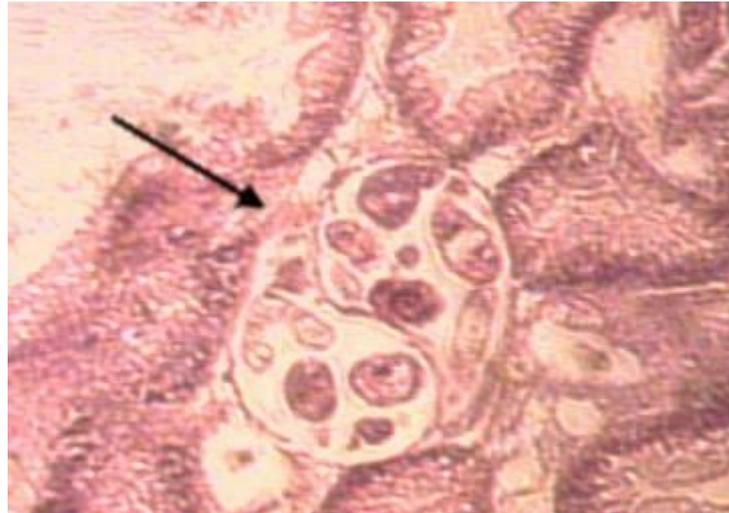
ESPOROCISTO 1ÁRIO

MIRACÍDIO

Hepatopâncreas e sistema reprodutor do molusco

O Esporocisto 1ário

- Miracídio em 2h **perde** epitélio ciliado, **ganha** microvilosidades (absorção)
- **Perde** complexo apical
- **Perde** células musculares, **ganha** células germinativas
- Desdiferenciação: “Saco de células tronco”
- Em 2 semanas cada esporocisto 1ário forma 20 a 40 esporocistos 2ários



Transcriptome analysis of *Schistosoma mansoni* larval development using serial analysis of gene expression (SAGE)

2009

A. S. TAFT^{1†}, J. J. VERMEIRE^{1§†}, J. BERNIER², S. R. BIRKELAND², M. J. CIPRIANO²,
A. R. PAPA², A. G. McARTHUR² and T. P. YOSHINO^{1*}

¹ Department of Pathobiological Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison, 2115 Observatory Drive, Madison, WI, USA

² Josephine Bay Paul Center for Comparative Molecular Biology and Evolution, Marine Biological Laboratory, Woods Hole, MA, USA

Bibliotecas: 30ug RNA total de miracídios e esporocistos (6 e 20dias)

| Gene ontology category | Transcripts uniquely present in miracidia (%) | Transcripts uniquely present in sporocysts (%) |
|--------------------------------------|---|--|
| binding | 222 (49.6) | 1030 (48.9) |
| catalytic activity | 144 (32.1) | 662 (31.5) |
| transporter activity | 22 (4.9) | 119 (5.7) |
| transcription regulator activity | 18 (4) | 93 (4.4) |
| molecular transducer activity | 14 (3.1) | 49 (2.3) |
| enzyme regulator activity | 13 (2.9) | 37 (1.8) |
| translation regulator activity | 5 (1.1) | 18 (0.9) |
| structural molecule activity | 4 (0.9) | 66 (3.1) |
| motor activity | 4 (0.9) | 21 (1) |
| auxiliary transport protein activity | 1 (0.2) | 3 (0.1) |
| chaperone activity | 1 (0.2) | 1 (0.05) |
| antioxidant activity | 0 (0) | 3 (0.1) |
| Unknown SAGE tags | 911 | 4519 |

Genoma *S.mansoni*: 11.800 genes (2009 Nature)

O Esporocisto 2ário

- Migram para hepatopâncreas e ovotestis do molusco
- Cada esporocisto 2ário gera **milhares** de cercárias
- Poros para eliminação de cercárias
3-4 semanas após invasão libera 1000-3000 cercárias/dia
- Depois de alguns dias podem se converter em esporocistos de 3ª geração e continuar liberando cercárias

Liberação de cercárias:

1000/dia, 100.000 durante toda vida de *Biomphalaria glabrata*

Maior eliminação nas horas mais quentes (= pessoas na água)

Cercária~0,5mm

Molusco~15-20mm



A Cercária



- Corpo (0,2mm) e cauda bifurcada (0,3mm) que auxilia nado, cauda precede o corpo
- Glândulas secretoras: proteases, hialuronidases, collagenases
- 2 lábios
- Não se alimenta
- Saída nos períodos mais iluminados do dia (=hospedeiro definitivo): início às 9h da manhã, máximo às 11h, desaparecem às 17h
- Tem **24-36h** para penetrar no hospedeiro (infectividade cai)
 - Turbulência da água
 - Sombra do corpo
 - Quimiotropismo por moléculas da pele (experimento lâmina)





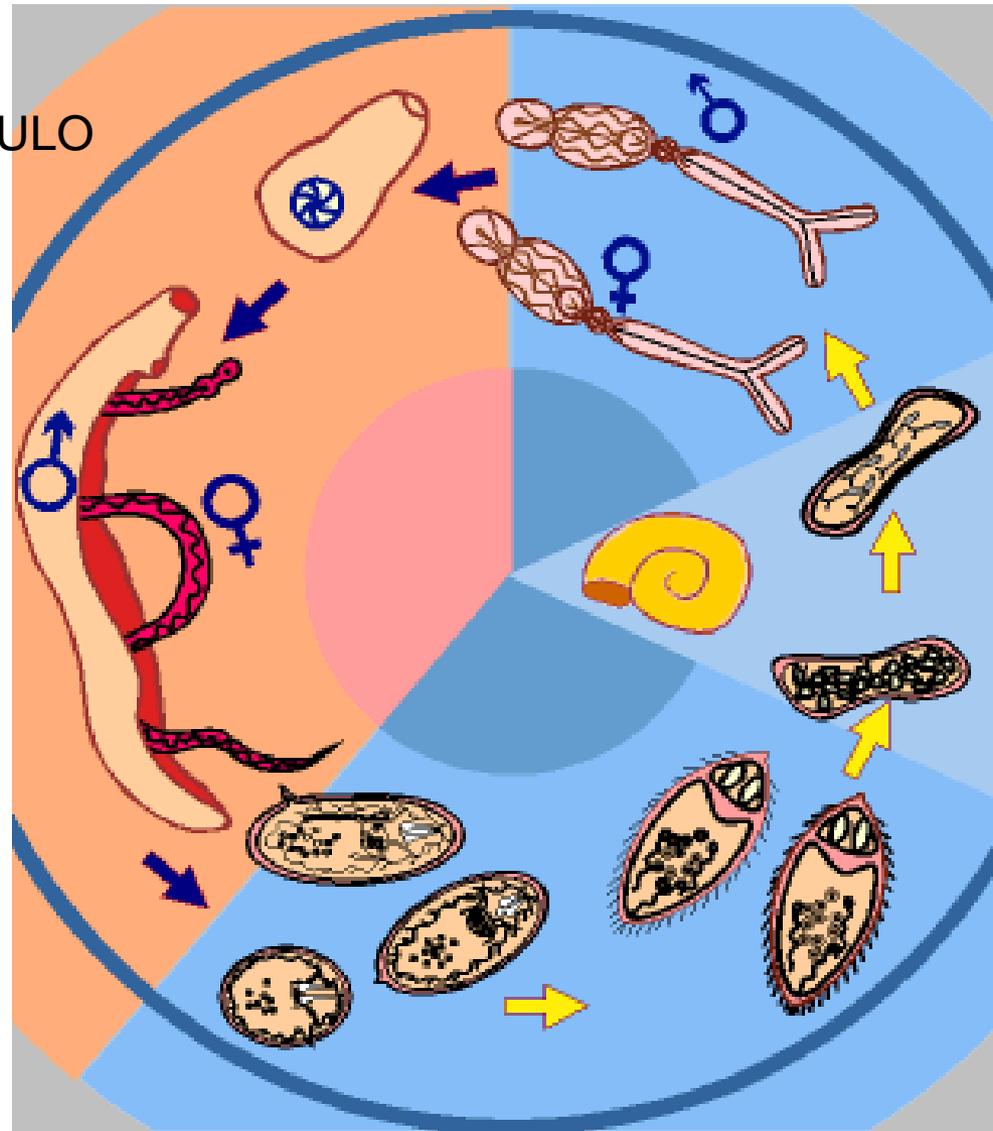
Cercária penetra na pele do hospedeiro

- Penetração em poucos minutos (mecânica e enzimas)
- Perde cauda: mudança no fototropismo (tecidos profundos, vasos sanguíneos)
- Em 3-6h: esquistossômulo

O ciclo de vida

ESQUISTOSSÔMULO

VERME ADULTO



O Esquistossômulo

- Vermiforme
- 3-4 dias na pele antes de chegar à circulação:
 - Fase de grande destruição
- Microvilosidades (absorção nutrientes)
- Nova membrana resistente a complemento (componentes armazenados cercárias + componentes do hospedeiro)

- Circulação—Pulmão— Coração— Fígado (8 dias)
- Fase pulmonar: 1 semana, ~400µm
 - Fase de grande destruição: 50 a 70%
 - (mais vulnerável? vacina?)



Esquistossômulo
(fase precoce)

Esquistossômulo no pulmão
Alto metabolismo (FFK 80x
mais ativa do que humana)



Esquistossômulos disseminam-se por vários órgãos

Sistema porta-intrahepático:

únicos capazes de amadurecer (3 semanas após cercárias)

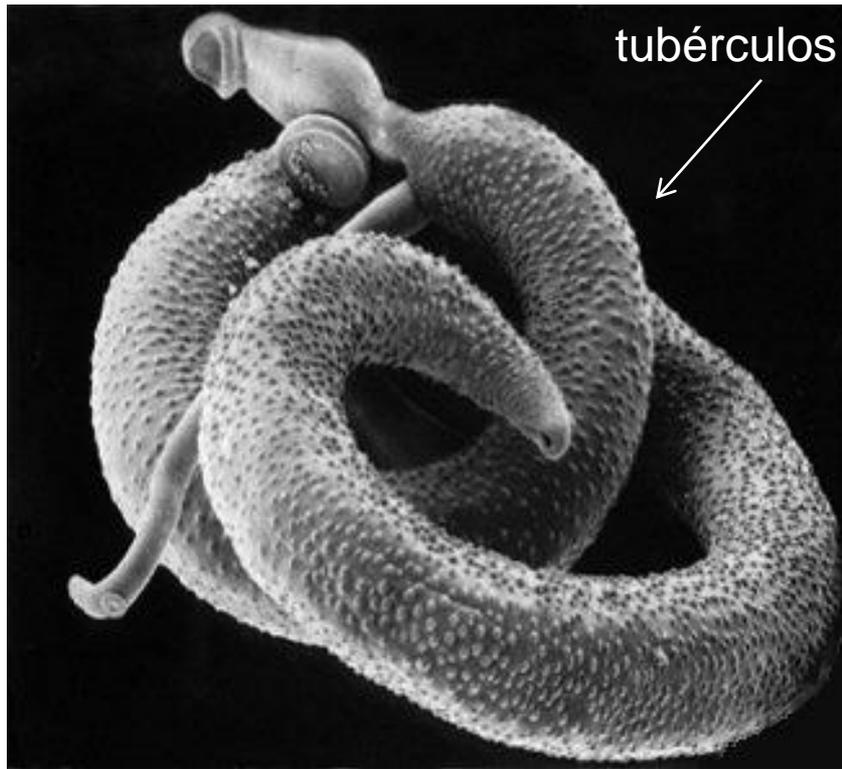
- Maturação do sistema digestivo do verme:

fundo cego, eliminação pela ventosa oral

evacuações/10min (hemina- só utilizam globina)

metabolismo anaeróbio

- Formação dos casais



Maturação: hormônios do macho induzem maturação fêmea

Infecções sem machos: fêmeas juvenis no sistema porta (não migram para plexo mesentérico)

Monogamia?...

Migração do casal contra-fluxo até vênulas do plexo mesentérico-
extensão/contração com fixação por ventosas e tubérculos

Vermes adultos de *S. mansoni*



Nutrição: hemácias

Machos: 40.000 hemácias/dia

Fêmeas: 300.000 hemácias/dia

Tegumento absorve glicose, aminoácidos
e íons (reservas de glicogênio)

Metabolismo maior do que de tumor

Troca de membrana a cada 24h!!!

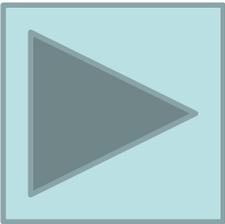
Vida: 3-10 anos

Casal num vaso do plexo mesentérico



Casal de *S. mansoni* em veia do plexo mesentérico





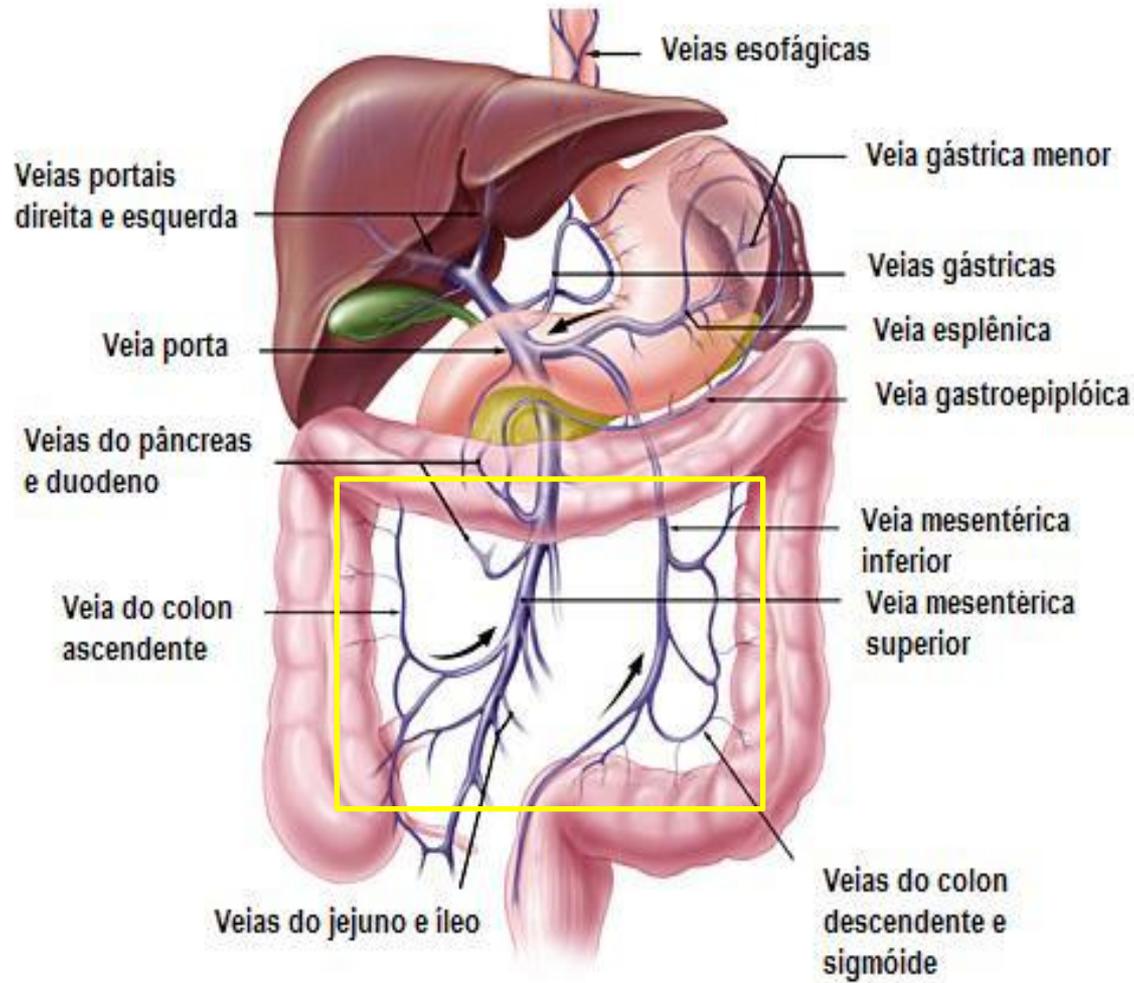


Ovo: 6-8 semanas após infecção
300/dia (1 a cada 5min)
1 semana para saírem nas fezes

Estrutura rígida de proteínas cross-linked
Como saem da circulação e chegam às fezes?

Cada fêmea deposita cerca de 300 ovos por dia... Para onde vão esses ovos?





Apenas 1/3 a 1/2 dos ovos chega às fezes!

- Ovos aderem ao endotélio
- Fatores plasmáticos aumentam adesão do ovo ao endotélio
- Plaquetas participam de extravasamento e excreção

Succinctus

Binding of von Willebrand factor and plasma proteins to the eggshell of *Schistosoma mansoni*

Saskia deWalick^a, Paul J. Hensbergen^b, Michiel L. Bexkens^a, Christina Grosserichter-Wagener^a, Cornelis H. Hokke^c, André M. Deelder^b, Philip G. de Groot^d, Aloysius G.M. Tielens^a, Jaap J. van Hellemond^{a,*}

^aDepartment of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

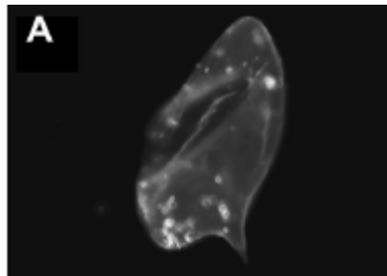
^bCenter for Proteomics and Metabolomics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

^cDepartment of Parasitology, Center for Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

^dDepartment of Clinical Chemistry and Haematology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands

Int J. Parasitol 2014

Ovo isolado de fígado infectado
(hamster) + anti vWF



Papel na adesão ao vaso e perfuração?

A doença

- Carga infectante, linhagem do parasito
- Condições de saúde do hospedeiro
- Imunidade do hospedeiro

- Carga parasitária
 - Maior entre indivíduos de 15-25 anos
 - Diminui com a idade mais avançada
 - Brasil, ind com hepatoesplenomegalia: 750 vermes

- Regiões endêmicas: 60-80% infectados, 5-10% clinicamente doentes

Fase aguda ou inicial

- Reação a penetração das cercárias

Dermatite cercariana (mais rara em locais endêmicos)



Fase aguda ou inicial

- Reação a penetração das cercárias

Dermatite cercariana

- Reações pulmonares

- Reação Toxêmica (sensibilidade)

Febre, mal estar, linfadenopatia

- Esplenomegalia sem relação com os ovos

(reação a produtos dos vermes)

- Início da postura de ovos e formação de granulomas

Fase crônica

6 meses até anos após a infecção

- Reação imunológica contra antígenos dos ovos (SEA) retidos no hospedeiro

Macrófagos – Eosinófilos – Linfócitos

Fusão de macrófagos (gigantócitos)

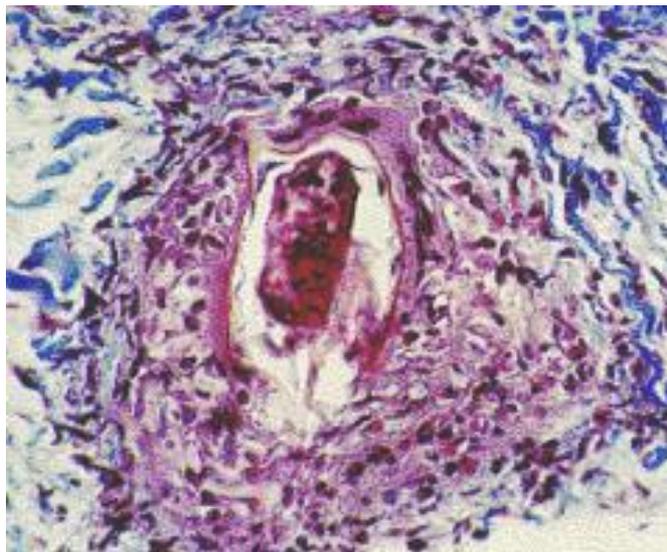
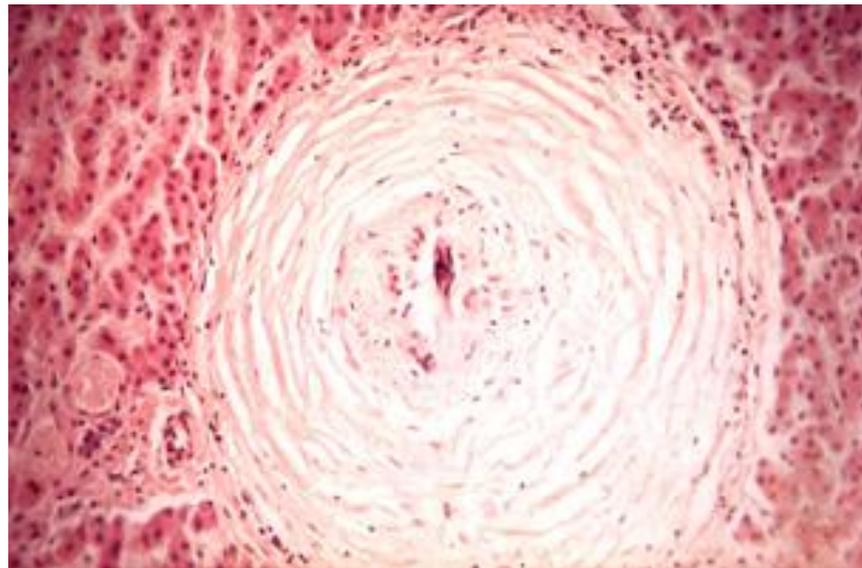
Fibroblastos

Calcificação

Fusão de vários processos inflamatórios

GRANULOMA

Granuloma



Miracídios morrem
após 2-4 semanas

Granuloma

Macrófagos: capturam antígenos secretados pelos ovos (SEA) e apresentam a células T

Expansão de células T e produção de citocinas- atração de outras células

Células T: 10 - 15% das células inflamatórias do granuloma

Células CD4: papel central na formação do granuloma, Th1 e Th2

Células CD8: supressoras (Ts) ou citotóxicas (Tc). Células Ts suprimem atividade das células CD4 no granuloma

Fibroblastos: muito abundantes na fase final do granuloma

Medeiam a deposição de colágeno gerando fibrose

Atraídos e estimulados a proliferar por fatores do ovo e principalmente por citocinas produzidas por macrófagos e células CD4

Hepatoesplenomegalia e hipertensão porta

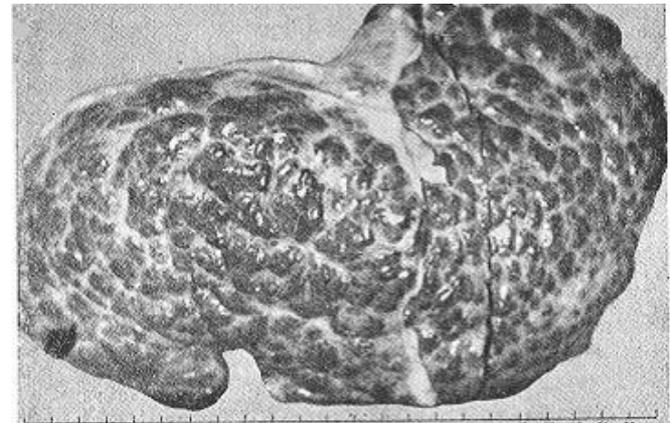
Ovos comumente localizados no fígado:

Granuloma hepático

Fibrose

Bloqueio da drenagem pela veia porta

Aumento da pressão do sangue

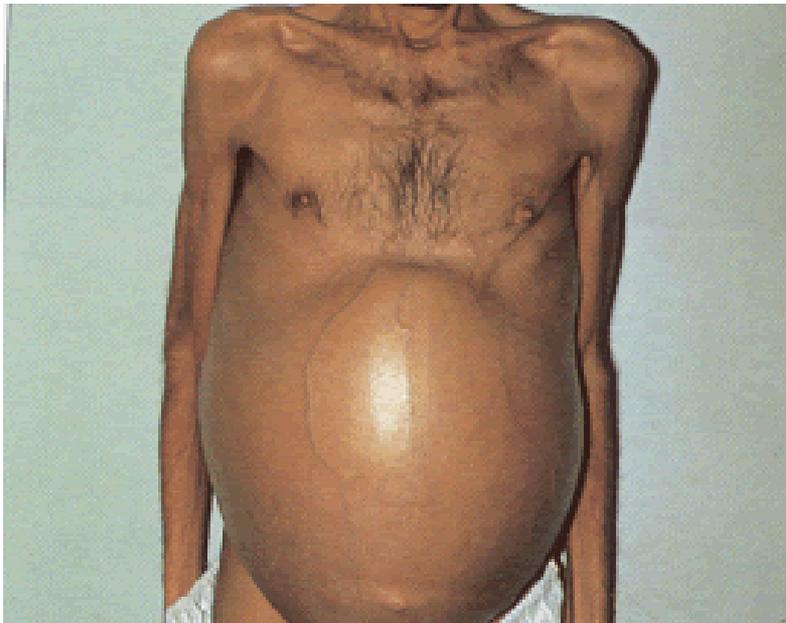


Zonas afundadas: fibrose

Hepatosplenomegalia e ascite

Aumento da pressão:

- Ascite= barriga d'água
- Circulação colateral- vasos abdominais
- Edemas e congestão nos vasos do estômago e intestino
- Varises no esôfago: rompimento/hemorragias=óbito



Lesões cardiopulmonares

Ovos retidos nos capilares dos pulmões: granuloma

Hipertensão pulmonar resulta em:

-Hipertrofia cardíaca e/ou

-Desvio arteriovenoso= síndrome cianótica



Lesões renais e neurológicas

Prevalência desconhecida

Resulta da presença de ovos no plexo venoso vertebral (lombossacra)

Associação com outras doenças

Salmonelose

Salmonella coloniza tubo digestivo e tegumento do *Schistosoma*, e sua infecção torna-se crônica e mais grave

Hepatite B

Mais frequente em pacientes com esquistossomose
Presença do vírus agrava esquistossomose

Modelos para estudo da esquistossomose

Possíveis hospedeiros

Muito suscetíveis: homem, camundongo, hamster

Parcialmente suscetíveis: macaco *Rhesus* e *Macaca fasciculata*

Pouco suscetíveis: coelho e cobaia

Resistentes: rato, sagui, cão, gato (destruição de larvas no pulmão)

Epidemiologicamente importante: provavelmente só o homem

Resposta imune

- Imunidade contra cercárias e esquistossômulos

~1/3 das cercárias é destruída na pele

~1/2 em outros órgãos, especialmente pulmão

-Eosinófilos, mastócitos, macrófagos, células T e B

-Camundongos: respostas Th1 Th2 em fases diferentes da infecção:

Resposta inicial Th1 (IFN γ)- eliminação de esquistossômulos

Mudança para Th2 na fase de produção de ovos

-Crianças e adolescentes: mais suscetíveis a reinfeções: poucos

anticorpos protetores (IgE e IgA), mais expostos (?)

Imunidade concomitante

Descrita em Rhesus em 1969

Macacos infectados resistiam a novas infecções por cercárias

- Controle de reinfecções

- Existe resposta imune!

Em humanos é relacionada a IgG1, IgG3, IgE, eosinófilos, macrófagos, plaquetas

Como o verme adulto resiste à Resposta Imune que impede a entrada/sobrevivência de novas cercárias?

Evasão (verme adulto)

- Aquisição de moléculas do hospedeiro (albumina)
- Turnover do tegumento (muda 4%/h!)
- Fusão de pedaços de membrana do hospedeiro

- Baixa exposição de antígenos, “cortina de fumaça”
- Antígenos estágio específicos
- Mimetismo molecular
- Clivagem anticorpos (fabulação)
- DAF e serino-proteases (desarmam complemento)
- Síntese CR...

Influence of Exposure History on the Immunology and Development of Resistance to Human Schistosomiasis *Mansoni*

Carla L. Black^{1*}, Pauline N. M. Mwinzi², Erick M. O. Muok², Bernard Abudho², Colin M. Fitzsimmons³, David W. Dunne³, Diana M. S. Karanja², W. Evan Secor⁴, Daniel G. Colley¹

1 Center for Tropical and Emerging Global Diseases and Department of Microbiology, University of Georgia, Athens, Georgia, United States of America, **2** Centre for Global Health Research, Kenya Medical Research Institute, Kisumu, Kenya, **3** Department of Pathology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, **4** Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America

Abstract

Background: Previous studies suggest that humans can acquire immunity to reinfection with schistosomes, most probably due to immunologic mechanisms acquired after exposure to dying schistosome worms.

Methodology/Principal Findings: We followed longitudinally two cohorts of adult males occupationally exposed to *Schistosoma mansoni* by washing cars (120 men) or harvesting sand (53 men) in Lake Victoria. Men were treated with praziquantel each time *S. mansoni* infection was detected. In car washers, a significant increase in resistance to reinfection, as measured by the number of cars washed between cure and reinfection, was observed after the car washers had experienced, on average, seven cures. In the car washers who developed resistance, the level of schistosome-specific IgE increased between baseline and the time at which development of resistance was first evidenced. In the sand harvesters, a significant increase in resistance, as measured by the number of days worked in the lake between cure and reinfection, was observed after only two cures. History of exposure to *S. mansoni* differed between the two cohorts, with the majority of sand harvesters being lifelong residents of a village endemic for *S. mansoni* and the majority of car washers having little exposure to the lake before they began washing cars. Immune responses at study entry were indicative of more recent infections in car washers and more chronic infections in sand harvesters.

Conclusions/Significance: Resistance to reinfection with *S. mansoni* can be acquired or augmented by adults after multiple rounds of reinfection and cure, but the rate at which resistance is acquired by this means depends on immunologic status and history of exposure to *S. mansoni* infection.

Citation: Black CL, Mwinzi PNM, Muok EMO, Abudho B, Fitzsimmons CM, et al. (2010) Influence of Exposure History on the Immunology and Development of Resistance to Human Schistosomiasis *Mansoni*. *PLOS Negl Trop Dis* 4(3): e637. doi:10.1371/journal.pntd.0010637

Editor: Jeffrey M. Bethony, George Washington University, United States of America

Received: September 25, 2009; **Accepted:** February 1, 2010; **Published:** March 23, 2010

Diagnóstico

- Procura de ovos nas fezes- método mais usado

Kato (fezes clarificadas em lâmina) ou

Kato-Katz (41,7mg fezes)

Lutz (sedimentação)

Ideal: 3x (poucos ovos)

- Eclosão de miracídios (em água, algumas horas a olho nu)

-Retenção de ovos- biópsia retal (alguns casos)

Diagnóstico

- Métodos imunológicos: resultados positivos após cura

Pouco usados

- ELISA com antígenos solúveis

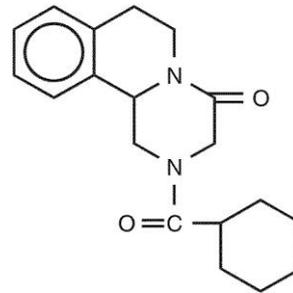
- Reação Intradérmica com extrato (15min)

- Diagnóstico clínico

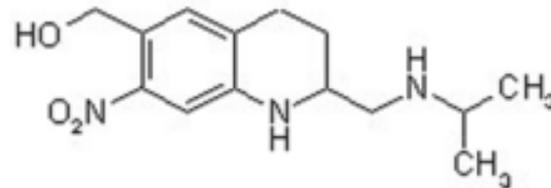
Tratamento

PRAZIQUANTEL: Aumenta o influxo de cálcio e afeta a contração muscular
(contração muscular do parasita depende de Ca externo)

Barata, 1 real/tratamento (Biomanguinhos)

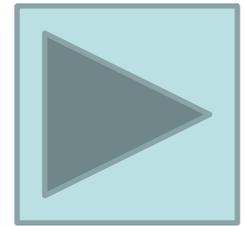
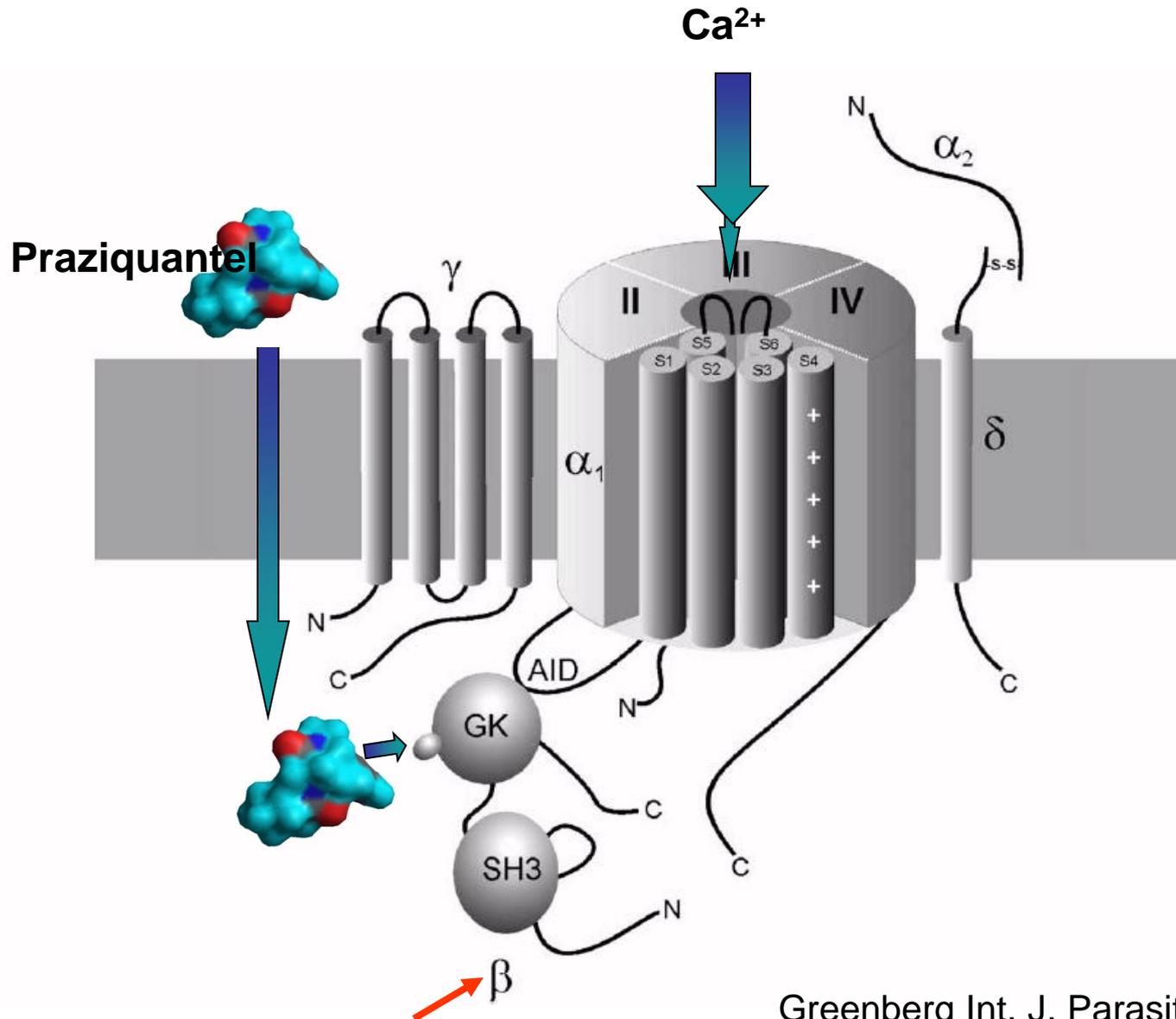


OXAMNIQUINE: Paralisa e destacamento do parasito das veias mesentéricas
(antiga droga de escolha)



Ambos eficazes, pouco tóxicos e de fácil administração

Canais de Ca^{2+} controlados por voltagem e praziquantel



Vacinas?

Proteínas do tegumento

Proteínas fertilidade fêmea

Enzimas

Fase esquistossômulo pulmonar: mais vulnerável

*Vacina Sm14 (Fiocruz) em fase 2 (PE, out 2012):
1ª vacina para esquistossomose do mundo

Transcriptoma- Nature, 2003

Proteoma tegumento- Proteomics, 2006

Controle

- Controle do molusco: drogas

Niclosamida : apenas em campanhas de saúde pública (MS) por ser cara, eficaz mas causa dano ambiental

Compostos de plantas: toxicidade para outros organismos

Controle biológico do molusco

Competidor ou predador: eficaz em Guadeloupe, Porto Rico e algumas áreas do Brasil (*Melanooides tuberculata* ou *Marisa cornuarietis*)

Patógeno do molusco? (bactéria)

A Novel Bacterial Pathogen of *Biomphalaria glabrata*: A Potential Weapon for Schistosomiasis Control?

Feb 2015

David Duval^{1,2*}, Richard Galinier^{1,2}, Gabriel Mouahid^{1,2}, Eve Toulza^{1,2}, Jean François Allienne^{1,2}, Julien Portela^{1,2}, Christophe Calvayrac^{1,3}, Anne Rognon^{1,2}, Nathalie Arancibia^{1,2}, Guillaume Mita^{1,2}, André Théron^{1,2}, Benjamin Gourbal^{1,2}

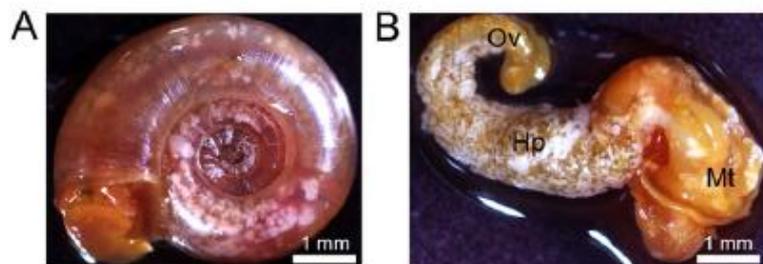
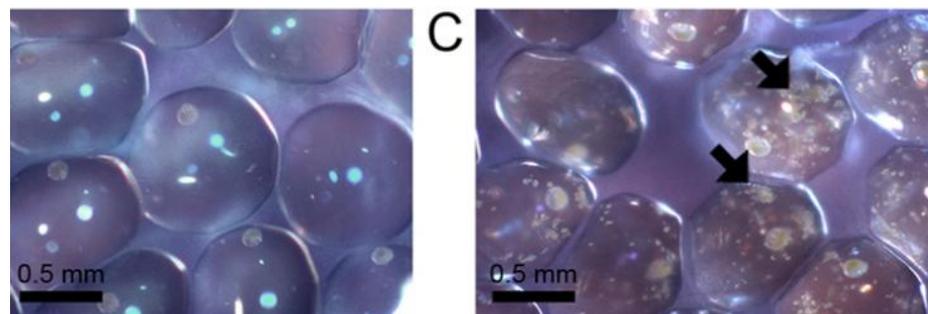
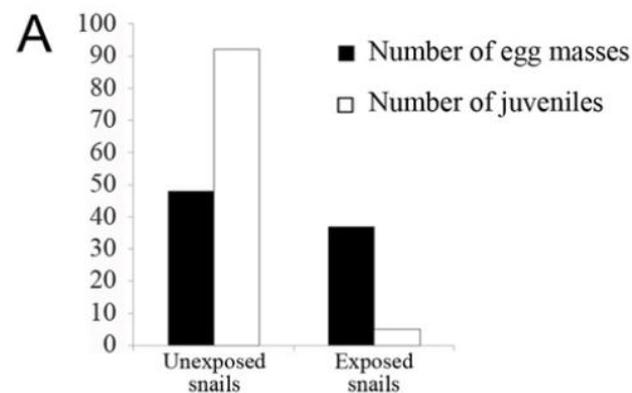
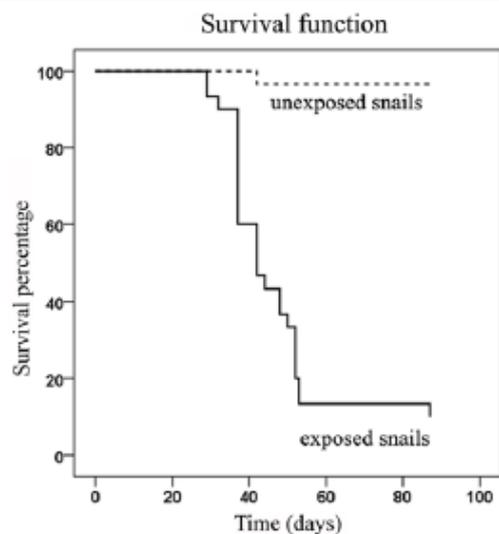


Fig 1. A. Infected *Biomphalaria glabrata* exhibits white nodules. B. Dissected snail presents nodules on mantle (Mt), hepa to-pancreas (Hp) and ovotestis (Ov) regions.



A. Effect of *Candidatus Paenibacillus glabratella* exposure on egg masses and juvenile snails

Controle

- Tratamento dos doentes: mais usado

- Saneamento básico e educação

 - Latrinas

 - Coleta e tratamento de esgotos

 - Abastecimento de água

 - Brasil: 55% da população com esgoto, 29% com esgoto tratado (IBGE, 2008)

Controle no Brasil

Droga eficaz e barata



| Estratégias de controle da esquistossomose | | Décadas | | | | | |
|--|-------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 00 |
| Objetivo | Transmissão | Dark | Dark | Dark | Light | Light | Light |
| | Morbidade | Light | Light | Light | Dark | Dark | Dark |
| Controle de moluscos | Químico | Dark | Dark | Dark | Light | Light | Light |
| | Biológico | Light | Light | Light | Light | Light | Light |
| | Físico | Light | Light | Light | Light | Light | Light |
| Controle quimioterápico | | Light | Light | Light | Dark | Dark | Dark |
| Outras medidas de controle | Educação | Light | Light | Light | Light | Light | Light |
| | Saneamento | Light | Light | Light | Light | Light | Light |

Figura 57. Evolução das estratégias de controle da esquistossomose desde os anos 50. Os sombreados escuros e claros indicam, respectivamente, alta e baixa prioridade.

Evaluation of a 25-Year-Program for the Control of Schistosomiasis Mansoni in an Endemic Area in Brazil

Ana K. Sarvel¹, Áureo A. Oliveira¹, Alexandre R. Silva², Anna C. L. Lima³, Naftale Katz^{1*}

¹ Laboratory of Schistosomiasis, Research Center René Rachou/FIOCRUZ, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, ² Federal University of Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil, ³ Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

| Comercinho, MG | 1981 | 2005 |
|--|-------|-------|
| Água “segura” fornecida pelo serviço público | 33.7% | 96% |
| Fossa ou vaso sanitário | 71.7% | 97.6% |
| Taxa de infecção | 70.4% | 1.7% |
| Forma hepatoesplênica | 7% | 1.3% |

Importante!

- 1 ovo → 1 miracídio (sexo)
- 1 miracídio → 1 esporocisto 1ario
- 1 esporocisto → 20 a 40 esporocistos 2arios
→ 100.000 a 300.000 cercárias
- 1 cercária → 1 esquistossômulo
- 1 esquistossômulo → 1 adulto

- 1 ovo → 100.000 a 300.000
adultos do mesmo sexo

Locais de transmissão

