

Fisiopatologia e tratamento das parasitoses sistêmicas Parte 1

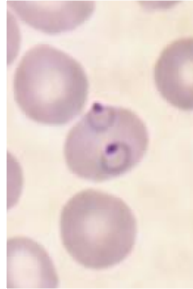
Profa. Dra. Irene Soares

FCF/USP

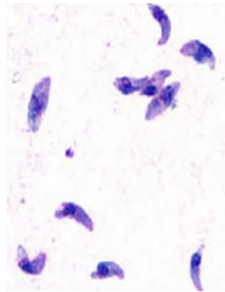
2023

Eventos inflamatórios durante a infecção por Protozoários Sistêmicos

- **Febre** (a maioria)
- **Linfadenopatia** (quase todos)
- **Hepatoesplenomegalia** (a maioria)
- **Destrução tecidual** (*Leishmania*, *T. cruzi*)
- **Encefalite** (*T. cruzi*, *P. falciparum*, *T. gondii*)
- **Complicações renais e respiratórias** (*Plasmodium*)



Malária ✓



Toxoplasmosose

Dados epidemiológicos no mundo

- Casos notificados: 240 milhões (2021)
- Mortes devido a malária: 600.000/ano (a maioria por *P. falciparum*)

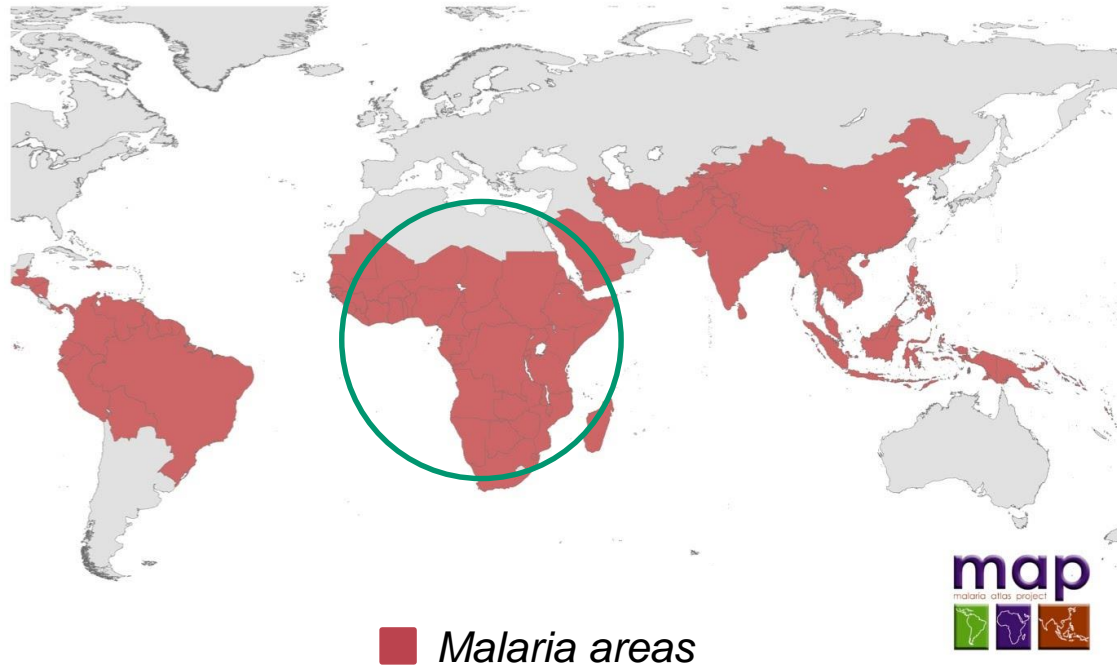
➤ *P. falciparum*

↑ Mortalidade

➤ *P. vivax*

↓ Mortalidade

↑ Morbidade



Situação da malária no Brasil

>99% dos casos ocorrem na Região Amazônica

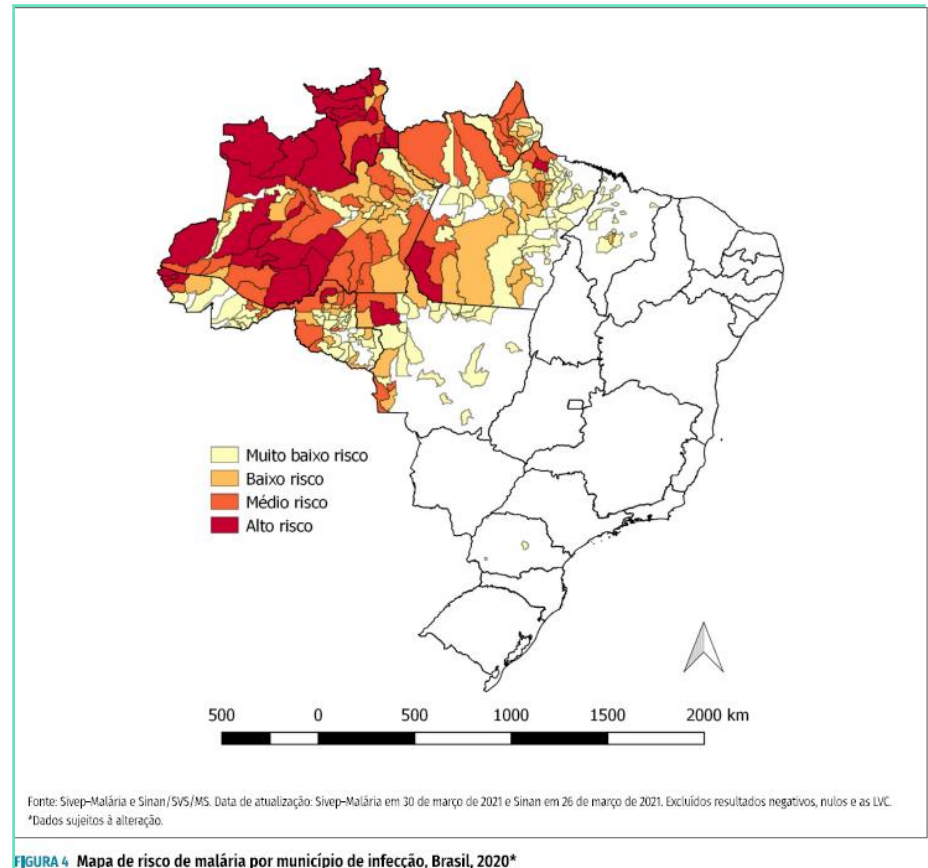
- Gênero: *Plasmodium*
- Espécies responsáveis pela transmissão autóctone no Brasil:

P. vivax

P. falciparum

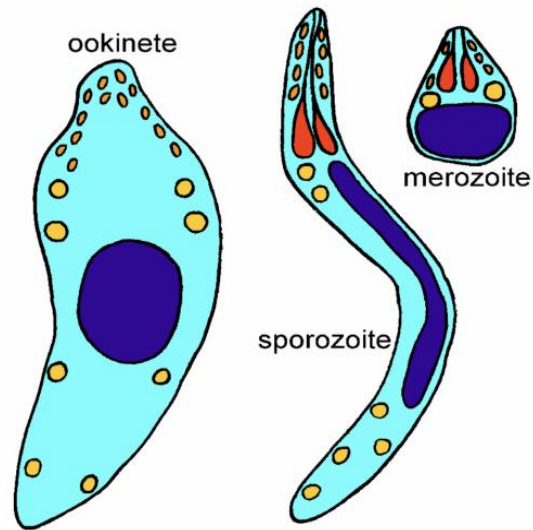
P. malariae

Na região das Américas, o *P. vivax* é a espécie mais prevalente, incluindo no Brasil (80-90%).



SVS/MS

Estágios invasivos de *Plasmodium*



Oocinete (móvel)

- Células epiteliais do estômago do mosquito

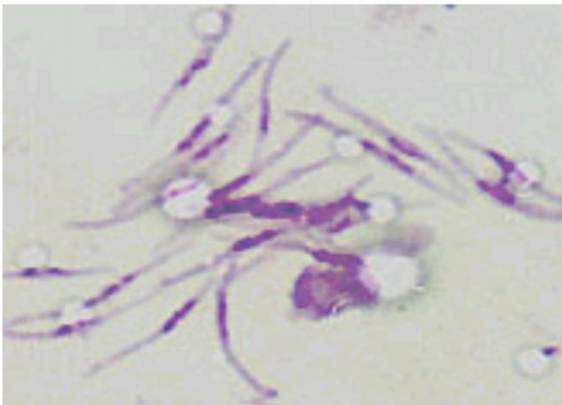
Esporozoíta (móvel)

- Glândula salivar do mosquito
- hepatócitos

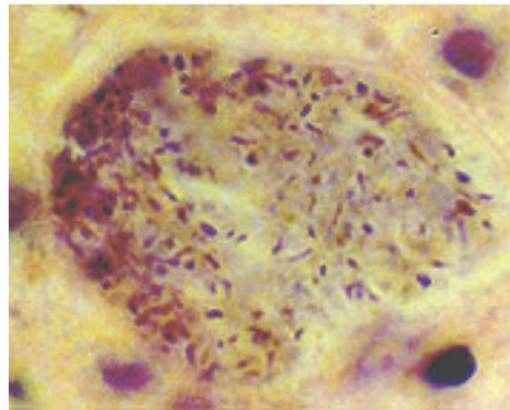
Merozoíta (imóvel)

- Eritrócitos / reticulócitos

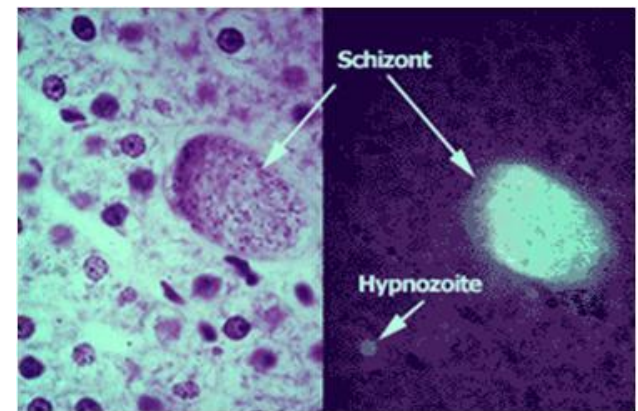
Formas infectivas:
esporozoítas



Formas hepáticas se
desenvolvem nas células do fígado



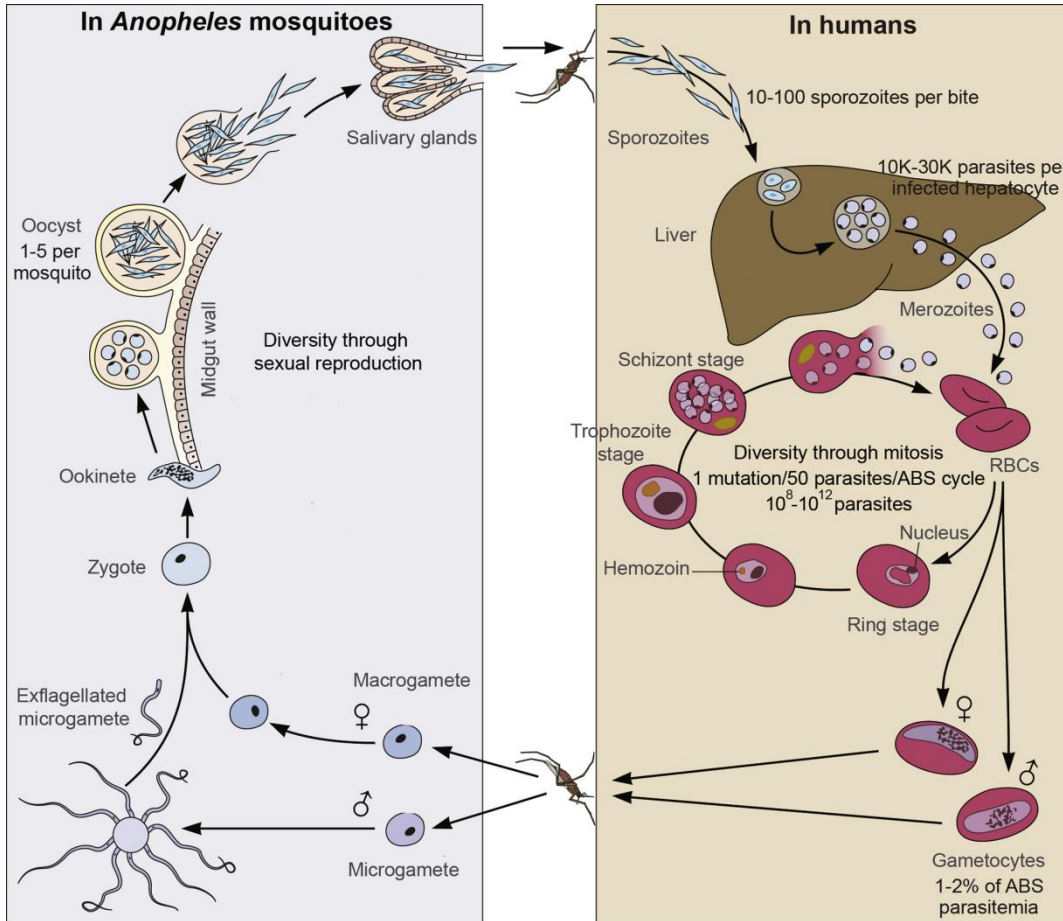
P. vivax e *P. ovale*:
Hipnozoítos no fígado



Ciclo biológico

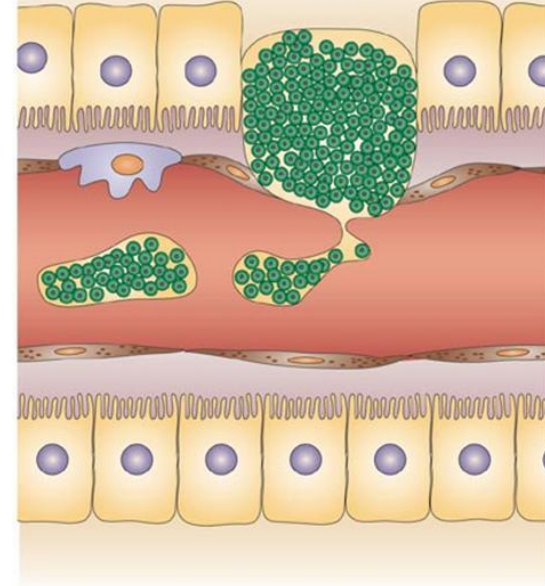
Principais vetores:

1. África: *Anopheles gambiae*
2. Brasil: *Anopheles darlingi*

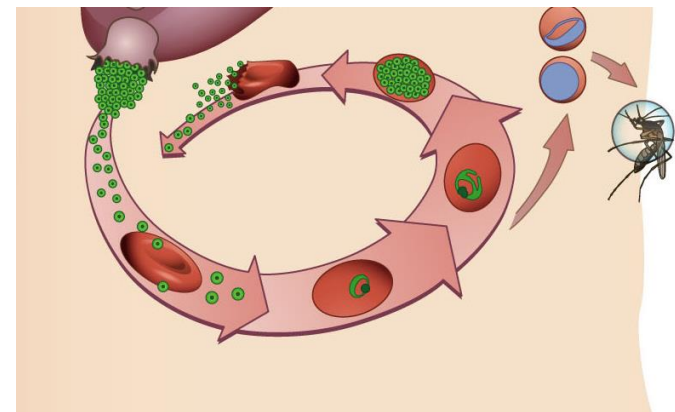


Adapted from Lee et al., 2014.

Fase hepática



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology



Fase sanguínea

Aspectos clínicos da malária



Calafrios



Febre



Sudorese



Anemia

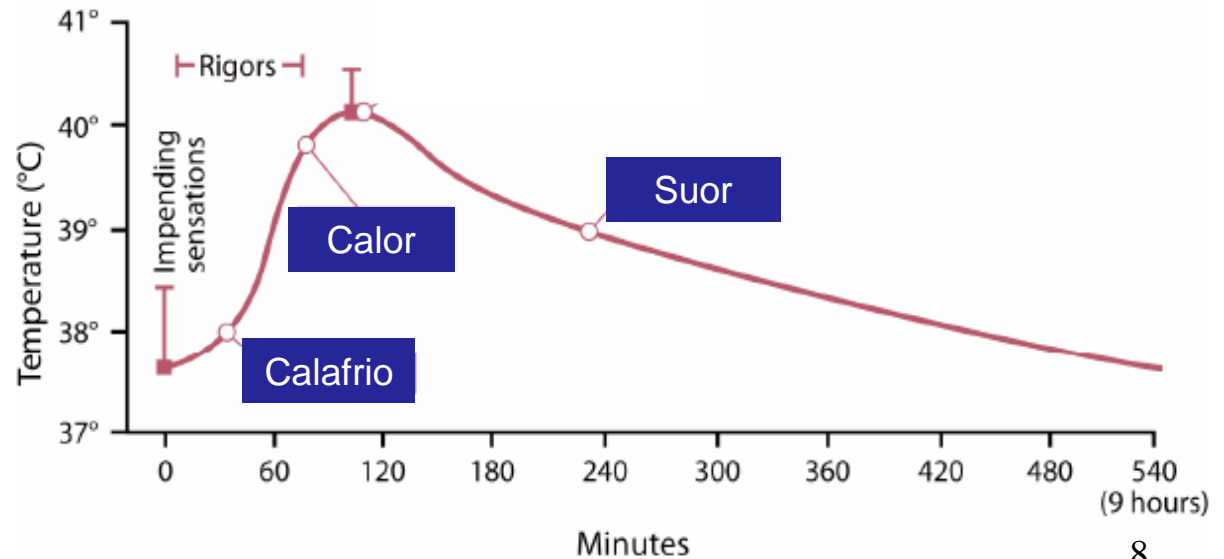
Outros sintomas:

- Dor de cabeça
- Dores musculares
- Fadiga
- Náuseas e vômito

Febre



Paroxismo malárico



Complicações da malária causada por *P. falciparum*

Malária grave:

- Complicações renais
- Complicações respiratórias
- Complicações hematológicas
- Malária cerebral

Ocorre em adultos não imunes,
crianças e gestantes



Convulsões



Coma

Critérios clínicos:

- Edema pulmonar agudo (ARDS)
- Icterícia
- Hipertermia
- Insuficiência renal
- Ruptura esplênica
- Prostração
- Convulsões, coma (malária cerebral)

Critérios laboratoriais:

- Anemia
- Acidose metabólica (sangue pH↓)
- Hipoglicemia
- Hiperparasitemia
- Trombocitopenia)
- ↑ Uréia, ↑ Creatinina
- ↑ Bilirrubinas

Causas da anemia na malária não complicada

- 1) Hemólise intravascular
- 2) Clearance aumentado de hemácias infectadas (iRBC) e não infectadas (RBC)
- 3) Diminuição da atividade hematopoética da medula óssea por citocinas pró-inflamatórias

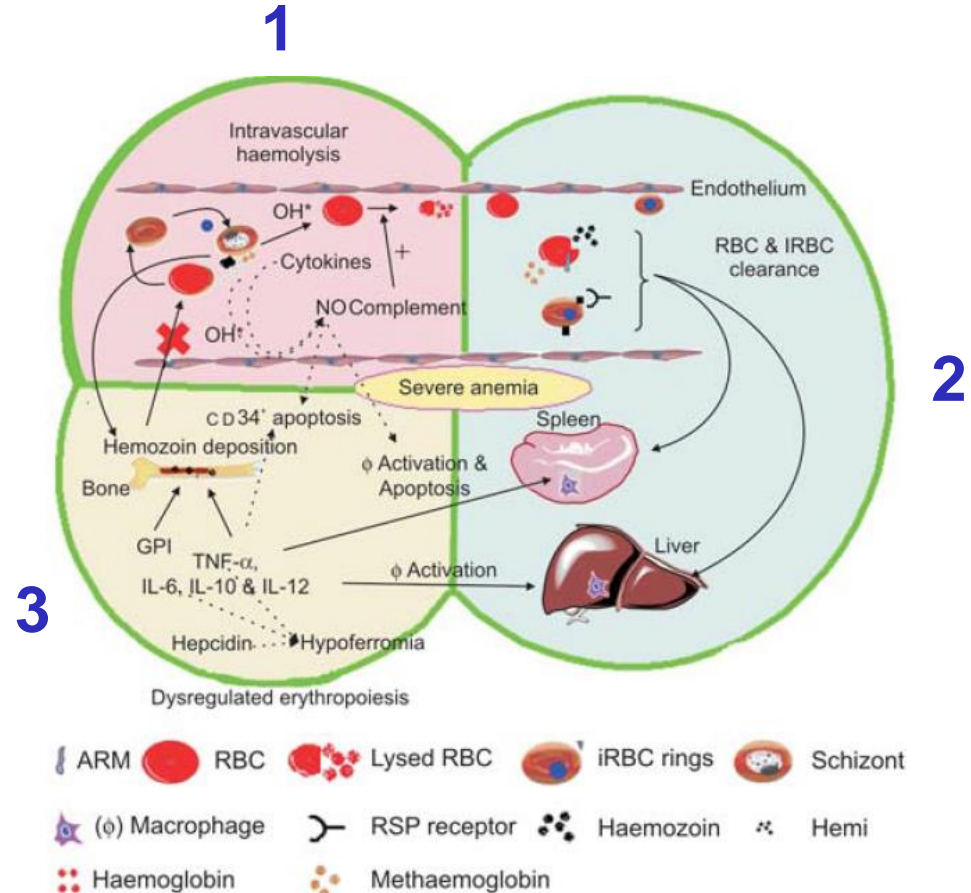
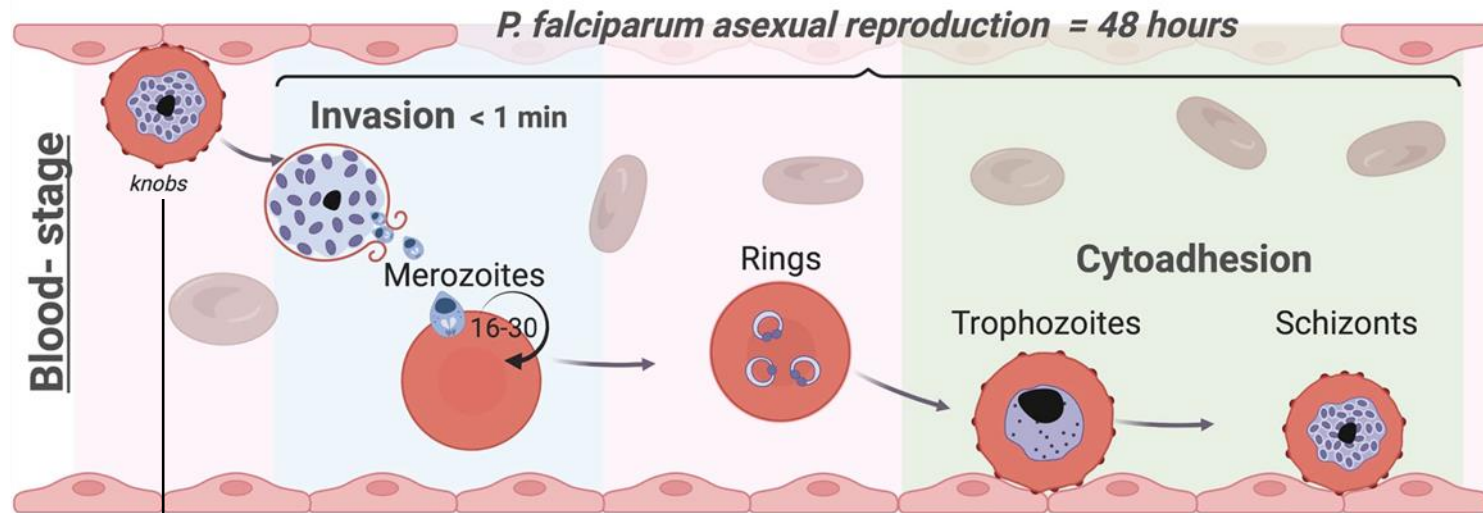


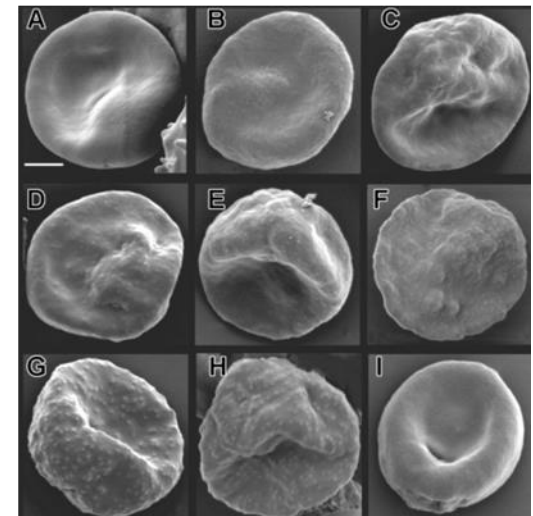
Fig. 3: Malaria affects multiple pathways to cause severe anaemia in host. The toxic by-products from infected RBCs cause rapid lysis or disturbing production of RBCs from bone marrow.

Mecanismos envolvidos na malária grave: Citoaderência



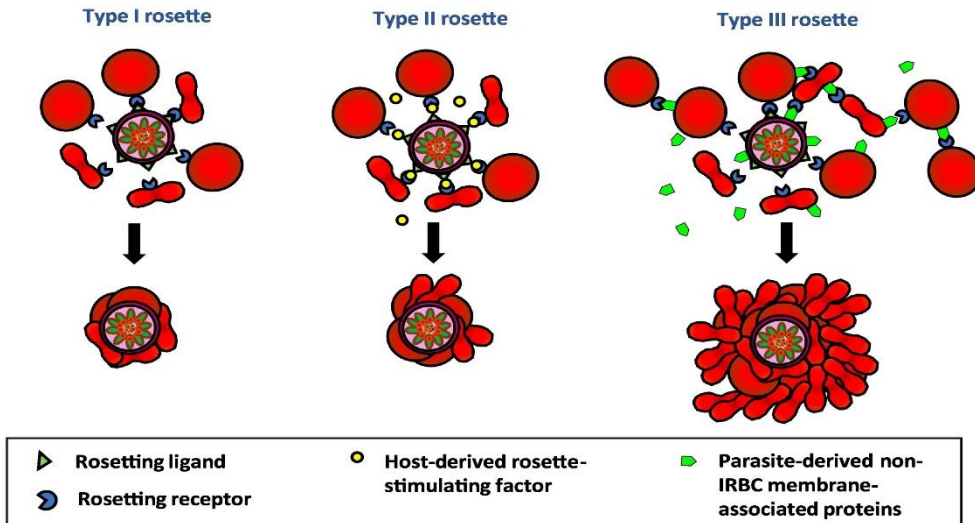
- Sequestro parasitário das formas maduras
- Alteração da deformabilidade

Knobs (PfEMP1): Codificada por 60 genes variáveis (*var*)



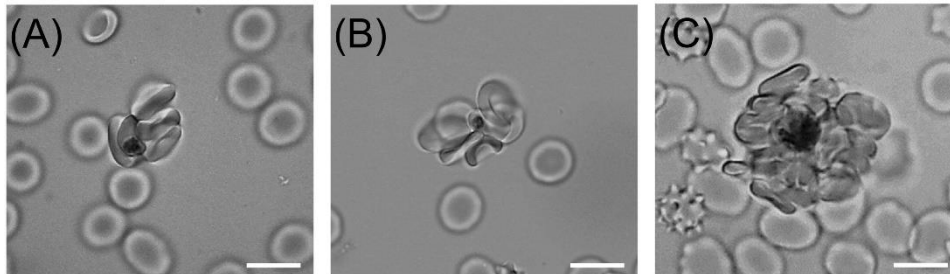
Mecanismos envolvidos na malária grave: rosetas

- Eritrócitos infectados pelo *P. falciparum* (PfEI) são capazes de aderir a eritrócitos não infectados



Trends in Parasitology

- ❖ *Pf* pode formar diferentes tipos de rosetas;
- ❖ As rosetas facilitam a sequestração do parasita;
- ❖ As rosetas dificultam a fagocitose de PfEI pelos fagócitos do hospedeiro;
- ❖ As rosetas protegem as PfEIs contra antimaláricos, como a artemisinina e seus derivados, bem como outras classes de medicamentos.



Trends in Parasitology

Mecanismos envolvidos na malária grave: efeito de citocinas pró-inflamatórias na malária cerebral (TNF- α)

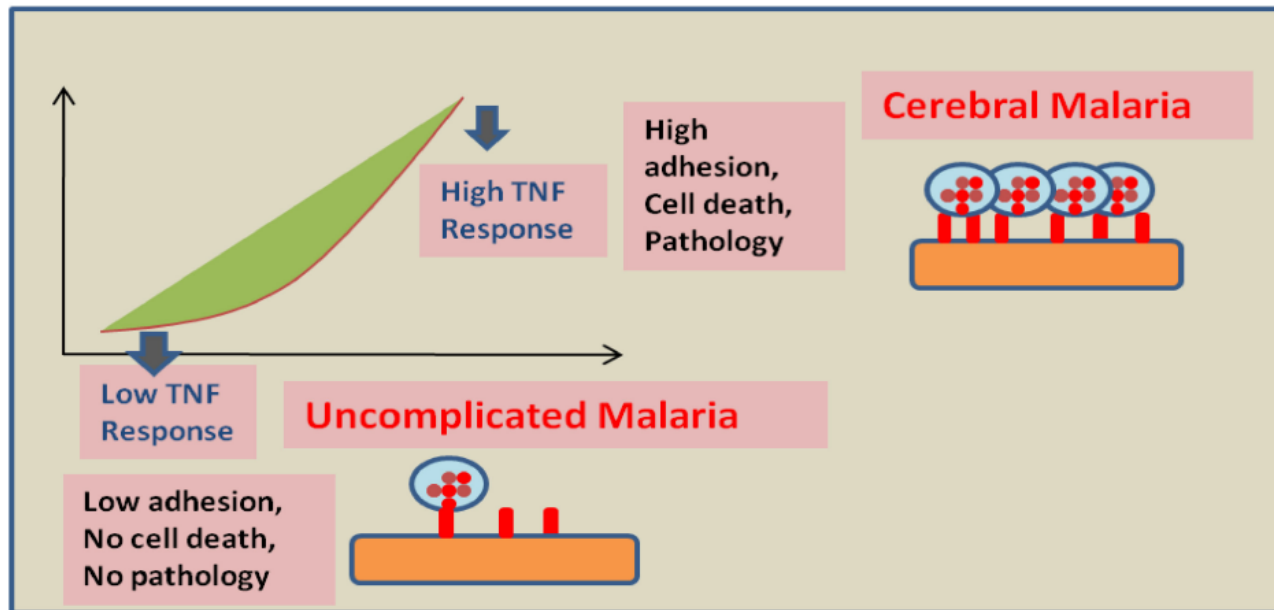
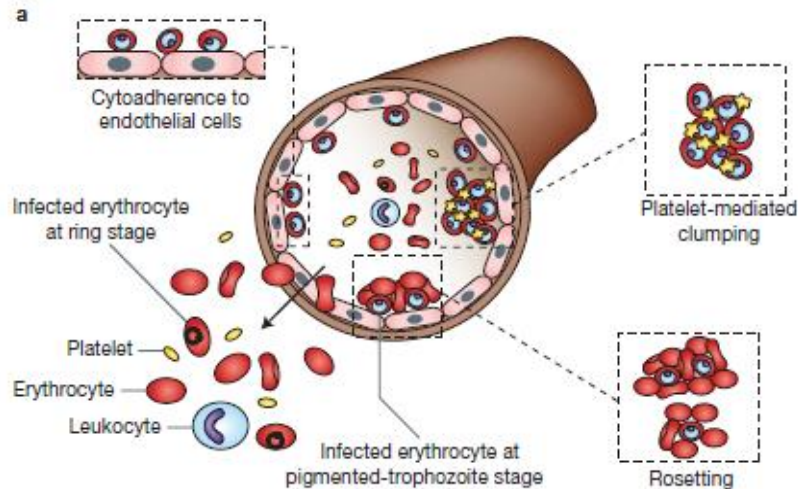


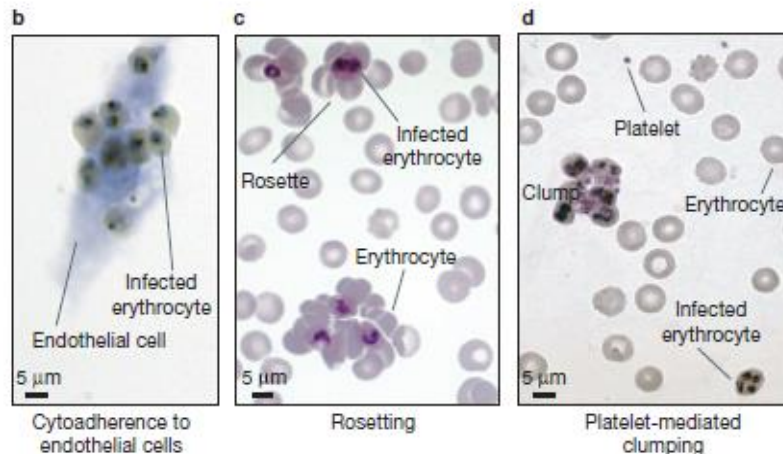
Figure 2. Proposed effect of the host endothelial response to TNF on disease severity: Low endo

doi: 0.3390/bioengineering9060263

Sumário dos mecanismos envolvidos na malária grave



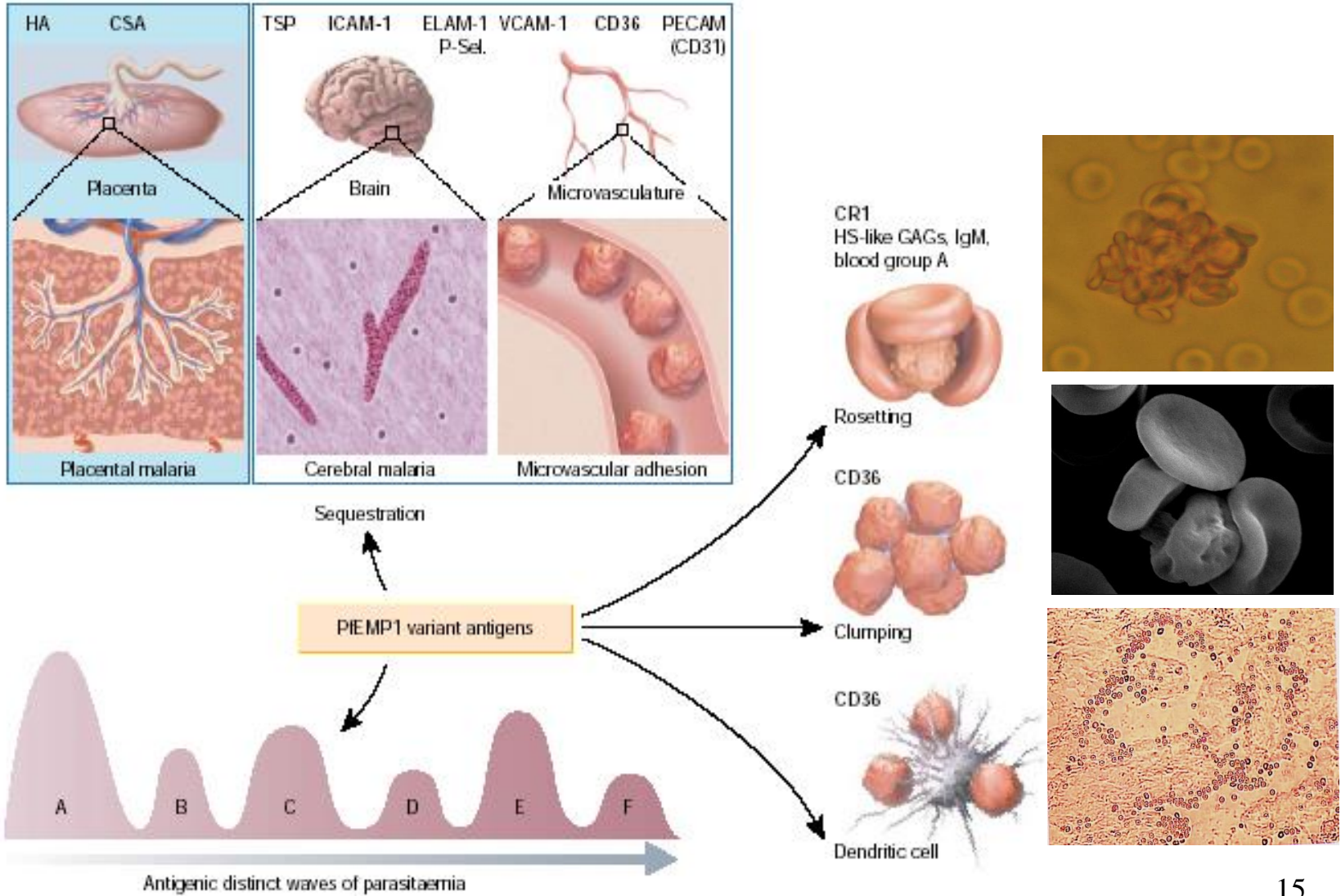
Seqüestramento dos eritrócitos infectados nos microcapilares impede destruição no baço, onde os antígenos são apresentados para células efetoras da resposta imune



P. falciparum associated pathologies

| | | |
|----------|---|----------------------------|
| Brain | → | Cerebral malaria |
| Lungs | → | ARDS |
| Liver | → | Liver failure |
| Kidneys | → | Renal failure |
| Placenta | → | Malaria in pregnancy (MiP) |

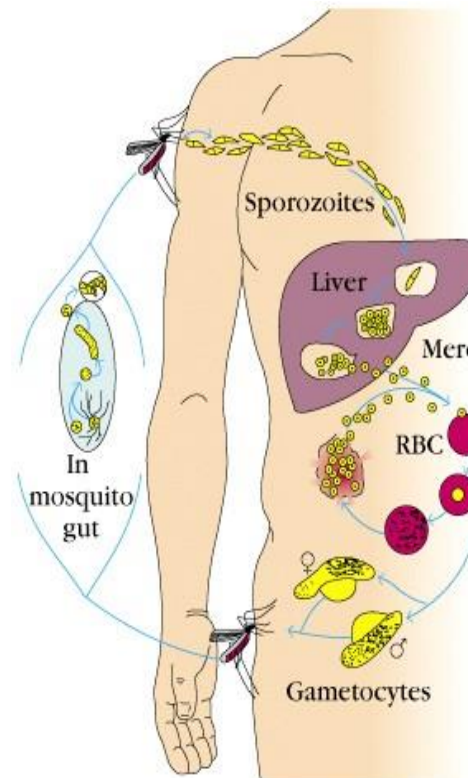
Variação antigênica em *P. falciparum*



Tratamento da malária

O tratamento da malária visa atingir ao parasito em pontos-chave de seu ciclo evolutivo, que podem ser didaticamente resumidos em:

- interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção;
- destruição de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítos) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas tardias;
- interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de drogas que impedem o desenvolvimento de formas sexuadas dos parasitos (gametócitos).



Alvos terapêuticos:

Esquizonticidas teciduais

Esquizonticidas sanguíneos

Gametocitocidas

Definição de termos utilizados na prática clínica

Recaídas:

Ocorre nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale* → formas hipnozoítas no fígado (permanecem em estado de latência por períodos que variam de 1 mês a 1-2 anos)

Recrudescências:

Parasitemia reaparece (acompanhada de sintomatologia), após um período de “cura aparente” → resposta inadequada ao tratamento (sobrevivência de formas eritrocíticas)

Tratamento da malária

Esquema recomendado no Brasil

P. falciparum: Terapia combinada c/ derivados de artemisinina
(artemeter ou artesunato-primeira escolha)

- artemeter-lumefantrina (Coartem)
- artesunato-mefloquina
- artesunato-sulfadoxinapirimetamina
- artesunato-amodiaquina

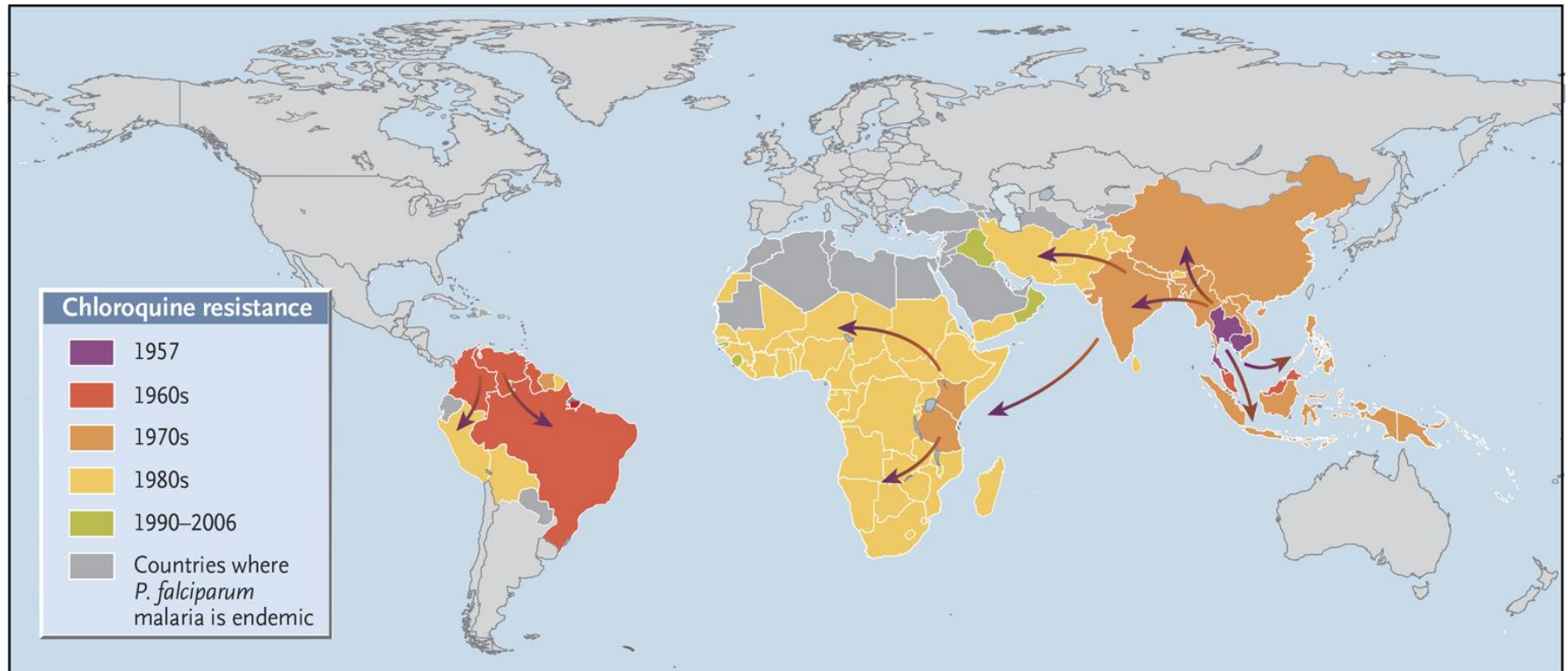


Artemisia annua

P. falciparum: Quinino + Antibióticos (Doxiciclina, Tetraciclina ou Clindamicina (segunda escolha))

A primaquina é utilizada como medicamento gametocitocida
- bloqueador de transmissão (dose única)

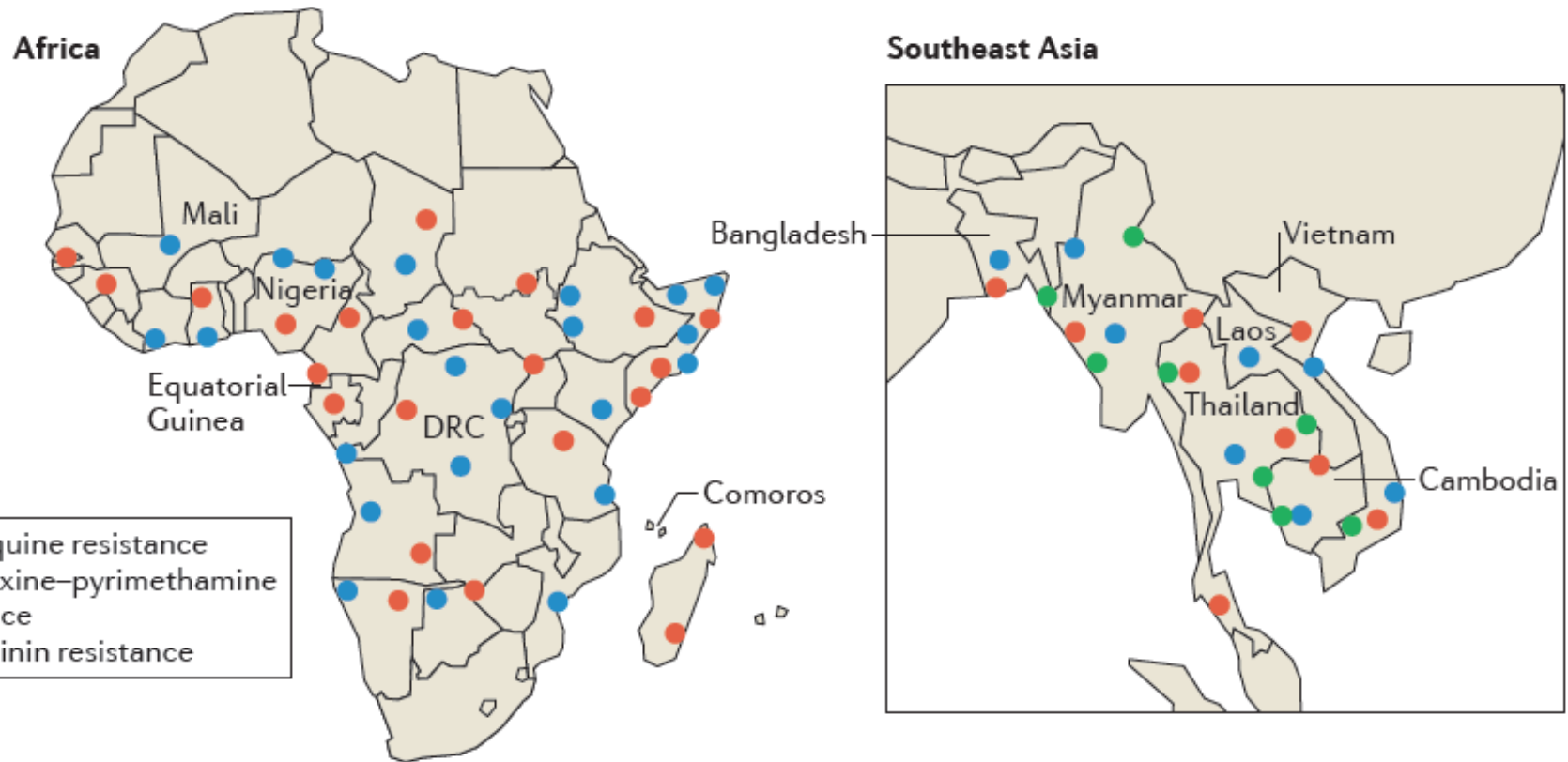
History of Chloroquine-Resistant *P. falciparum* Malaria



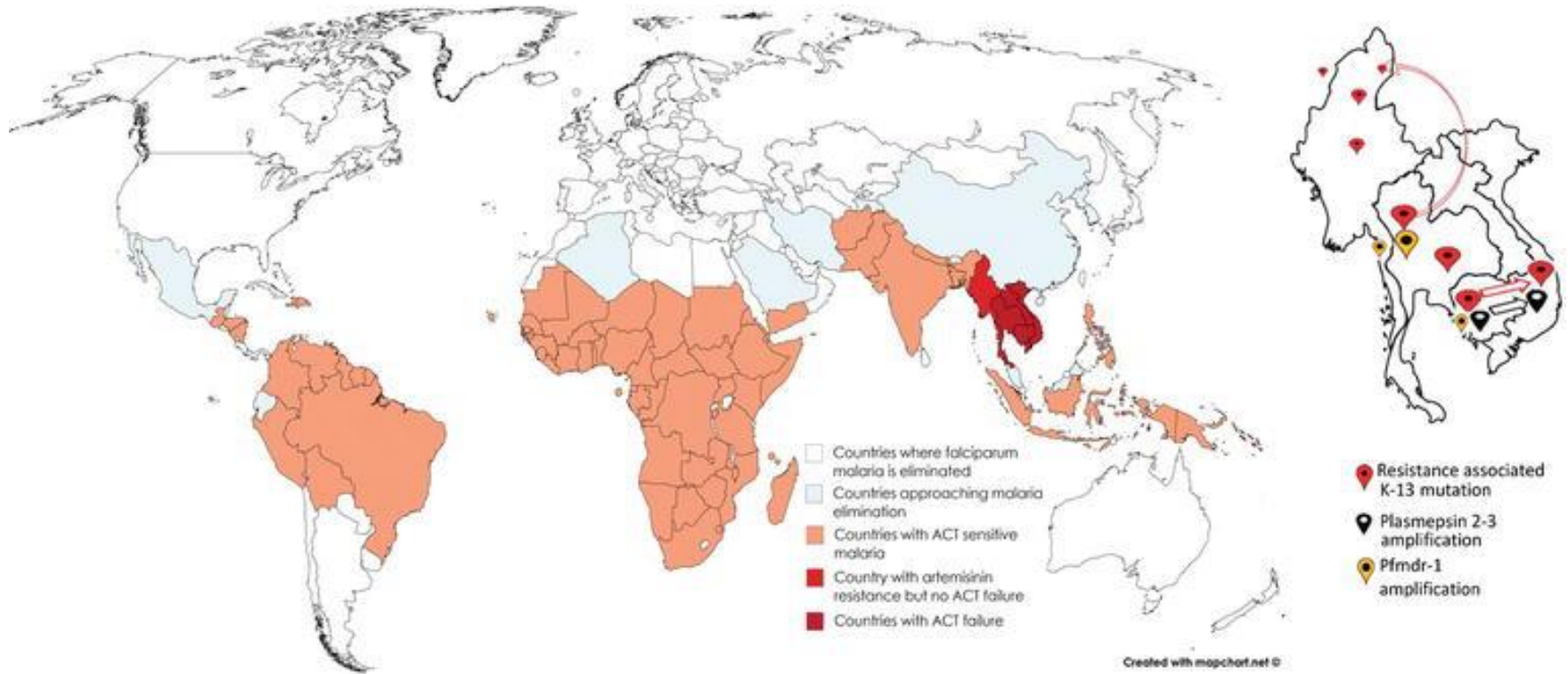
Data are from the Worldwide Antimalarial Resistance Network.

Resistência a cloroquina e outros fármacos – *P. falciparum*

b



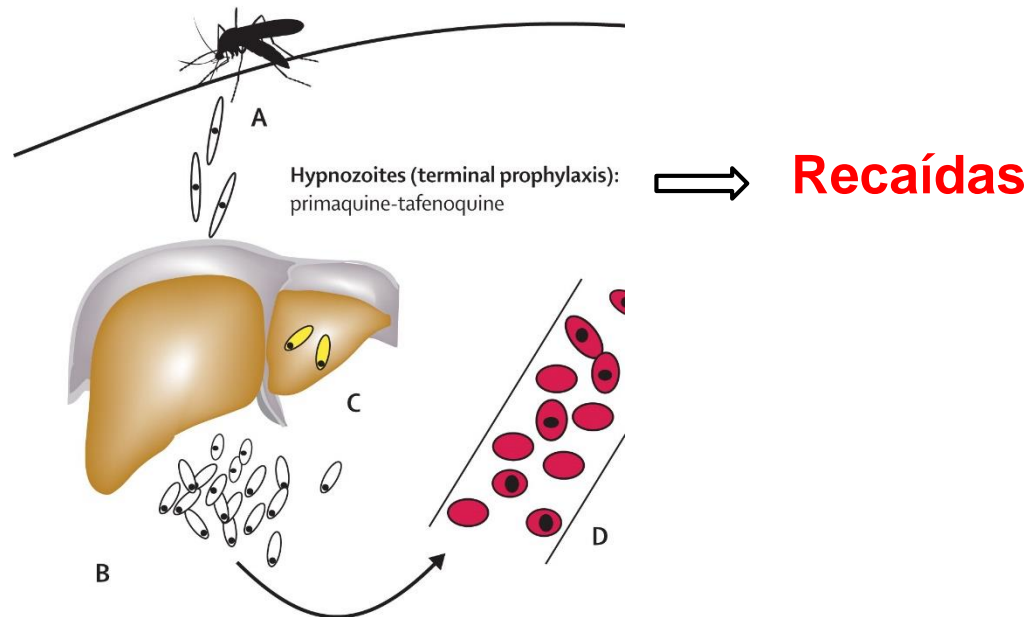
The Artemisinin Resistance in Southeast Asia



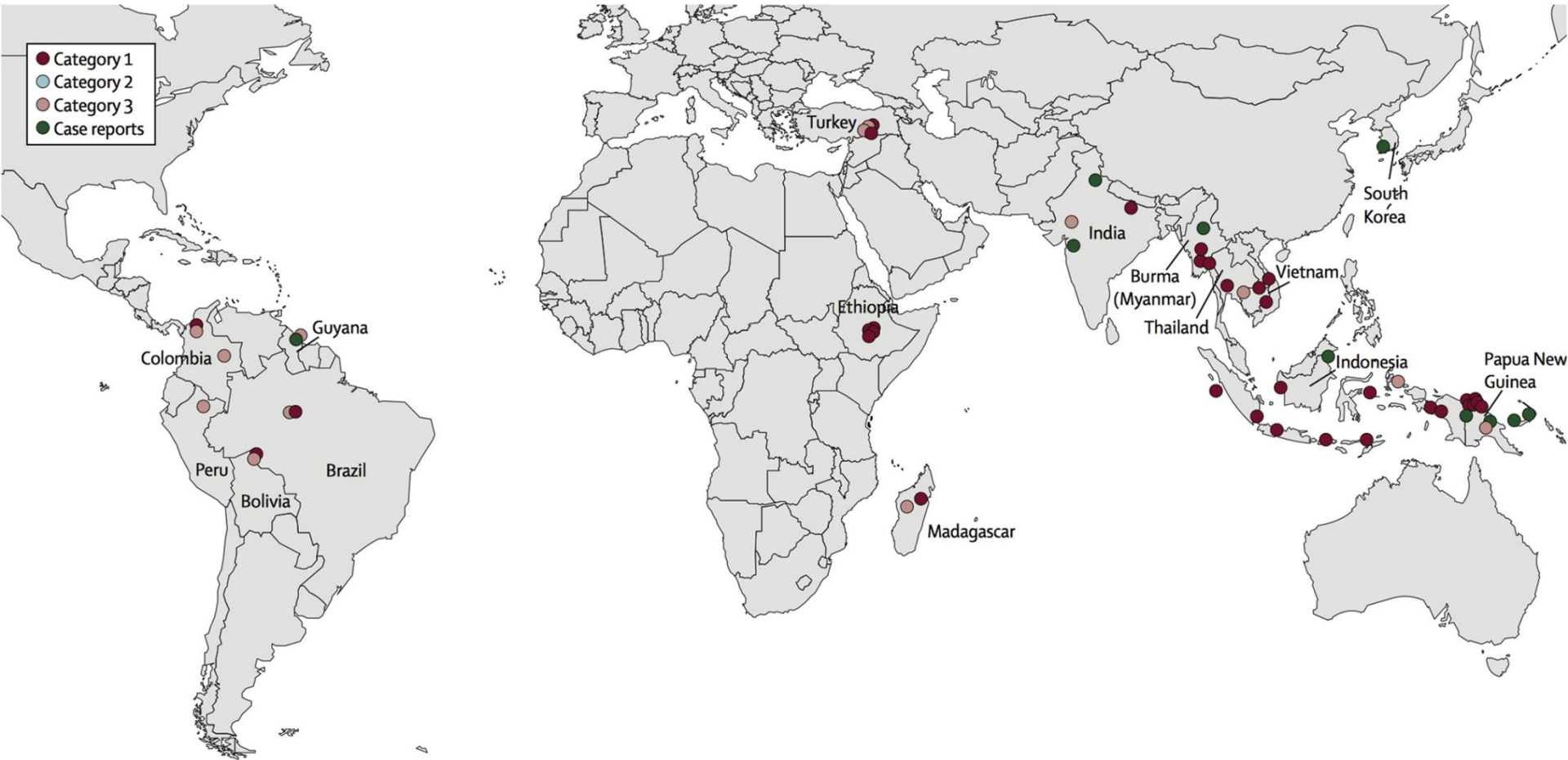
Tratamento

Esquema recomendado no Brasil

P. vivax – terapia combinada com difosfato de cloroquina (esquizonticida sanguíneo, 3 dias) + primaquina (anti-hipnozoíta, esquema curto ou longo, 7 ou 14 dias, respectivamente)



Resistência a cloroquina – *P. vivax*



Category 1: greater than 10% recurrence by day, irrespective of confirmation of adequate blood chloroquine concentration;

Category 2: confirmed recurrences by day 28 within reported whole-blood chloroquine concentration of greater than 100 nm;

Category 3: greater than 5% recurrences by day 28, irrespective of chloroquine concentration.

Anvisa libera novo medicamento para tratar malária

Publicação: 9 de dezembro de 2019 - SBMT

A Tafenoquina é uma droga eficaz no combate ao parasita *Plasmodium vivax*. A recente conquista pode impedir recaídas por tratamento insuficiente



Novo tratamento, que consegue eliminar o parasita com apenas 1 dose, será uma alternativa ao padrão com primaquina, que deve ser administrado por 7 ou 14 dias.

Medidas de controle

Mosquiteiros impregnados com inseticidas



Diagnóstico precoce de casos



Anopheles sp

Combate aos criadouros



Tratamento adequado

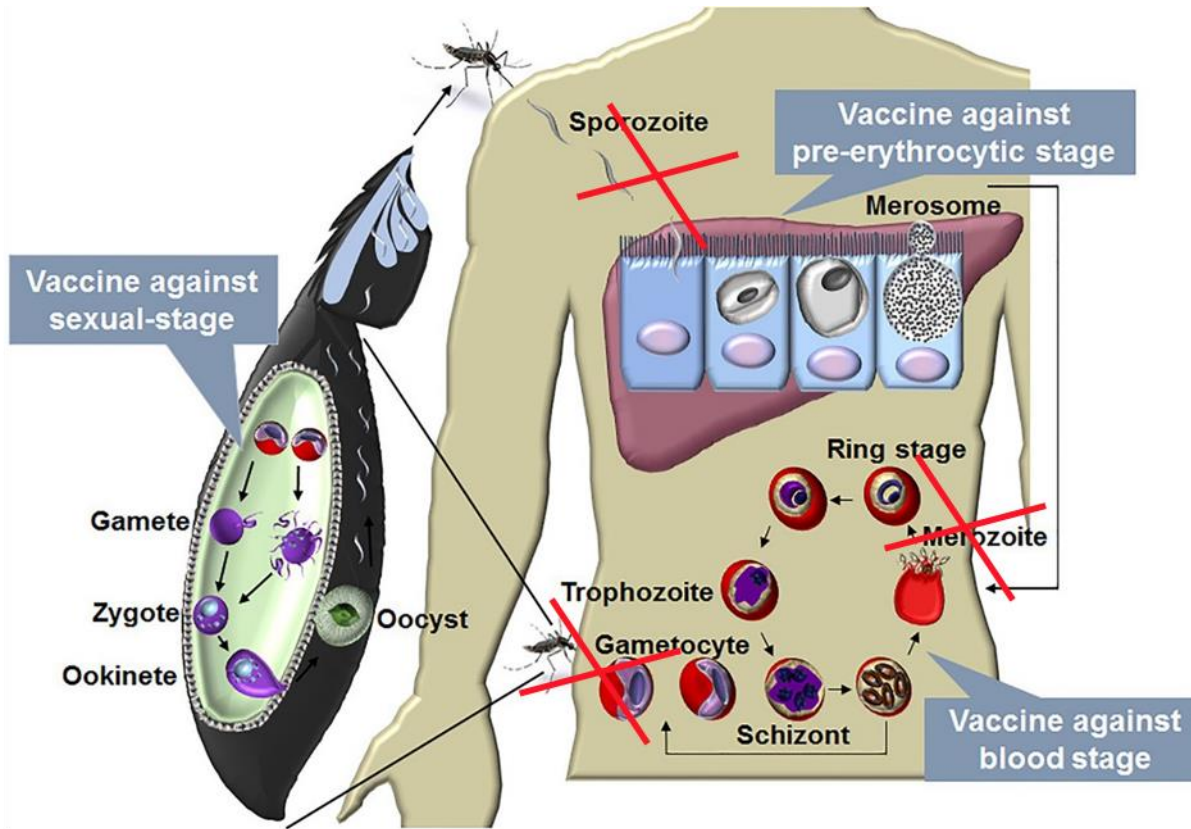


Imunidade e Vacinas

Imunidade naturalmente adquirida

- 1- Desenvolve-se após 10-15 anos de exposição e repetidas infecções
- 2- Imunidade protetora não é estéril
- 3- Imunidade espécie-, cepa- e variante-específica
- 4- Indivíduos em áreas endêmicas frequentemente tem premunição
- 5- Imunidade protetora é mediada por anticorpos e células T

Imunidade e Vacinas

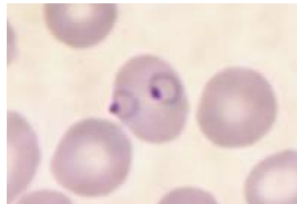


CSP:
Proteína do
Circumsporozoíta

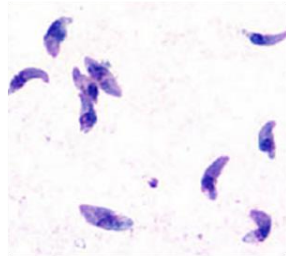
Imunidade:
Anticorpos naturalmente adquiridos
são dirigidos contra a CSP (região
repetitiva)

Vacina:
CSP: Base da 1ª vacina contra
malária





Malária



Toxoplasmose ✓

Common AIDS-associated opportunistic infections

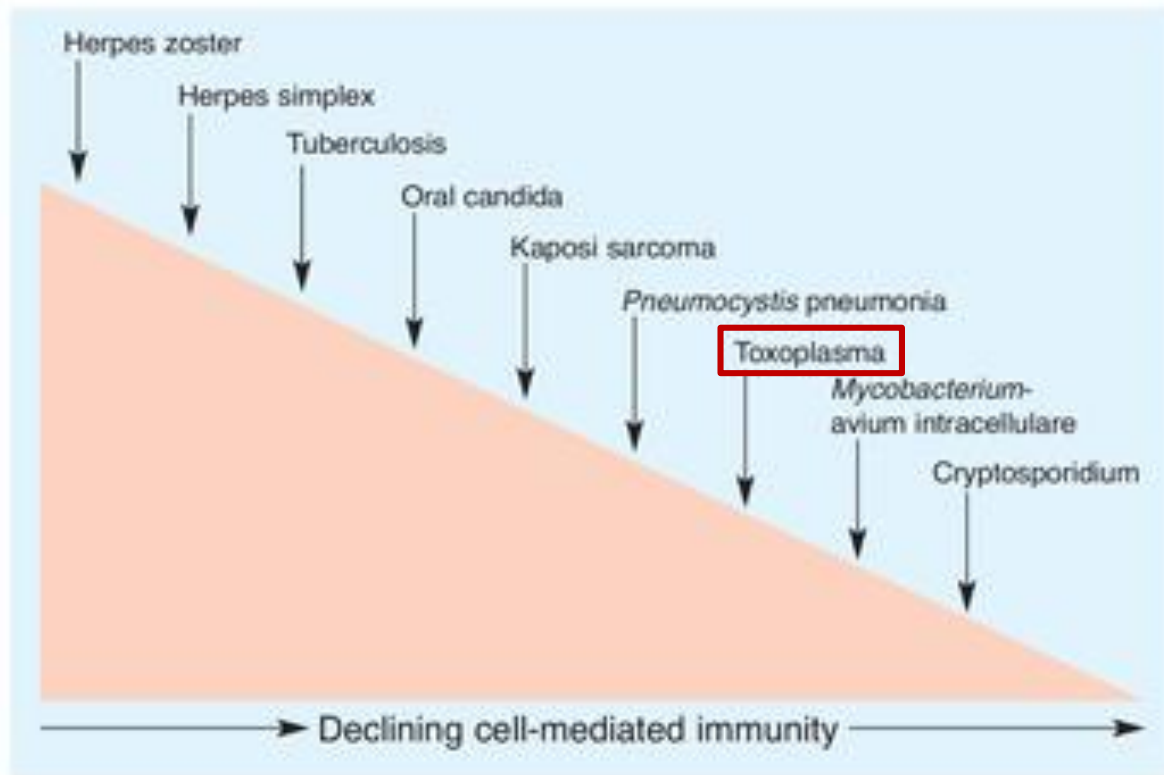
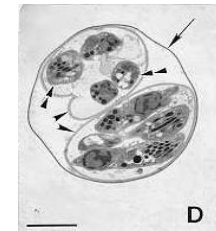
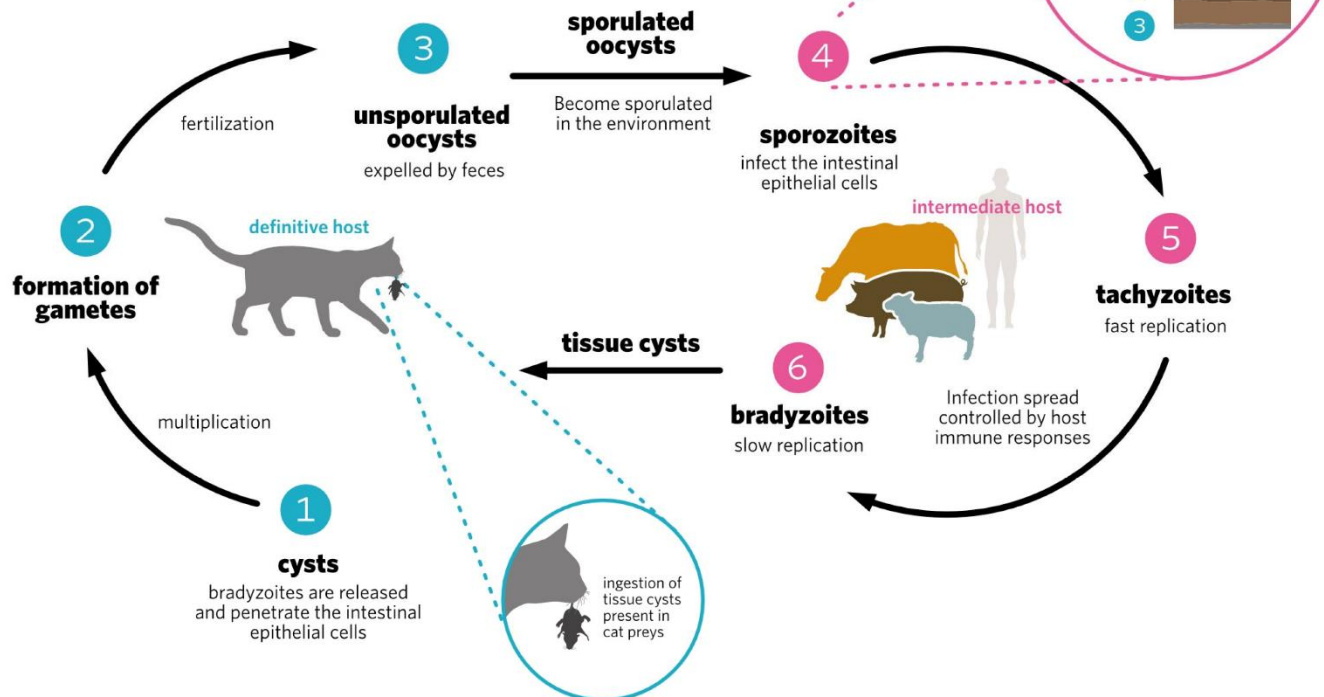


Fig 1. Sequence of opportunistic infections during natural history of HIV infection.

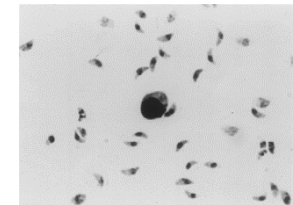
Formas infectantes e transmissão

Mecanismos de transmissão:

- (a) ingestão de oocistos presentes na água, vegetais ou frutas;
- (b) ingestão de cistos teciduais presentes em carnes mas cozidas;
- (c) infecção com taquizoítas por transfusão sanguínea;
- (d) infecção com cistos por transplante de órgãos;
- (e) transmissão vertical (congênita).



Oocistos esporulados
(fezes de gato)



Taquizoítas
(fase aguda)



Cistos contendo bradizoítas
(fase crônica)

Manifestações Clínicas

Infecções primárias adquiridas:

- Em imunocompetentes:
 - Assintomáticos (90%), embora lesões oculares possam ocorrer em alguns indivíduos
 - Quadro autolimitado de linfadenopatia febril (<1%)
 - » Infecções crônicas: o parasita persiste sob a forma de cisto
- Em imunocomprometidos: as manifestações incluem sinais de comprometimento dos pulmões, dos olhos, do coração e, sobretudo, do cérebro. Pode ocorrer reativação de infecções crônicas latentes (cérebro, olho)

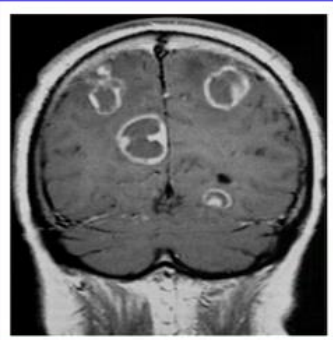
Infecções congênitas: Quadros clínicos de diferentes gravidades

Manifestações Clínicas

Em imunocomprometidos
(HIV e outros)

Toxoplasmose congênita

Encephalitis



Chorioretinitis



Hydrocephalus

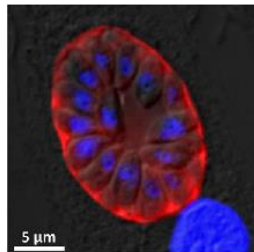


Comprometimento SNC:

- Perturbações da função intelectual, especialmente desorientação, dificuldade de concentração ou alterações do comportamento
- Febre, dores de cabeça, convulsões
- Perturbações da função neurológica, especialmente movimentos anormais, dificuldades na marcha, dificuldades na fala e perda parcial da visão.

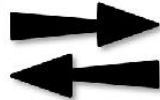
Reativação da infecção crônica

Tachyzoites (acute infection)



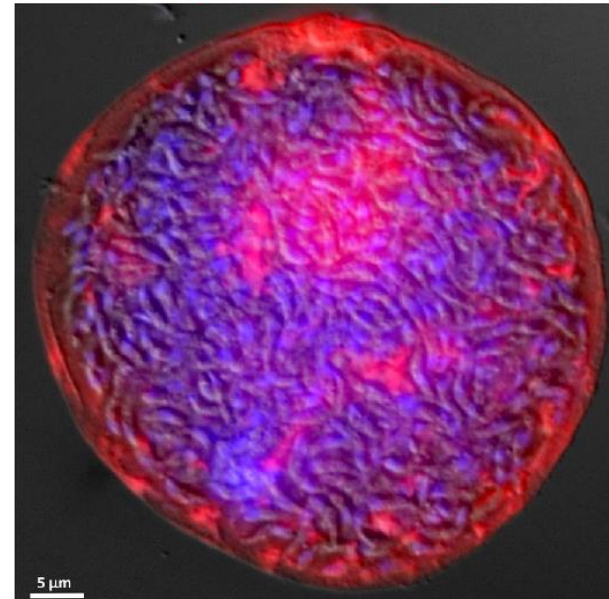
Reside in a vacuole
Fast replicating and highly invasive
Destructive for tissues
Can be eliminated by drug treatment

Differentiation
(stress-induced)



Reactivation
(stress release)

Bradyzoites (chronic infection)

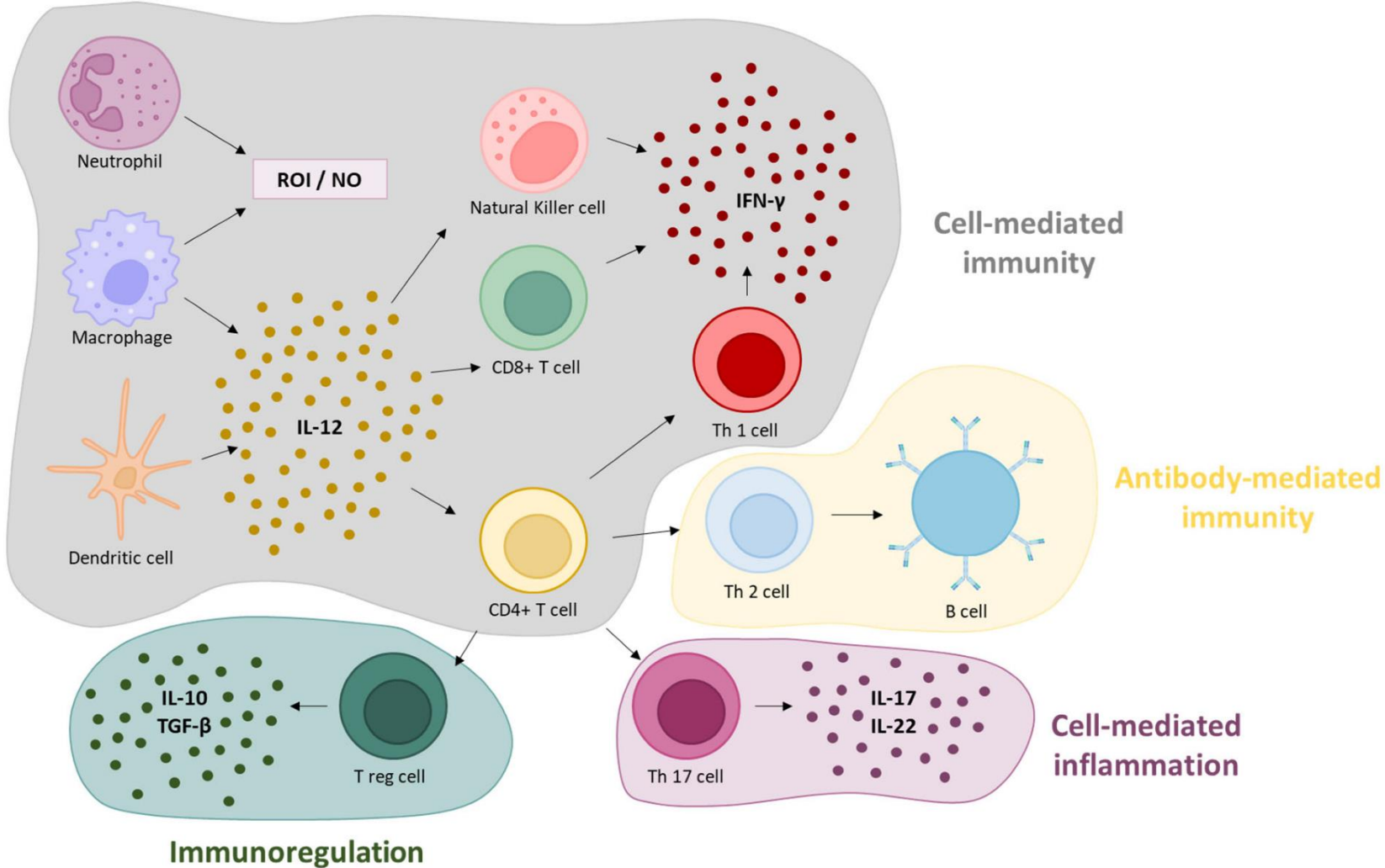


Reside in a tissue cyst
Slow growth
Persist in host
Resistant to current drug treatments

Cérebro; Intestino; Pulmão; Olhos; Coração

- ❖ A reativação da infecção crônica em indivíduos imunocomprometidos pode causar infecções potencialmente fatais no sistema nervoso central.

Imunidade



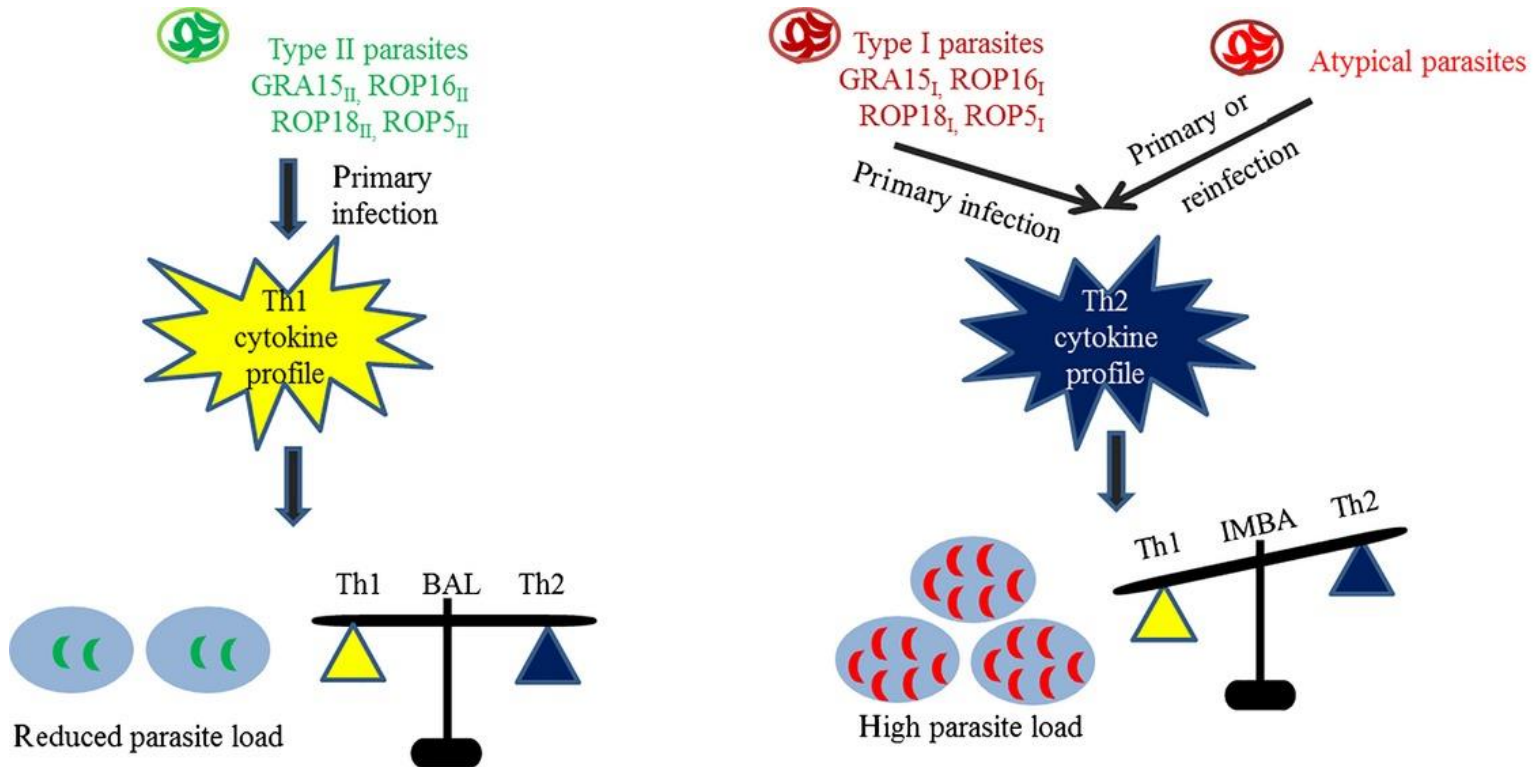
CEPAS DE *T. gondii*

- ❖ Com base em análises de isolados de países da América do Norte e Europa, existem 3 linhagens clonais dominantes de *T. gondii* conhecidas como **tipo I, tipo II e tipo III (clássicas)**;
- ❖ Essas linhagens diferem em sua prevalência, virulência, capacidade migratória dentro do hospedeiro e habilidade para se converter em bradizoítos;
- ❖ Múltiplas infecções com diferentes cepas podem resultar na produção de um número grande de formas recombinantes e **atípicas**, que são altamente prevalentes na América do Sul.

| <i>T. gondii</i> virulence | <i>T. gondii</i> replication | Epithelial cell damage | HBD2* in epithelial cells |
|----------------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Type I (high) | +++ | +++ | + |
| Type II (intermediate) | ++ | ++ | +++ |
| Type III (low) | + | + | +++ |

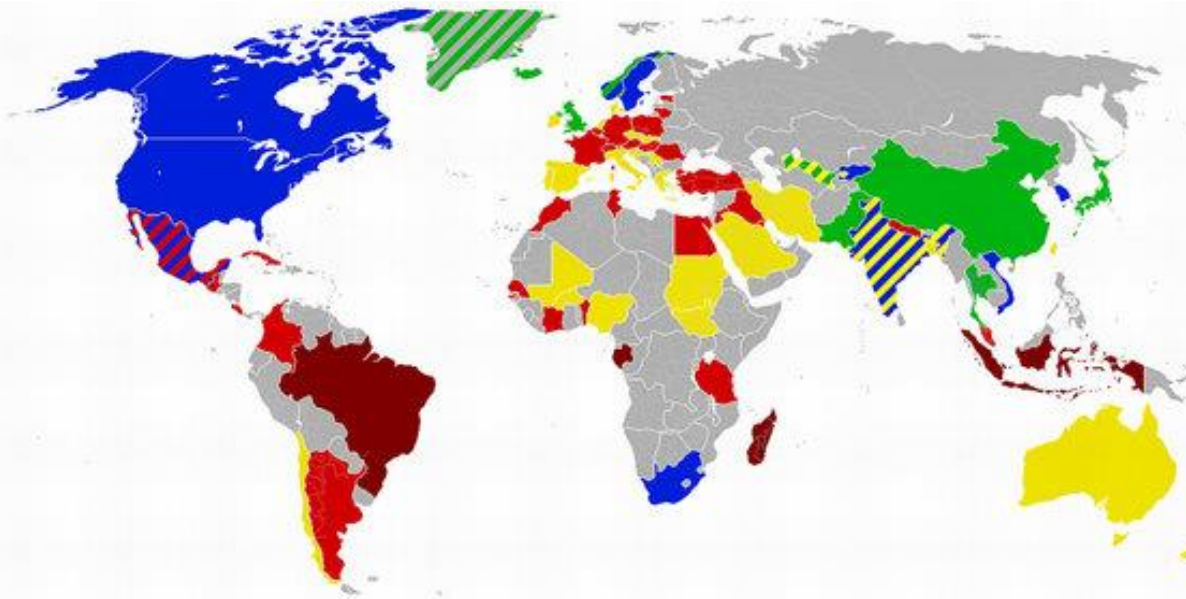
* Human b-defensins (HBD)

CEPAS DE *T. gondii* e Imunidade



- ❖ Cepas do **tipo I** são virulentas em camundongos e podem causar a morte desses animais;
- ❖ No homem, a cepa **tipo I** está associada a manifestações clínicas graves da toxoplasmose, (oculares atípicas e surtos agudos, doenças congênitas);
- ❖ As cepas do **tipo II** e **tipo III** são significativamente menos virulentas em camundongos e a infecção por essas cepas tendem a cronicar;
- ❖ Cepas **tipo II** são frequentemente isoladas a partir de casos clínicos de toxoplasmose e em portadores do HIV.

Prevalência sorológica para IgG anti-*T. gondii*



| Age | % Seroprevalence | | | |
|----------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------|
| | U.S.A. ^a | Netherlands ^b | Republic of Korea ^c | Brazil ^d |
| 0–9 | 3.6 ^e | 9.0 | n.d. | 40.0 |
| 10–19 | 5.8 ^f | 10.0 | n.d. | 64.0 |
| 20–29 | 10.1 | 13.0 | 5.5 | 76.8 |
| 30–39 | 14.3 | 27.0 | 2.5 | 80.0 |
| 40–49 | 15.7 | 35.0 | 7.0 | 84.0 |
| 50–59 | n.d. ^g | 45.0 | 9.0 | 87.9 |
| 60–69 | n.d. | 50.0 | 10.0 | 91.3 |
| >70 | n.d. | 52.0 | 15.0 | n.d. |
| All ages | 10.8 | 26.0 | 8.0 | 65.8 |

^a (Jones et al., 2007); study period 1999–2004; 15,960 persons analysed, data were taken from Table 2 of the publication.

^b (Hofhuis et al., 2011) study period 2006–2007; 5,541 persons analysed, data were extrapolated from Fig. 2 of the publication.

^c (Lim et al., 2012); study period 2011, 1,114 persons analysed in Seoul; data were extrapolated from Fig. 1 of the publication.

^d (Ferreira et al., 2009); study period 2004, 342 persons analysed in rural Brazil, data were extrapolated from text and Fig. 1B of the publication.

^e age group 6–11 years.

^f age group 12–19 years.

^g n.d., not determined.

Simplified world map of global seroprevalence for *T. gondii*.

Colour code: dark red: >60%;

red: 40-60%;

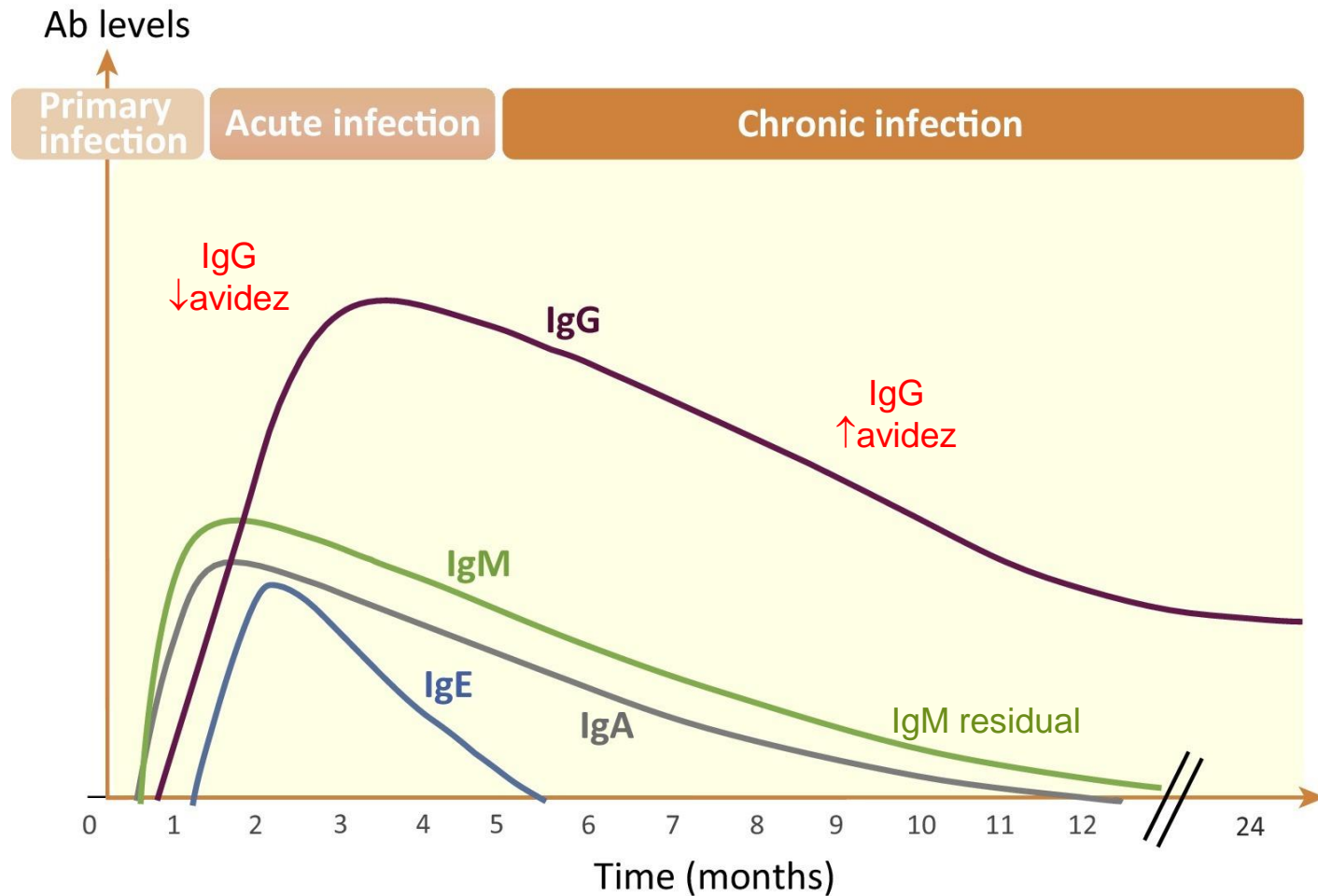
yellow: 20-40%;

blue: 10-20%;

green: <10%; grey: no data available;

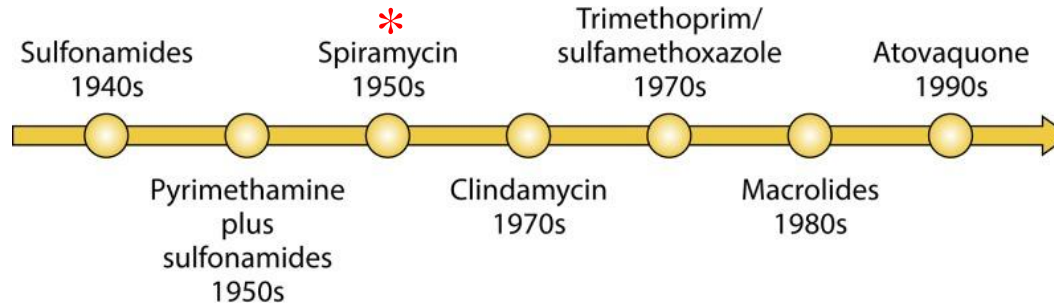
*striated areas represent strong regional differences.

Perfis sorológicos na toxoplasmose adquirida



Trends in Parasitology

Tratamento



- ❖ Pirimetamina e sulfadiazina, clindamicina ou atovaquona, em combinação com leucovorina^{**}; ou, alternativamente, trimetoprima-sulfametoxazol (2 a 4 semanas)
- ❖ Para infecções oculares, medicamentos eficazes contra a toxoplasmose e um corticosteroide
- * Espiramicina é usada em gestantes para prevenir a infecção placentária.
- ** A leucovorina é administrada para proteger contra a diminuição da produção de células sanguíneas na medula óssea

Toxoplasmosis in South America

