



Esquistossomose



✓ Enfoque desta aula:

- Agente etiológico
- Histórico
- Epidemiologia
- Transmissão - Hospedeiro Intermediário
- Ciclo de vida
- Diferentes formas do parasita
- Patogenia
- Diagnóstico
- Tratamento
- Controle
- Vacinas

O que é esquistossomose?

✓ É uma infecção produzida por cada uma das três espécies de esquistossomo: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum* e *Schistosoma mansoni*.

✓ Taxonomia

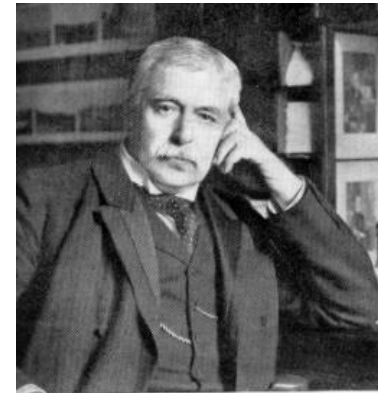
- Filo - Platyhelminthes
- Classe - Trematoda
- Subclasse - Digenea



✓ Hospedeiro intermediário: moluscos da Família Planorbidae

Histórico

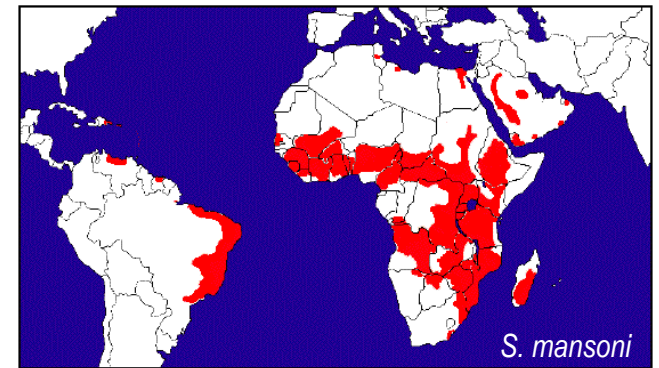
- ✓ 1900 A.C. - Hematúria do Egito (*S. haematobium*).
- ✓ Theodor Bilharz descreve o parasito em 1851 a partir do exame da veia mesentérica de um paciente no Cairo.
- ✓ Patrick Manson em 1902 descreve ovos com espinho lateral encontrados nas fezes de um paciente na Índia.
- ✓ Pirajá da Silva em 1904 descreve ovos com espinho lateral encontrados nas fezes de paciente na Bahia
- ✓ Leiper em 1915 estabelece o ciclo biológico envolvendo Planorbídeo.



Distribuição das esquistossomoses no mundo

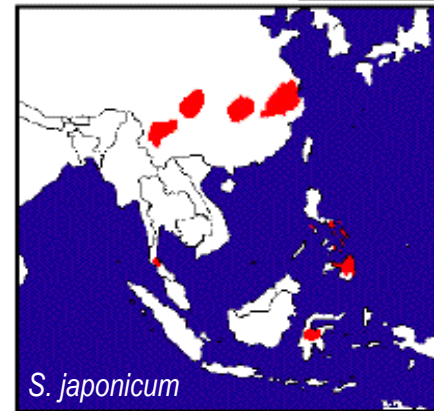
- *Schistosoma mansoni*

- África (52 países) , Caribe, Mediterrâneo Oriental, América do Latina (Brasil, Venezuela e Ilhas do Caribe)



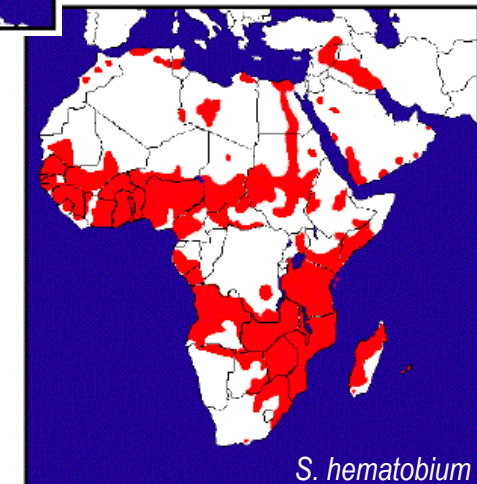
- *Schistosoma japonicum*

- Países asiáticos e no Pacífico



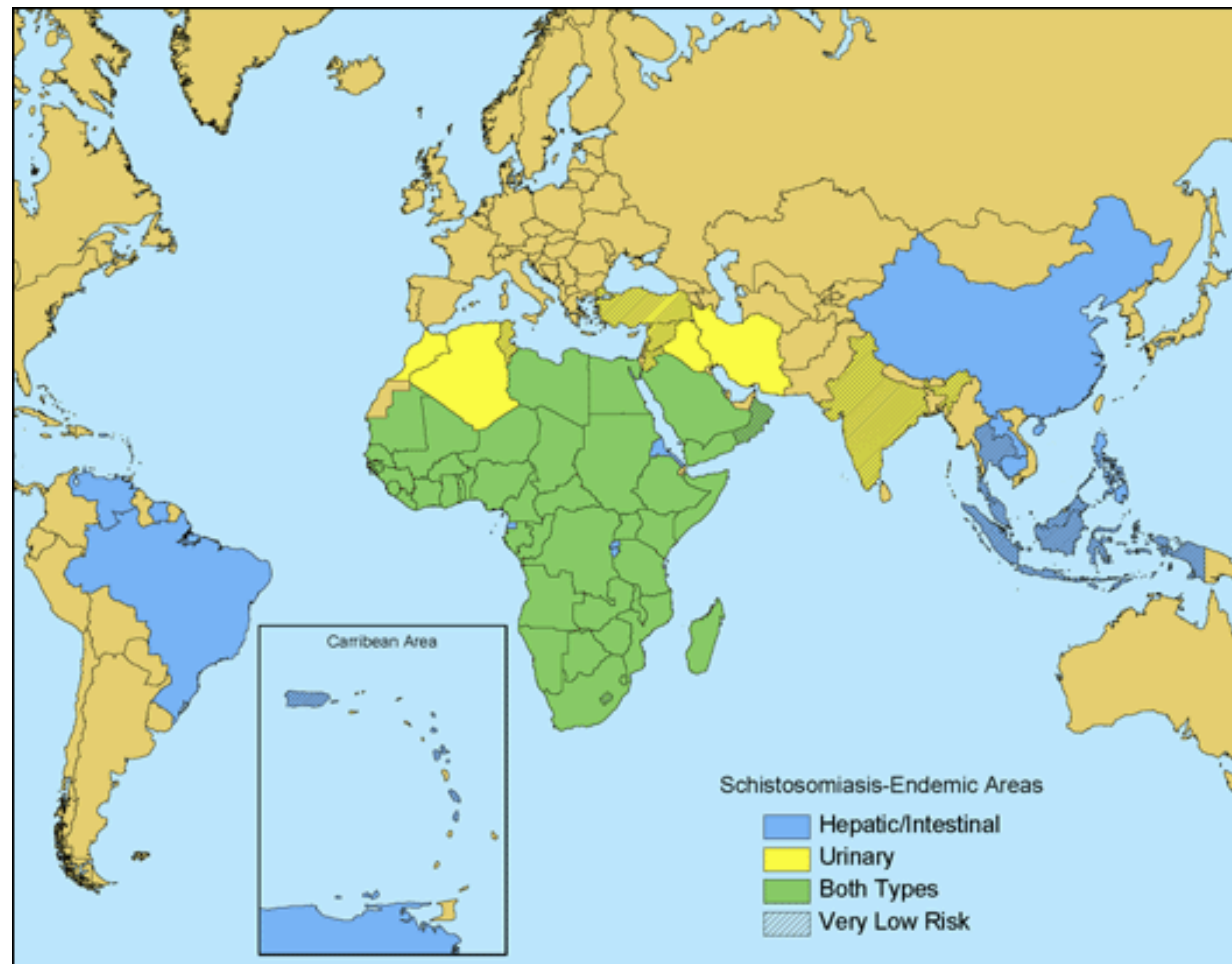
- *Schistosoma haematobium*

- África (54 países), Mediterrâneo Oriental



Distribuição das esquistossomoses no mundo

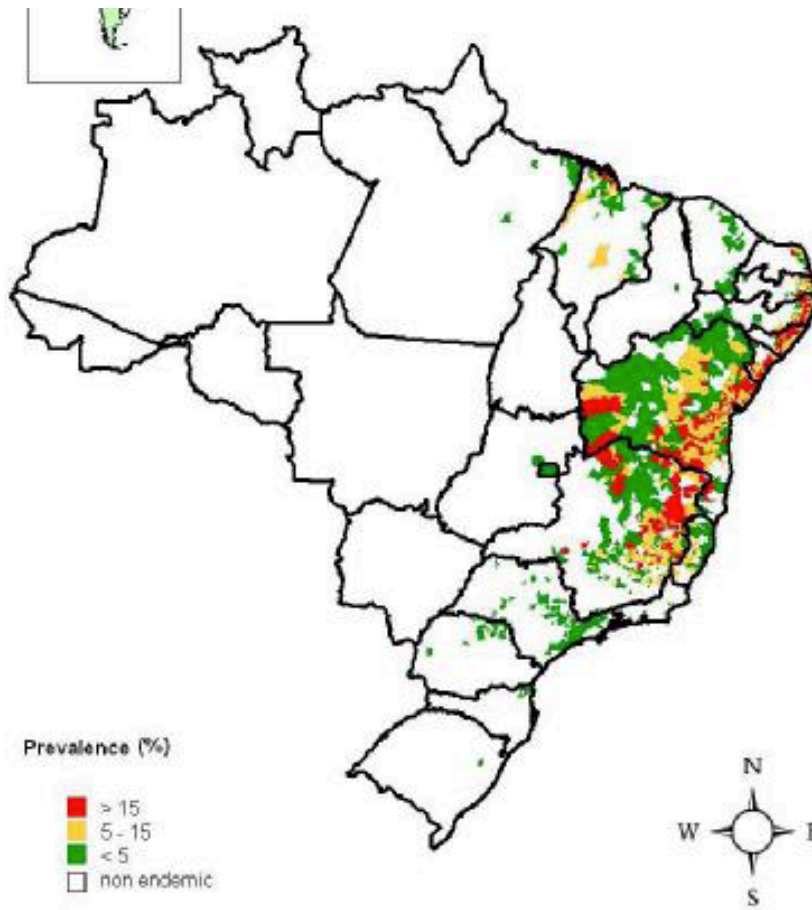
- Cerca de 220 milhões de infectados, 800 mil mortes/ano



Fonte: WHO, 2008

Situação Epidemiológica no Brasil

- ✓ Distribuição da esquistossomose, de acordo com a faixa de prevalência, por município. Brasil, 2009



- ✓ Área endêmica (9 UF): MA, AL, BA, PE, PB, RN, SE, MG e ES
- ✓ Área com transmissão focal (10 UF): PA, PI, CE, RJ, SP, PR, SC, RS, GO e DF
- ✓ Acomete 2,5 a 6 milhões de pessoas

População examinada, portadores de *S. mansoni* e percentual de positividade detectados em inquéritos coproscópicos. Brasil, 1981 a 2009*

Ano	População examinada	Portadores de infecção	Percentual de positividade (%)
1981	1.840.626	172.242	9,4
1982	1.732.907	136.882	7,9
1983	2.096.268	184.149	8,8
1984	2.347.810	198.025	8,4
1985	2.697.910	223.609	8,3
1986	1.878.728	138.481	7,4
1987	1.406.844	90.001	6,4
1988	1.363.606	82.962	6,1
1989	1.395.202	76.412	5,5
1990	1.802.675	150.934	8,4
1991	1.900.761	134.103	7,1
1992	2.353.970	203.207	8,6
1993	2.354.390	274.084	11,6
1994	2.559.051	283.369	11,1
1995	2.715.259	300.484	11,1
1996	2.718.164	245.401	9,0
1997	2.791.831	290.031	10,4
1998	2.163.354	183.374	8,5
1999	2.095.765	177.146	8,5
2000	1.364.240	90.580	6,6
2001	1.376.867	93.464	6,8
2002	2.073.970	146.647	7,1
2003	2.089.180	141.605	6,8
2004	1.910.739	118.503	6,2
2005	2.229.804	137.734	6,2
2006	2.371.016	141.017	5,9
2007	2.476.752	153.948	6,2
2008	1.667.306	109.468	6,5
2009	1.274.743	66.495	5,2
2010*	763.523	39.199	5,1

* Dados parciais
Fonte: SVS/MS

Percentual de positividade para *S. mansoni* na população examinada,
por unidade federada.
Brasil, 2004 - 2009

Unidade Federada	Ano					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Pará	0,7	2,3	2,4	2,2	1,7	3,9
Maranhão	4,2	5,3	4,2	4,1	4,7	4,8
Piauí	0	0	0,1	0,1	0	0,2
Ceará	0,8	0,8	0,5	0,4	0,4	0,2
Rio Grande do Norte	2,8	3,8	3,6	3,6	3,1	3,3
Paraíba	4,9	5,1	4,7	5,4	7	5,2
Pernambuco	9,1	10,1	8,6	8,2	8,5	6,6
Alagoas	10,2	9,6	8,7	8,1	8,4	8,8
Sergipe	10,8	9,7	10	10,5	10,5	9,7
Bahia	6,1	5,1	5	4,3	3,7	3,6
Minas Gerais	7,7	5,9	5,9	6	6,5	4,4
Espírito Santo	3,8	5	4,3	3,6	3,4	2,9
Rio de Janeiro	1,3	1,9	1,9	0,3	1,1	3,7
Paraná	0,9	1,3	1,5	1,4	2,1	6,4
Santa Catarina	0,1	0,1	0,2	0,5	0,1	0,0

Fonte: MS/SVS

Hospedeiro Intermediário

- ✓ Moluscos da Família *Planorbidae*
- ✓ Várias Espécies do Gênero *Biomphalaria*
- ✓ Água doce ou salobra; infecção por toda vida

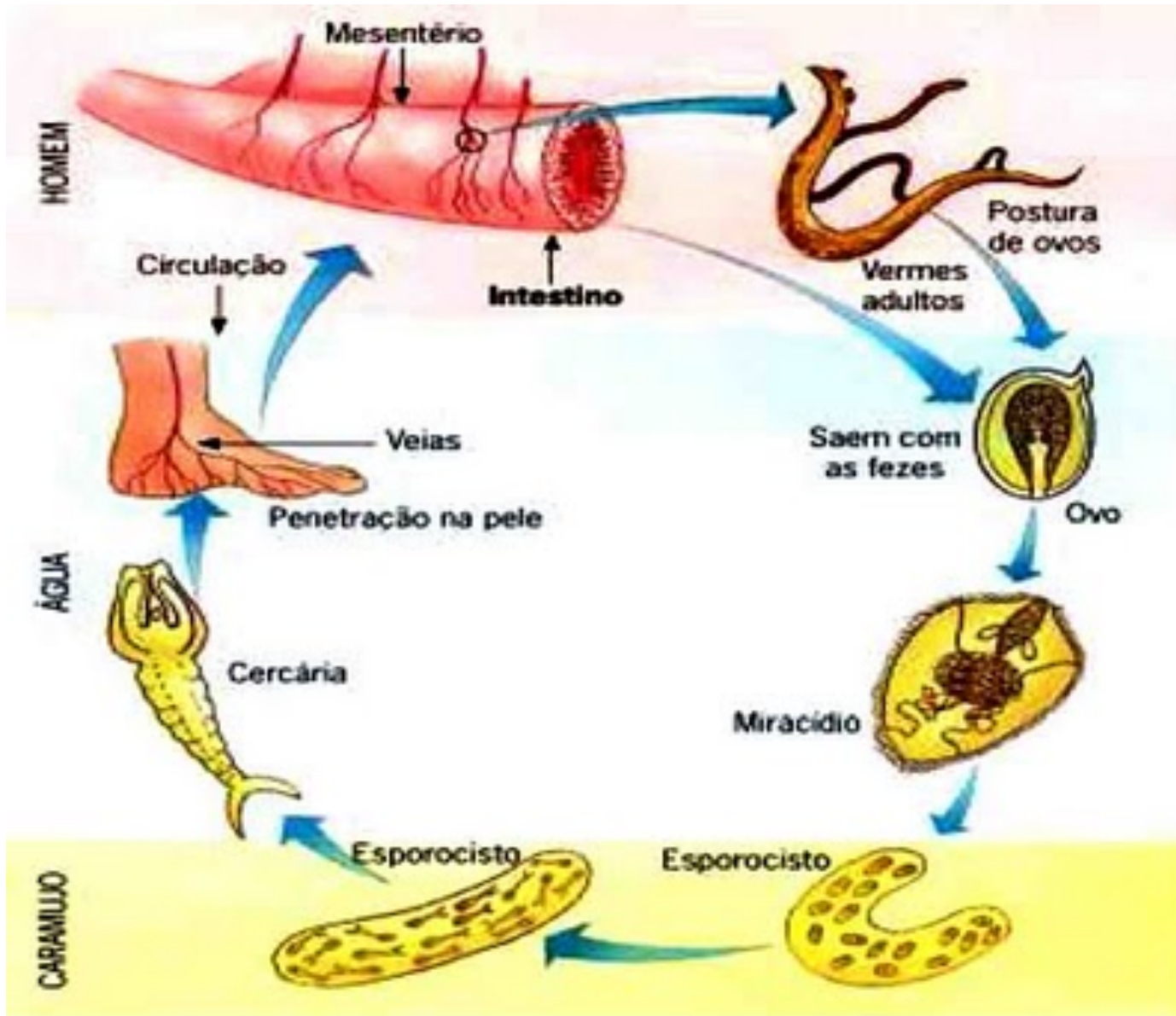


Espécies brasileiras:

- ✓ *Biomphalaria glabrata* - Regiões Nordeste e Sudeste, Goiás e Paraná
- ✓ *Biomphalaria tenagophila* - Região Sul
- ✓ *Biomphalaria straminea* - Região Nordeste



Ciclo de vida



Ovo

Espícula



Miracídio

- ✓ Mede 150 μm x 60 μm
- ✓ Oval
- ✓ Espícula lateral
- ✓ Longevidade do ovo maduro: 3 a 4 semanas (até 5 dias no meio externo)

Opérculo aberto

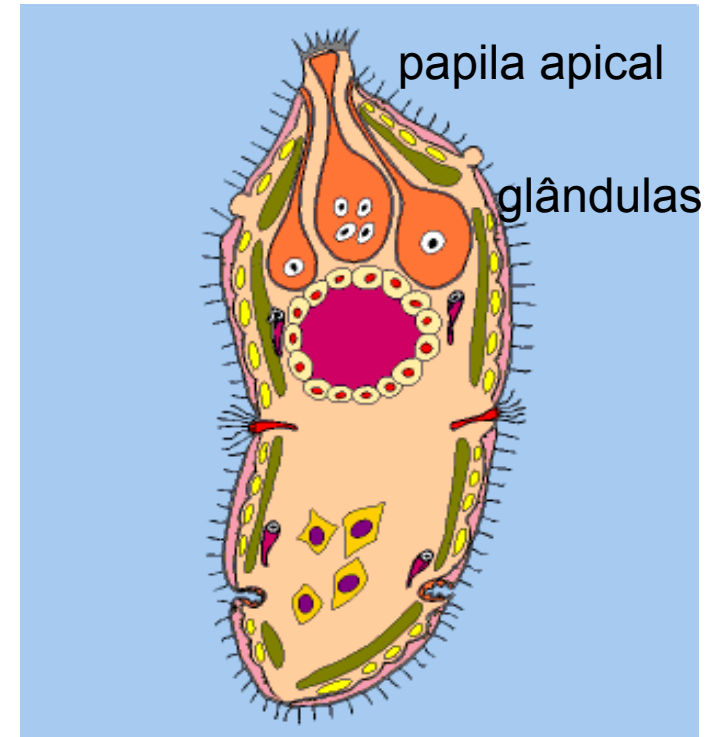
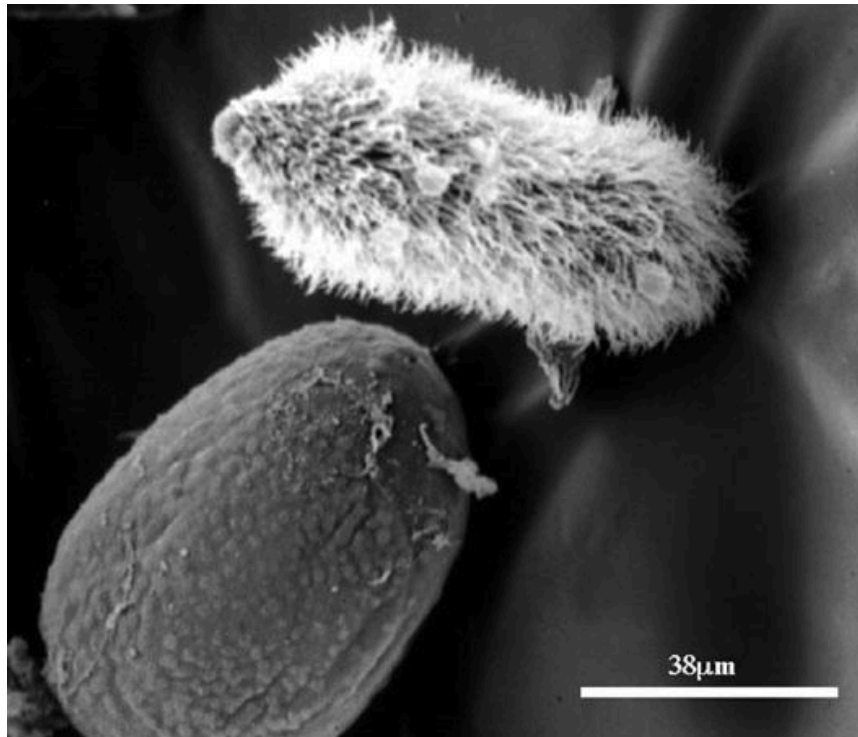
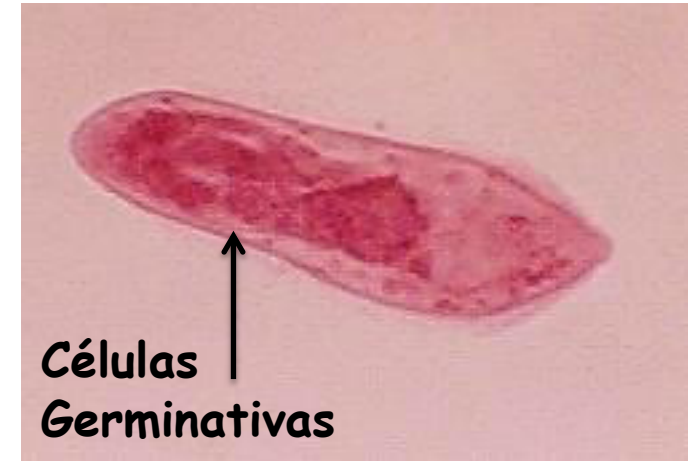


Ovo



Miracídio

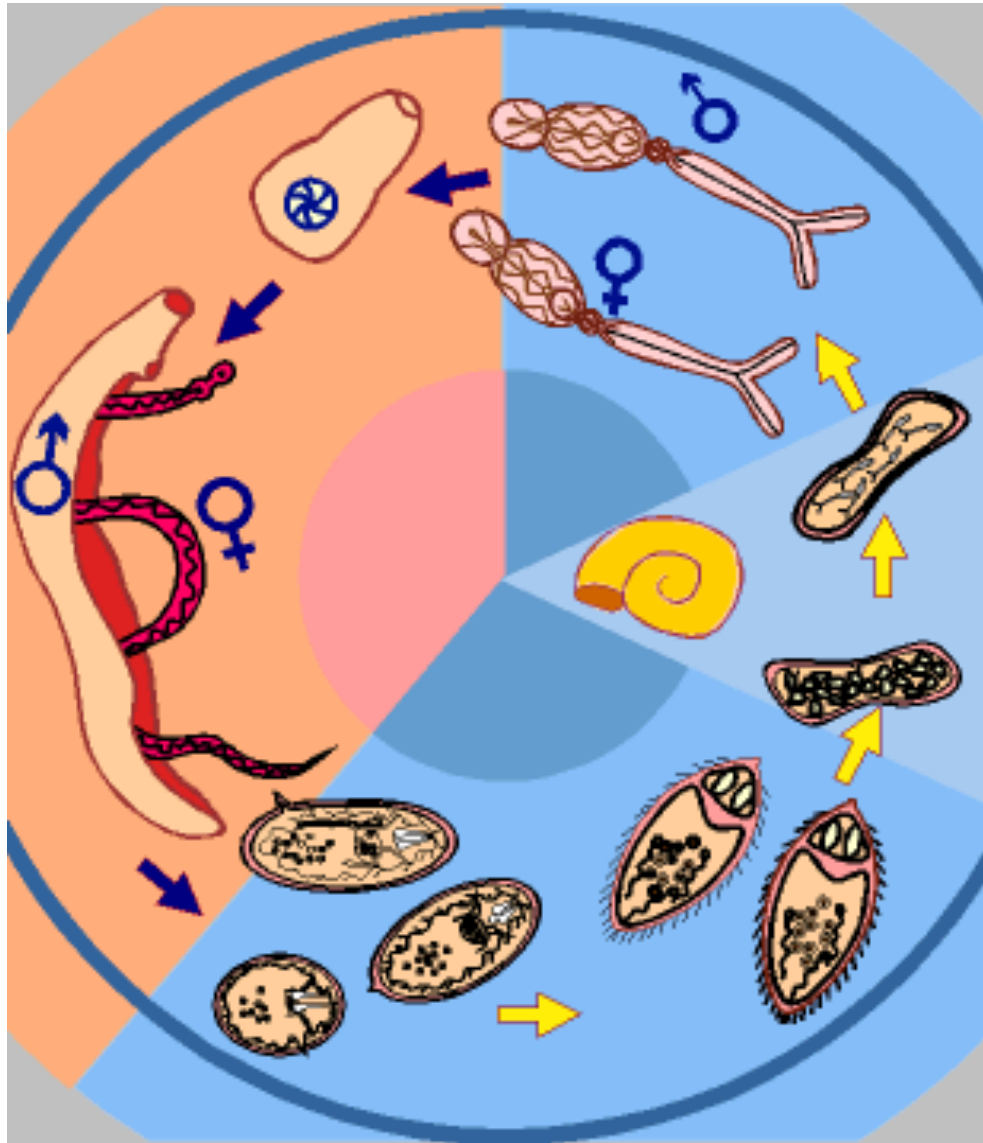
- ✓ Viável por até 12 horas
- ✓ Epitélio ciliado → Deslocamento
- ✓ Fototropismo +, Termotropismo +
- ✓ Quimiotropismo pelo molusco
- ✓ Invasão: 5-10min → Enzimas líticas + movimento giratório
- ✓ Superinfecção mata moluscos



Miracídio



Desenvolvimento no molusco



Cercária

Esporocisto Secundário

(origina 1000-3000 cercárias em
3-4 semanas)

Esporocisto Primário

(origina 20-40 esporocistos secundários)

Miracídio

(origina 1 esporocisto primário)

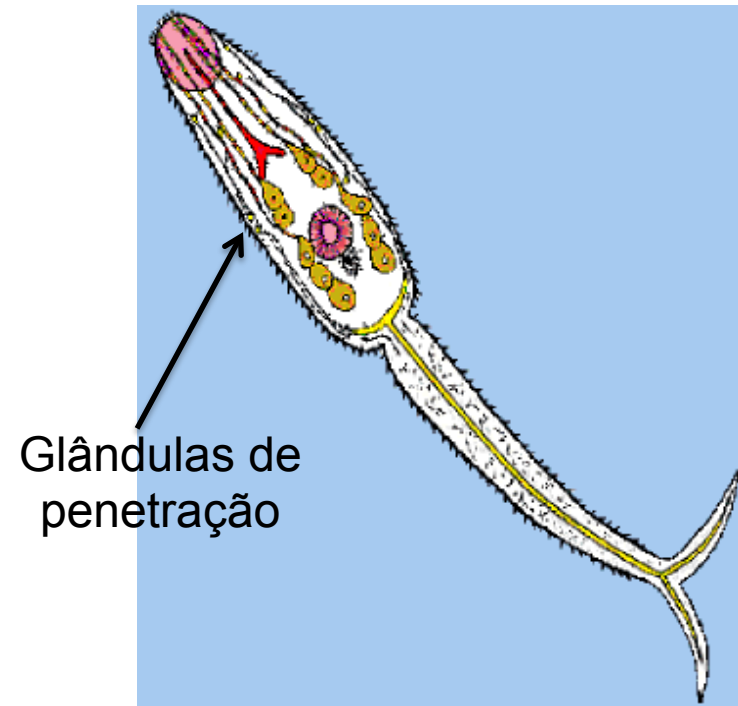
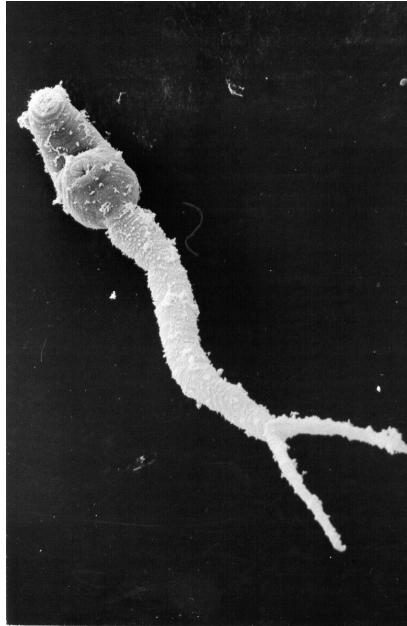
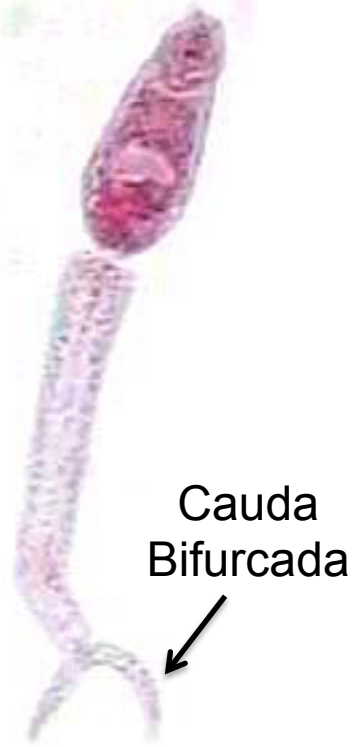




Cercária~0,5mm
Molusco~1,5-2cm

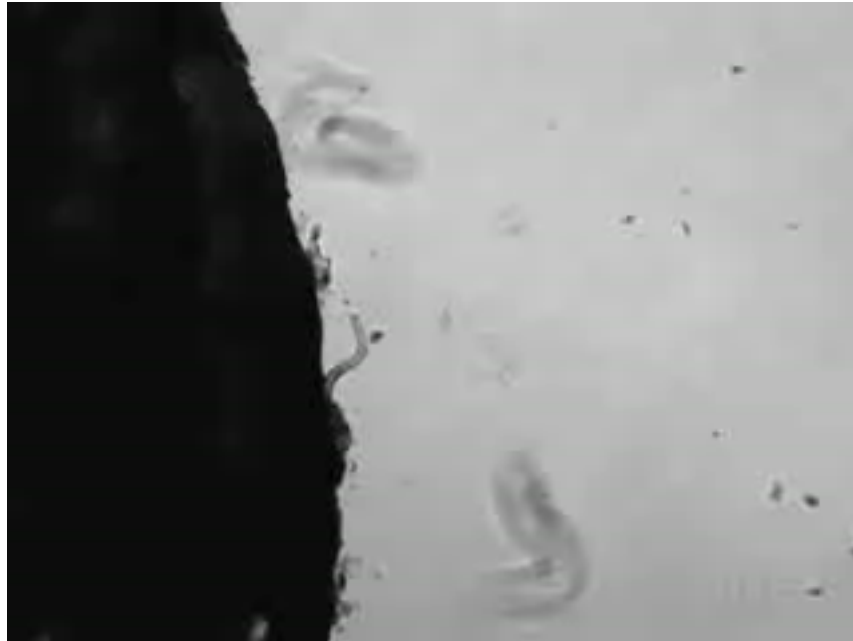
- ✓ Liberação de cercárias por *B. Glabrata*: 3-4 semanas após a infecção
- ✓ 1000-3000 por dia, 100.000 durante a vida do molusco
- ✓ Ritmo circadiano: dia (luz, calor...)

Cercária



- ✓ Tem 8 horas para invadir o hospedeiro definitivo (viável por 24/36 horas)
- ✓ Fatores facilitadores:
 - Movimento da cauda (0,3 mm dos 0,5 mm totais)
 - Glândulas secretoras de proteases, hialuronidases, collagenases
 - Turbulência da água; Sombra do corpo
 - Quimiotropismo por moléculas da pele (Chemical attractants of human skin for swimming *S. mansoni* cercariae; Parasitol Res 2008)

Penetração da cercária na pele



Após a infecção no homem

- ✓ Perda da cauda
- ✓ Mudança no fototropismo
- ✓ Grandes mudanças no tegumento: Esquistossômulo no subcutâneo (3 a 6 horas)
- ✓ São levados para coração e pulmões, além de outros órgãos
- ✓ Somente os que chegam ao sistema porta hepático (3 semanas depois) amadurecem



Esquistossômulo

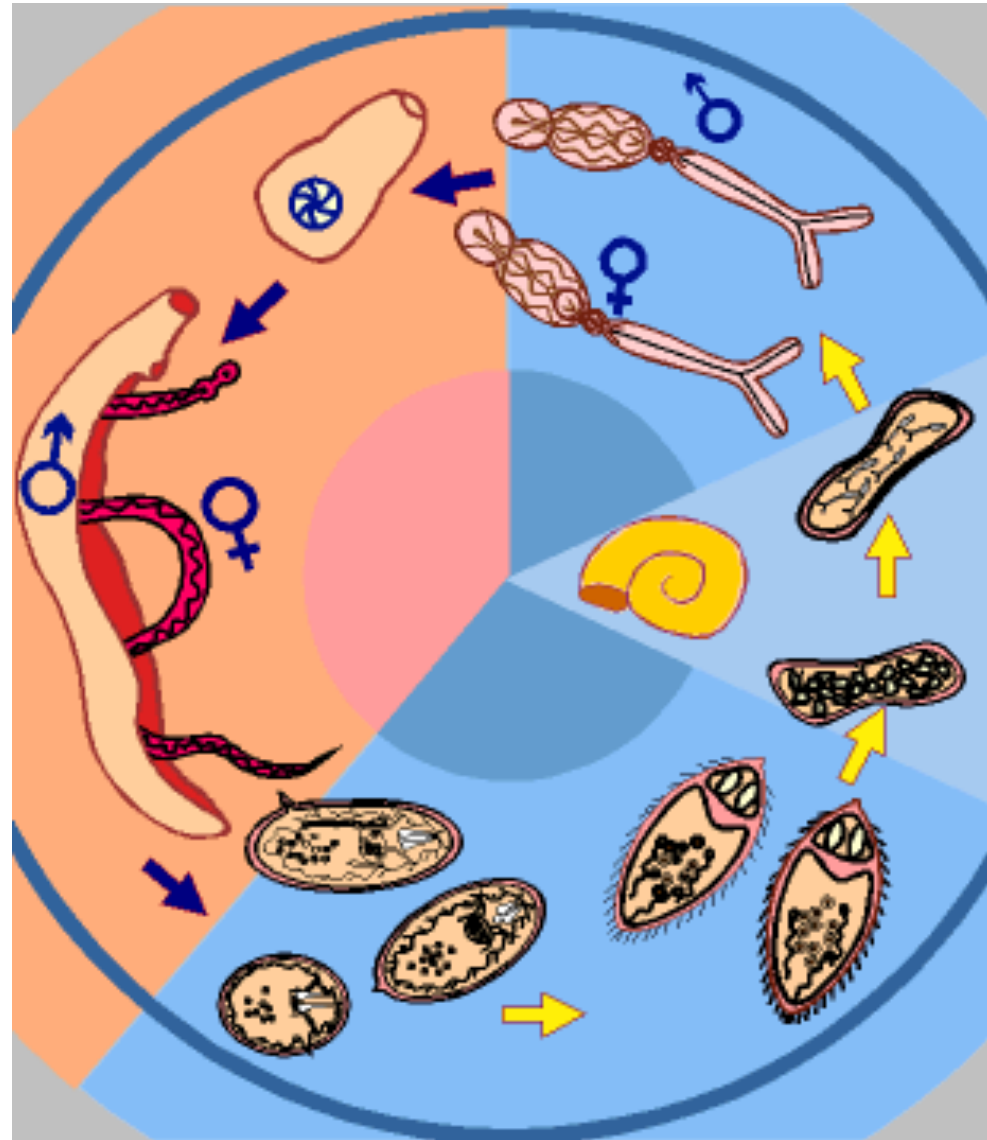
- Navigation within host tissue: Cercarias towards dark after penetration (*Paras Res 2004*)
- Schistosoma responds to chemical gradients (*Int J Parasitol 2004*)

Desenvolvimento no Homem

ESQUISTOSSÔMULO

VERME ADULTO

OVOS





Pele: Esquistossômulo

Pulmão: (capilares finos)
Esquistossômulo
(verme jovem)



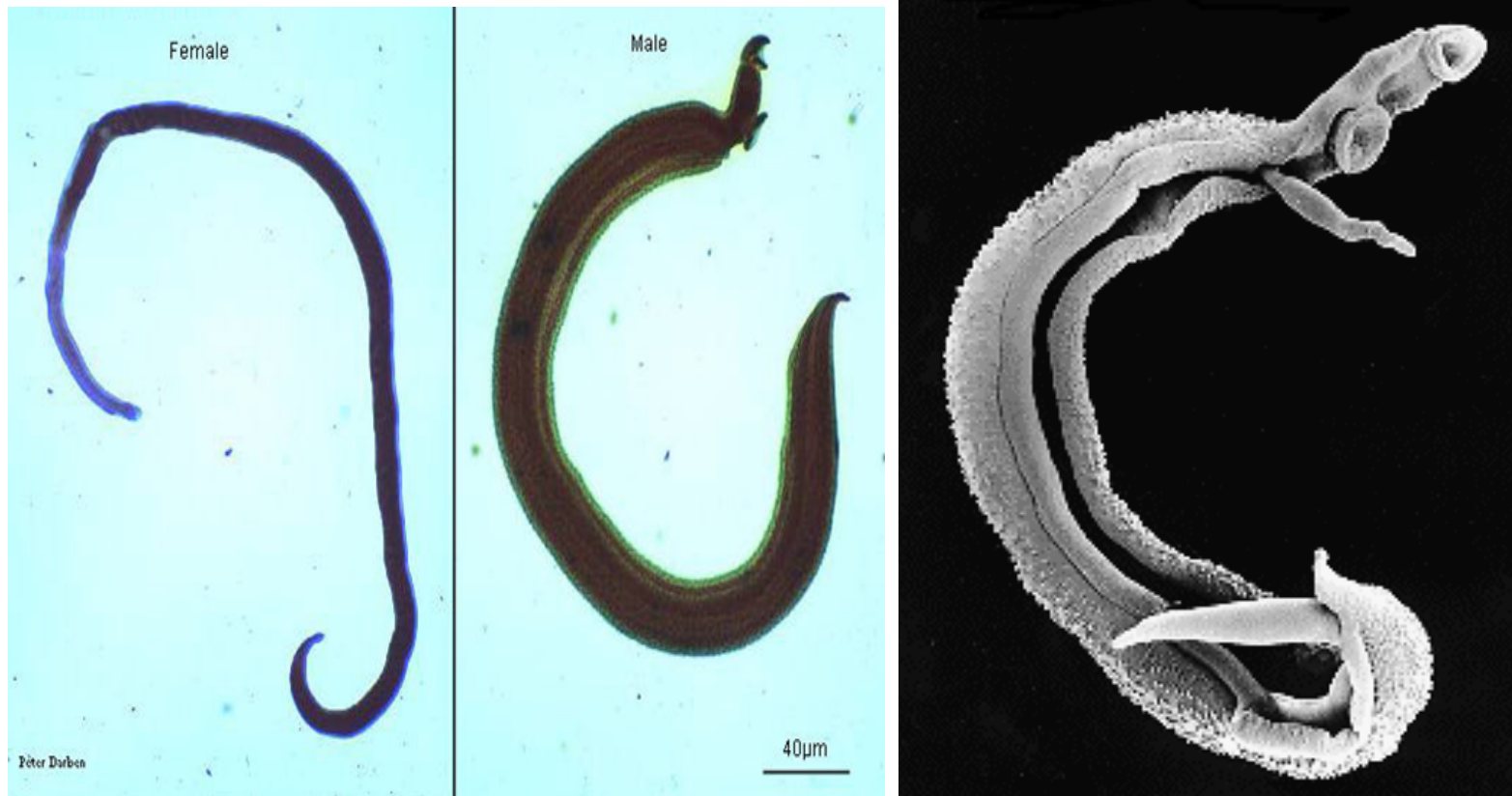
Migração do casal até
vênulas do plexo
mesentérico; oviposição.
Não vulneráveis.

Fígado (Sistema Porta): Vermes adultos
1º. repasto sanguíneo;
acasalamento/
maturação fêmea
Não vulneráveis.



Verme adulto

- ✓ Diferenças entre macho e fêmea
- ✓ Topologia do canal ginecóforo
 - Schisto = fenda + Soma = corpo
 - Schistosoma (corpo em forma de fenda)

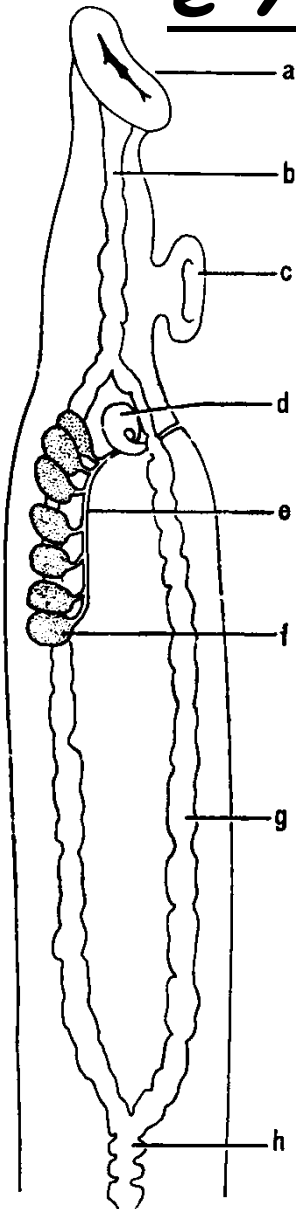




- ✓ Macho ⇨ Mede 1 cm, cor esbranquiçada, corpo dividido em 2 porções:
 - Anterior → ventosa oral e ventral
 - Posterior → canal ginecóforo

- ✓ Fêmea ⇨ Mede 1,5 cm, cor mais escura, corpo dividido em 2 porções:
 - Anterior → ventosa oral e ventral
 - Posterior → glândulas vitelinas e ceco

Esquema Morfológico do Tubo Digestivo e Aparelho Reprodutor dos Machos



Tubo digestivo igual nos dois sexos: boca na ventosa oral (a), tubo curto (b) que se bifurca (g) e torna a unir-se em intestino único (h) que **TERMINA EM FUNDO CEGO**.

Aparelho reprodutor do macho: vesícula seminal (d), testículos (e) que terminam em canal e poro genital (f).

Aparelho reprodutor da fêmea: (**NÃO REPRESENTADO**): Glândulas vitelíneas (ocupam 2/3 do corpo!) e um só ovário.

✓ **Nutrição: hemácias**
Machos: 40.000 hem/dia
Fêmeas: 300.000 hem/dia

✓ **Tegumento: glicose e íons**
✓ **Metabolismo maior do que de células tumorais**
✓ **Troca membrana/24 horas**
✓ **Ovos: 300/dia (1/5min)**

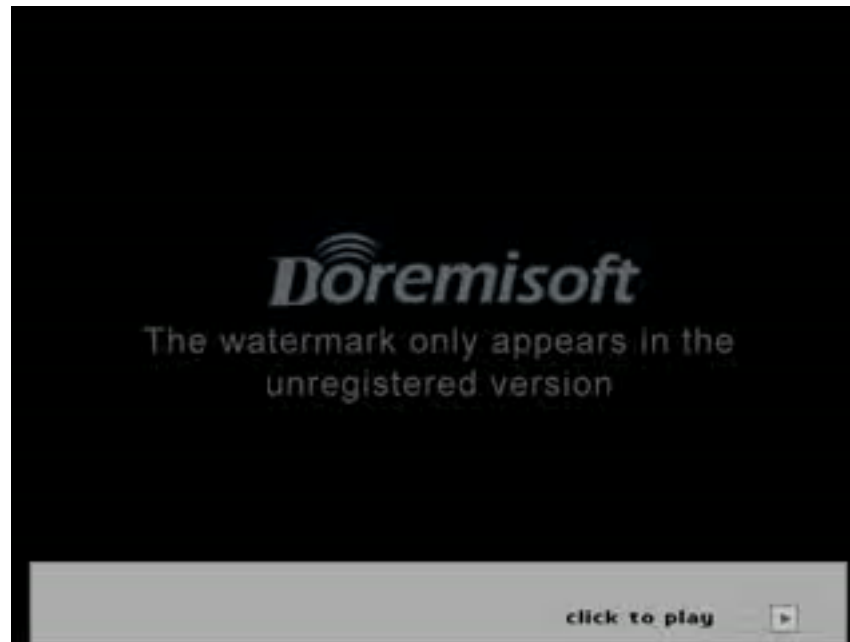
✓ **Vida média: 3-10 anos (mais que 30)**

✓ **Ovos:**
6-8 semanas após infecção
1 semana até sair nas fezes

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



Ciclo de vida



Patogenia

✓ *Esquistossomose aguda*

✓ *Esquistossomose crônica*

Patogenia

Esquistossomose aguda

- CERCÁRIA ⇨ Dermatite cercariana: sensação de comichão, eritema, edema, pequenas pápulas e dor.
- ESQUISTOSSÔMULOS ⇨ 3 dias após são levados aos pulmões e 1 semana depois estão nos vasos do fígado (febre, eosinofilia, linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia e urticária). Forma toxêmica.
- VERMES ⇨ Os mortos causam lesões no fígado
Ação espoliadora → Consomem 2,5 mg de ferro por dia

Patogenia

Dermatite Cercariana



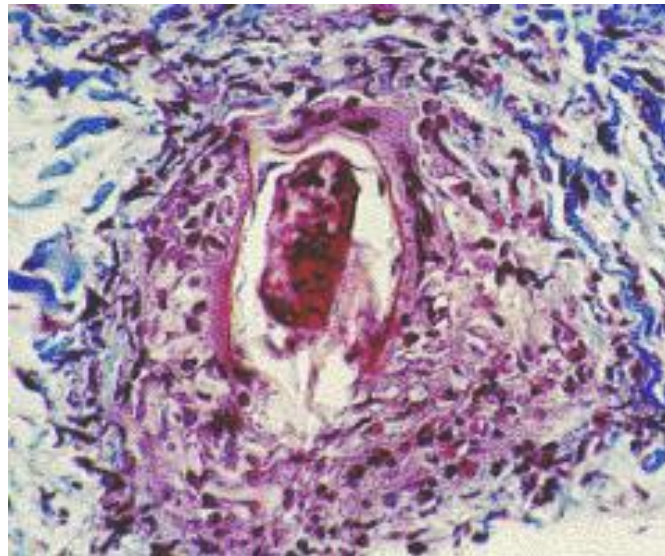
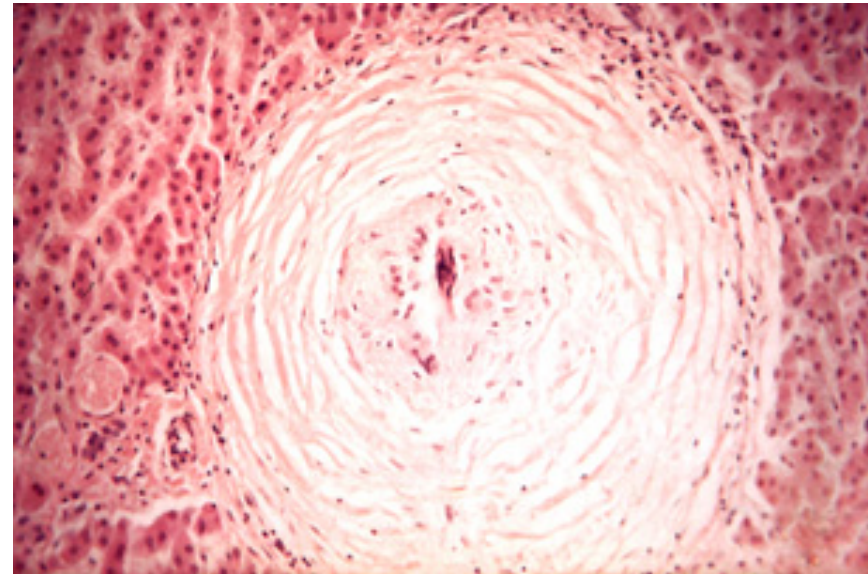
Patogenia

Esquistossomose aguda

➤ OVOS

- Fase pré-postural: 10 a 35 dias após infecção:
 - ⇒ Assintomática ou inaparente
 - ⇒ Mal estar, febre, tosse, hepatite aguda
- Fase aguda: 50 a 120 dias após a infecção:
 - ⇒ Disseminação de ovos, provocando a formação de granulomas, caracterizando a forma toxêmica
- Forma toxêmica ⇒ Sudorese, calafrios, emagrecimento, fenômenos alérgicos, cólicas, hepato-esplenomegalia discreta, alterações das transaminases, etc.

Formação do Granuloma



Patogenia

Esquistossomose Crônica

- Forma intestinal ⇒ A maioria benigna
- Casos crônicos graves ⇒ Fibrose da alça retossigmóide, ↓ do peristaltismo e constipação constante (prisão de ventre).
 - ⇒ Diarreia, dor abdominal, tenesmo, emagrecimento, etc.
 - ⇒ Formação de numerosos granulomas (presença de grande número de ovos num determinado ponto)
- **Forma hepática**
 - ⇒ No início: fígado aumentado e doloroso a palpação. Os ovos prendem-se nos espaços porta, com a formação de numerosos granulomas (fibrose)
 - ⇒ Fibrose com lobulações
 - ⇒ Fibrose periportal → Obstrução dos ramos intrahepáticos da veia porta
 - ⇒ Hipertensão portal

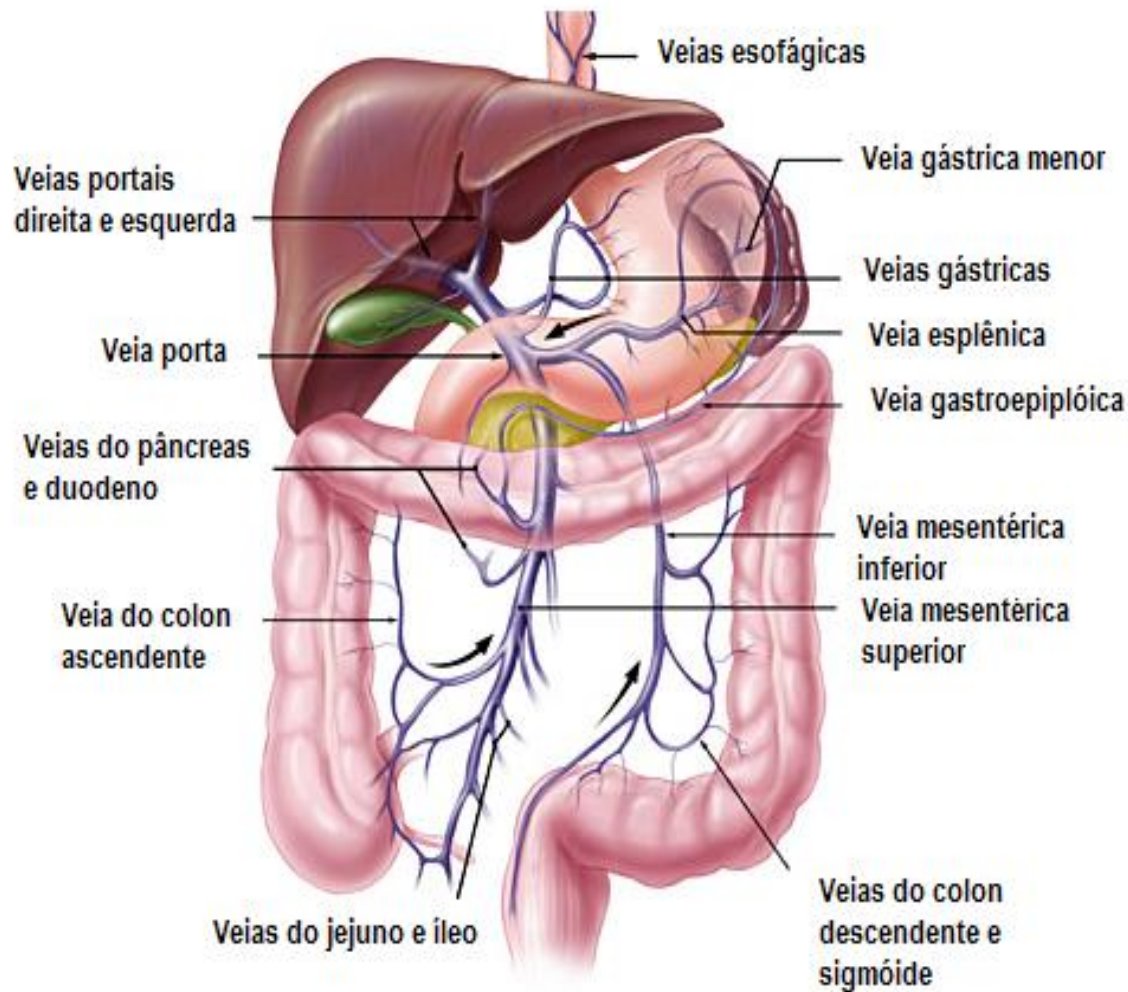
Patogenia

Esquistossomose Crônica



- **Forma esplênica** ➤ Devido a congestão do ramo esplênico → Esplenomegalia
- Consequências
 - ➔ Desenvolvimento da circulação colateral anormal intra-hepática e de anastomoses do plexo hemorroidário, umbigo, esôfago, região inguinal
 - ➔ Formação de varizes esofagianas

Patogenia

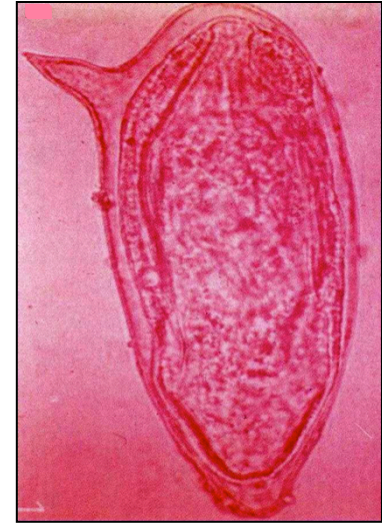


Sistema Porta Hepático

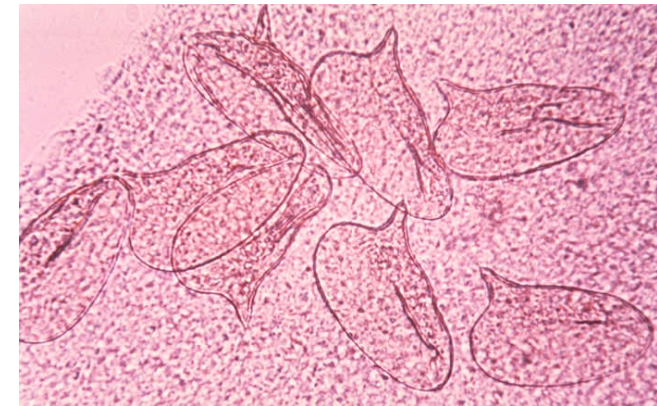
Casal de S. mansoni em veia do plexo mesentérico



Diagnóstico



- ✓ Parasitológico
 - Exame de fezes:
 - Kato-Katz
 - Lutz (sedimentação espontânea)
 - Biópsia retal, biópsia hepática
- ✓ Imunológico
 - Intradermoreação
 - ELISA, hemaglutinação, imunofluorescência



Tratamento

Não cura a doença, evita progressão

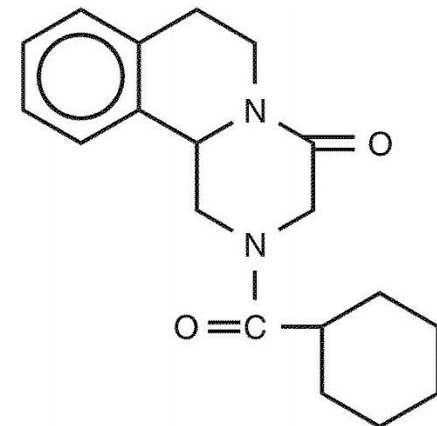
✓ PRAZIQUANTEL:

- Aumenta o influxo de cálcio e afeta a contração muscular (Molec Biochem Paras 2009)
- Liga-se à miosina do parasita (PLoS 2009)

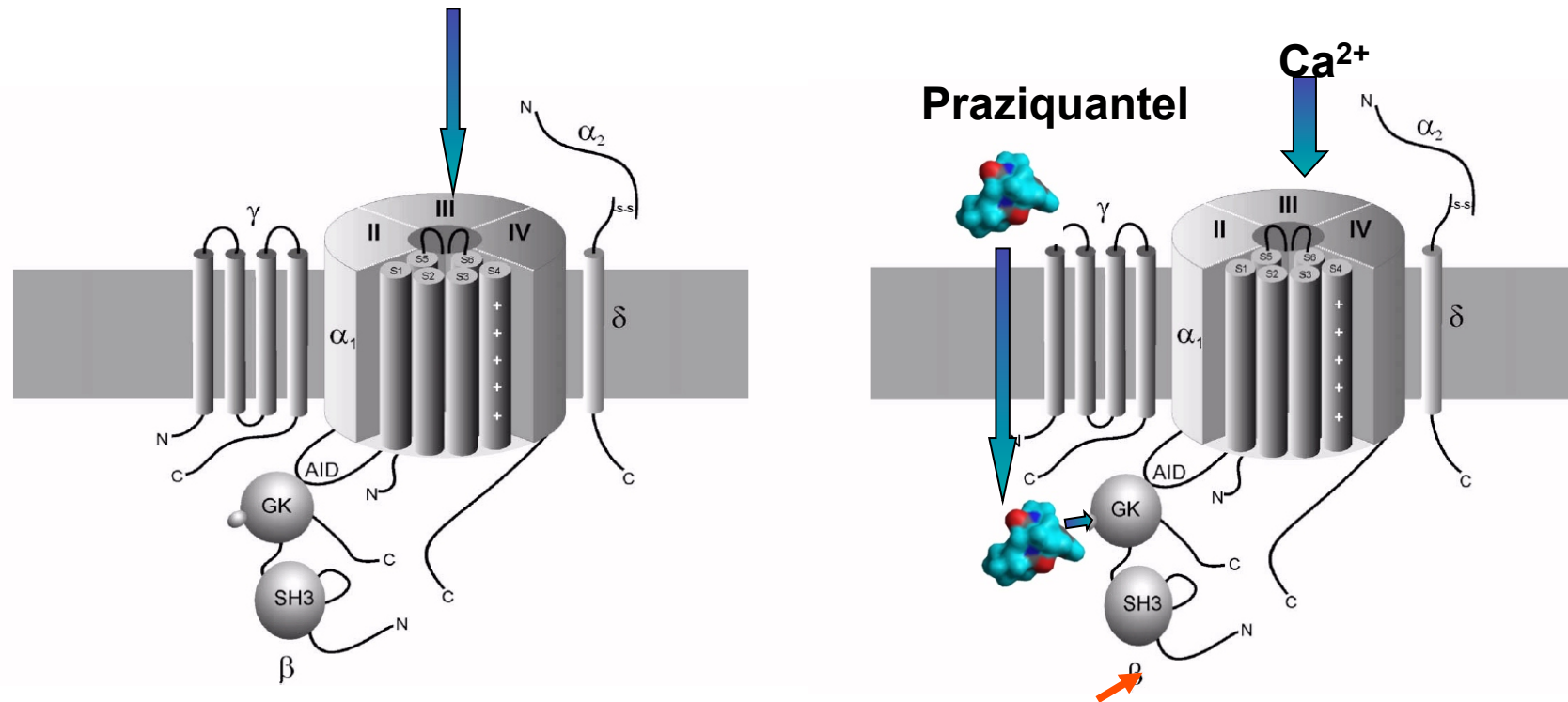


▪ Indicação

- 50 mg/kg de peso do paciente, dose única, por via oral.
- Crianças: 60 mg/kg de peso, dose única, por via oral.



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

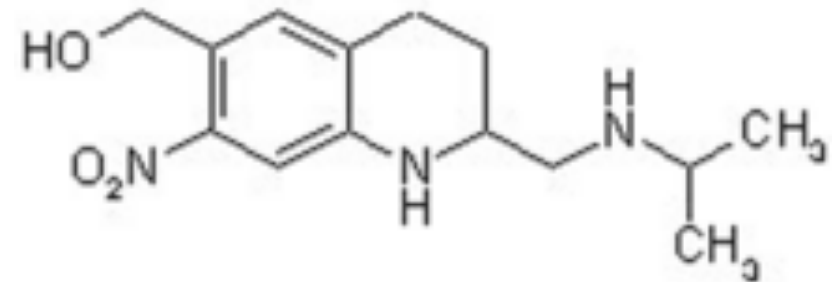


Tratamento

Não cura a doença, evita progressão

✓ OXAMNIQUINE

- Possível paralisia e destacamento do parasito das veias mesentéricas



▪ Indicação

- 20 mg/kg de peso do paciente, dose única, por via oral.
- Crianças com menos de 30 kilos → 20 mg/kg de peso, em duas doses de 10 mg/kg, com intervalo de 4 a 6 horas

CRITÉRIO DE CURA PÓS-TRATAMENTO

Indicador mais utilizado: exame de fezes negativo por mais de 4 meses.

Efeito do Praziquantel sobre o verme





Tratamento

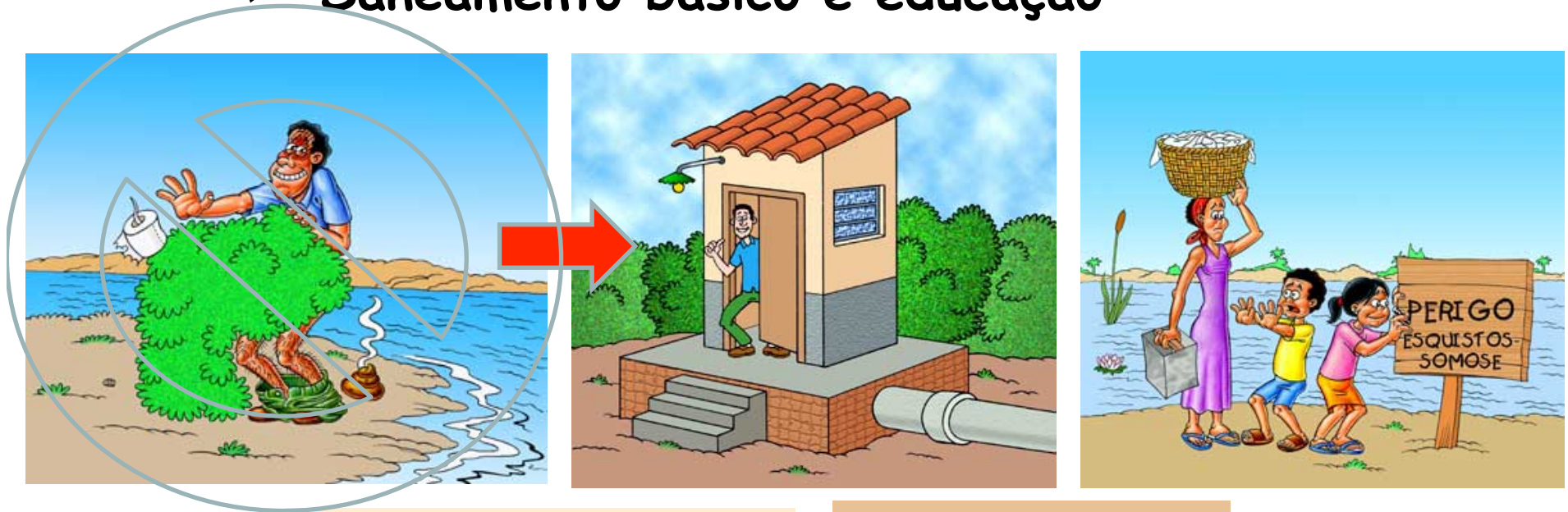
- **Primeiras abordagens:**
 - **Antimoniais:** afetam a fosfofrutoquinase (*Schistosoma*, *Plasmodium*, e *Trypanosoma brucei*) usam via glicolítica para a obtenção de energia

- **Novas abordagens:**
 - **Drogas anti-maláricas** que impedem formação de hemozoína (agregação do heme, que é tóxico) são eficientes na esquistossomose (Curr Opin Infect Dis 2007; Mole Biochem Paras 2008)

- **Há tratamento da doença?**
 - **Somatostatina:** Peptídeo de 14 a.a. secretado pelo SNC, no fígado, inibe produção de colágeno → anti-fibrótico (Trends 2002) , pacientes com alto nível tem menos fibrose (BMC Infect Dis 2005)

Controle

- ✓ Tratamento dos doentes: PROBLEMAS
- ✓ Controle do molusco (drogas ou biológico)
- ✓ Saneamento básico e educação



Controle Locais de transmissão



Desenvolvimento de Vacinas

- **Imunidade concomitante (Rhesus em 1960)**
- ✓ Macacos infectados resistiam a novas infecções por cercárias (controle de reinfecções)
- ✓ Existe resposta imune protetora

Alguns dados sobre resposta imune protetora

- Imunidade contra cercárias e esquistossômulos
- Th1 (IFN γ) eliminação de esquistossômulos em camundongos
- Indivíduos não infectados de regiões endêmicas: Th1- Th2 em fases diferentes da infecção
- Em humanos: anticorpos envolvidos: IgG1, IgG3 e IgE
- Crianças e adolescentes: mais suscetíveis a reinfecções: poucos anticorpos protetores (IgE e IgA)

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

Mecanismos de Escape do Sistema Imune

- Aquisição de moléculas do hospedeiro
- Turnover do tegumento (muda 4%/hora)
- 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.

Alvos de Vacinas

- Proteínas do tegumento
- Proteínas fertilidade fêmea
- Enzimas
- Fase esquistossômulo pulmonar: mais vulnerável

- Transcriptoma- Nature, 2003
- Proteoma tegumento- Proteomics, 2006