

Esquistossomose



Esquistossomose: a doença

Barriga d'água



Período de incubação

Em média, 1 a 2 meses após a penetração das cercárias - instalação dos vermes adultos no intestino e início da oviposição

Esquistossomose



Infecção

Via penetração ativa de cercárias na pele

dermatite cercariana - reação alérgica à penetração das cercárias:
fase de penetração das cercárias - dermatite urticariforme, erupção
papular, edema e prurido





Raro indivíduos vivem áreas endêmicas

S. mansoni

A migração dos esquistossômulos

- Uma vez nos tecidos do hospedeiro definitivo, as cercárias perdem a cauda e se transformam em esquistossômulos
- Os esquistossômulos migram pelo tecido subcutâneo e, ao penetrarem em um vaso, são levado passivamente até o coração direito, pulmões, veias pulmonares, coração esquerdo, sistema porta e veias mesentéricas.
- Este circuito se dá, principalmente, pelo sistema vascular sanguíneo, podendo haver, em menor escala, migração por via linfática.

Esquistossomose: fase inicial

Penetração das cercárias na pele. Nessa fase, podem ocorrer manifestações alérgicas, mais intensas nos indivíduos hipersensíveis e nas reinfecções.

Formas agudas podem ser assintomáticas ou sintomáticas.

- **Assintomática** – em geral, o primeiro contato com os hospedeiros intermediários da esquistossomose ocorre na infância. Na maioria dos portadores a doença é assintomática, passa despercebida e pode ser confundida com outras doenças dessa fase. Geralmente é diagnosticada nas alterações encontradas nos exames laboratoriais (eosinofilia e ovos nas fezes). Eosinofilia elevada é bastante sugestivo quando associado aos dados epidemiológicos.
- **Sintomática** – a dermatite cercariana corresponde à fase de penetração das cercárias através da pele. Caracteriza-se por micropápulas eritematosas e pruriginosas, semelhantes a picadas de inseto e eczema de contato, com duração de até 5 dias após a infecção. Pode ocorrer a febre de Katayama após 3 a 7 semanas de exposição, caracterizada por: linfadenopatia, febre, cefaléia, anorexia, dor abdominal e, com menor frequência, o paciente pode referir diarreia, náuseas, vômitos e tosse seca.

Quais são os sintomas da esquistossomose aguda?

A maioria é assintomática. No entanto, na fase aguda, o paciente infectado por esquistossomose pode apresentar diversos sintomas, como:

febre;
dor de cabeça;
calafrios;
suores;
fraqueza;
falta de apetite;
dor muscular;
tosse;
diarréia.

Os distúrbios da fase aguda apresentam variações individuais de acordo com a quantidade de cercárias infectantes e a resposta do indivíduo

Esquistossomose aguda

- **Os esquistossômulos**, na passagem pelos pulmões, podem causar focos de arteriolite, arterite e necrose.
- Hepatite com infiltração de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos.

A transformação dos esquistossômulos em vermes adultos ocorre entre 30 e 60 dias após infecção, coincidindo com o início das manifestações clínicas da esquistossomose aguda

Como a doença evolui para
forma crônica grave ?

Relação parasita-hospedeiro

fatores importante na evolução das formas clínicas

- Em relação ao *S. mansoni* são importantes a cepa, a carga parasitária e o número de infecções.
- Do lado do hospedeiro, órgão (s) mais lesados, reativação da doença, tratamento específico, infecções associadas e, sobretudo, resposta imune contra o verme.
- Em seu ciclo de vida, *S. mansoni* sofre alterações morfológicas e bioquímicas. Cada etapa desse processo ativa complexos mecanismos imunológicos e patogênicos.

Evolução lenta

S. mansoni: adultos

oviposição diária

início 40-60 dias
após infecção

Podem viver + 20 anos
vida média ~5 anos

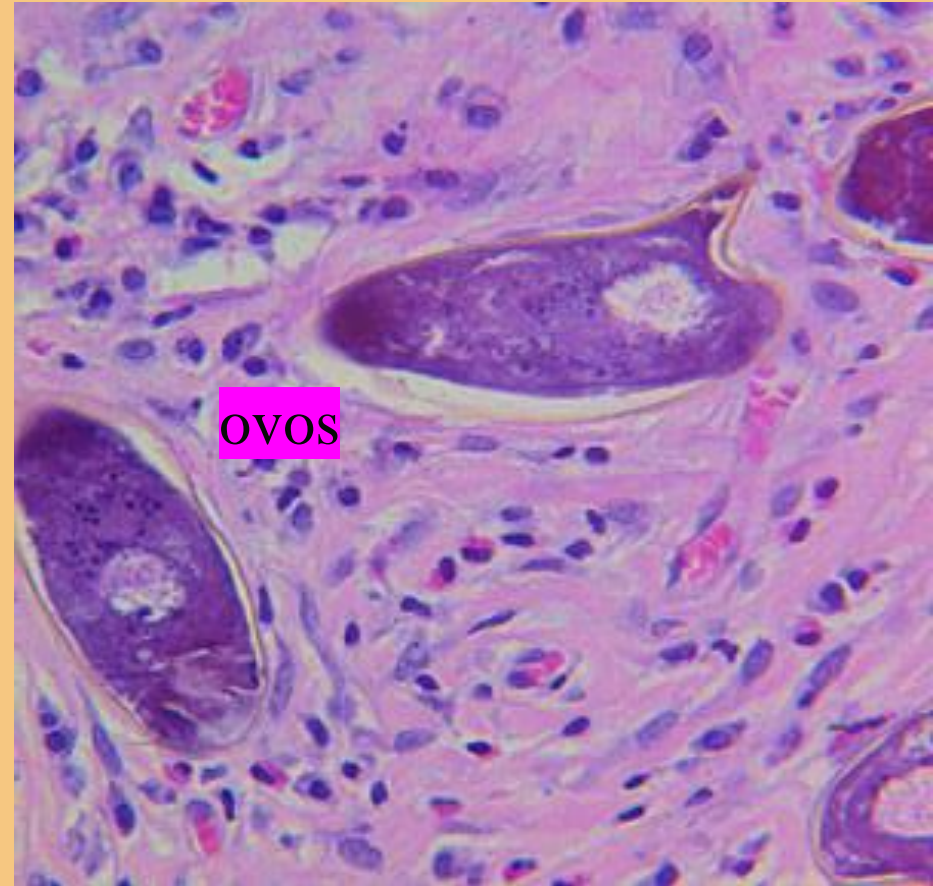
1 fêmea
~ 300 ovos/dia

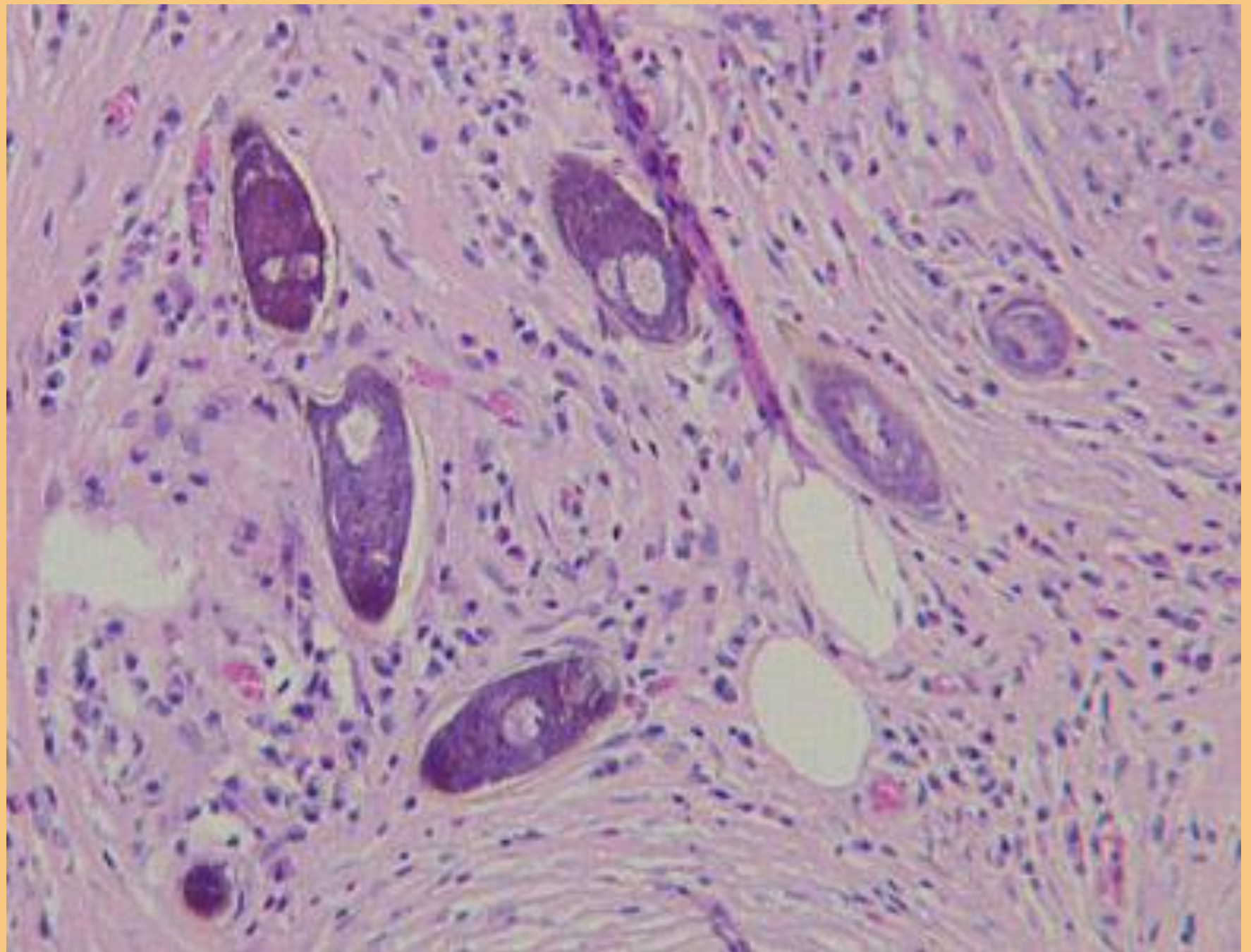


Esquistossomose

Patologia

- ~ 50% dos ovos não são excretados com a fezes
- são carregados via circulação sanguínea e muitos acabam retidos no fígado
- morte miracídio (20 dias) dentro do ovo - estímulo sistema imune





A culpa é
toda dos
ovos!!!



Esquistossomose

- Oviposição: cerca de 60% dos ovos alcançam a luz intestinal. O restante mantém-se “preso” nos capilares da mucosa do intestino, sobrevivendo a morte do miracídio. Alguns ovos aí permanecem, ao passo que outros vão sendo carregados pela circulação mesentérica até o fígado, onde “encalham” nos sinusites hepáticos.
- A liberação de antígenos solúveis a partir dos ovos induz a mobilização de macrófagos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos, havendo neste processo a mediação por TNF, células CD4+Th1 e Th2 e linfócitos T CD8+.
- O evento patogênico mais importante na esquistossomose é a formação do granuloma hepático formado por várias subpopulações linfocitárias, induzindo resposta inflamatória e fibrótica em torno dos ovos alojados nos diferentes tecidos.

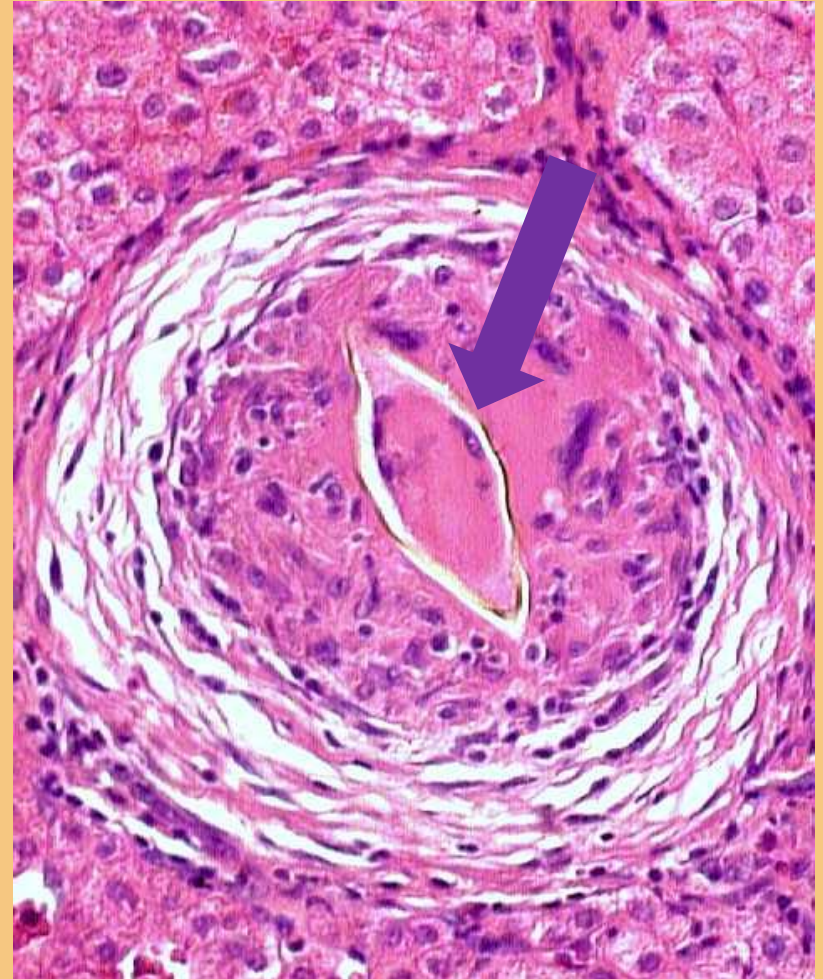


**mecanismo de patogenicidade:
reação imunológica antígenos secretados pelos ovos**

Esquistossomose: Patologia

Granuloma

O processo de formação dos granulomas hepáticos se inicia quando o ovo é aprisionado em uma veia com calibre de mesmo tamanho do ovo. Então, a larva dentro do ovo retido começa a degenerar, e antígenos originados dos ovos estimulam resposta inflamatória: monócitos e eosinófilos, poucos linfócitos, dão início a um processo de encapsulação ao redor do ovo.



Esquistossomose: Patologia

Granuloma

Cerca de 40 dias após a infecção, surgem os primeiros granulomas exsudativos que, além de macrófagos e eosinófilos, apresentam fibroblastos, linfócitos, neutrófilos e mastócitos.

Este estágio promove lesão focal das paredes vasculares envolvidas e do parênquima adjacente, com ocorrência de histólise e microtrombose, principalmente no fígado

“capacidade metastática” dos ovos de *S. mansoni* em penetrar os vasos sanguíneos permite que eles se depositem nos tecidos perivasculares

Os macrófagos em contato com o ovo formam massas sinciciais multinucleadas; algumas destas células transformam-se em fibroblastos, orientando a organização de camadas concêntricas, com ampla produção de colágeno.



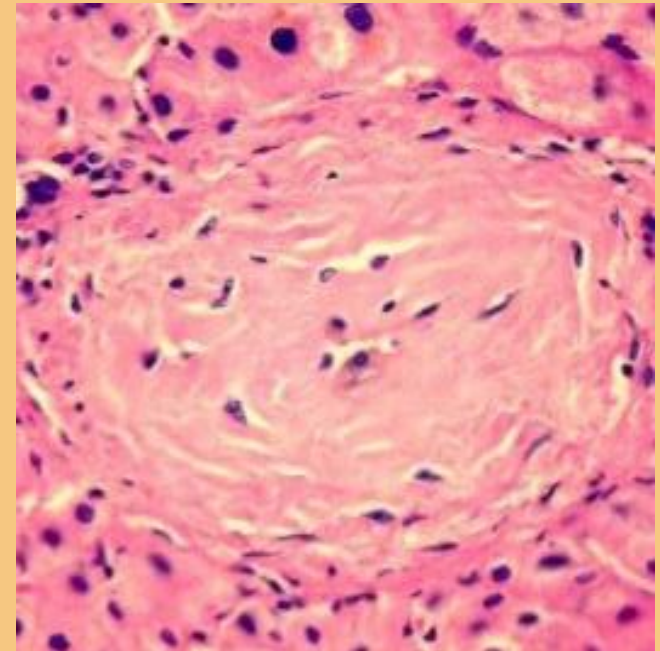
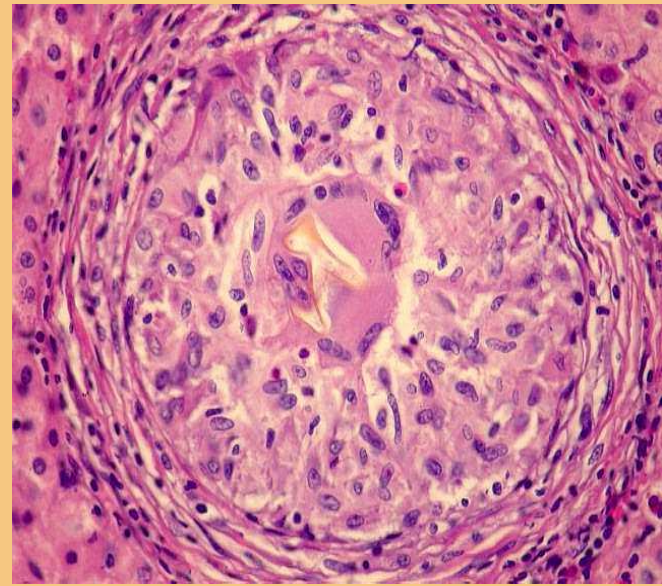
Esquistossomose: Patologia

Granuloma

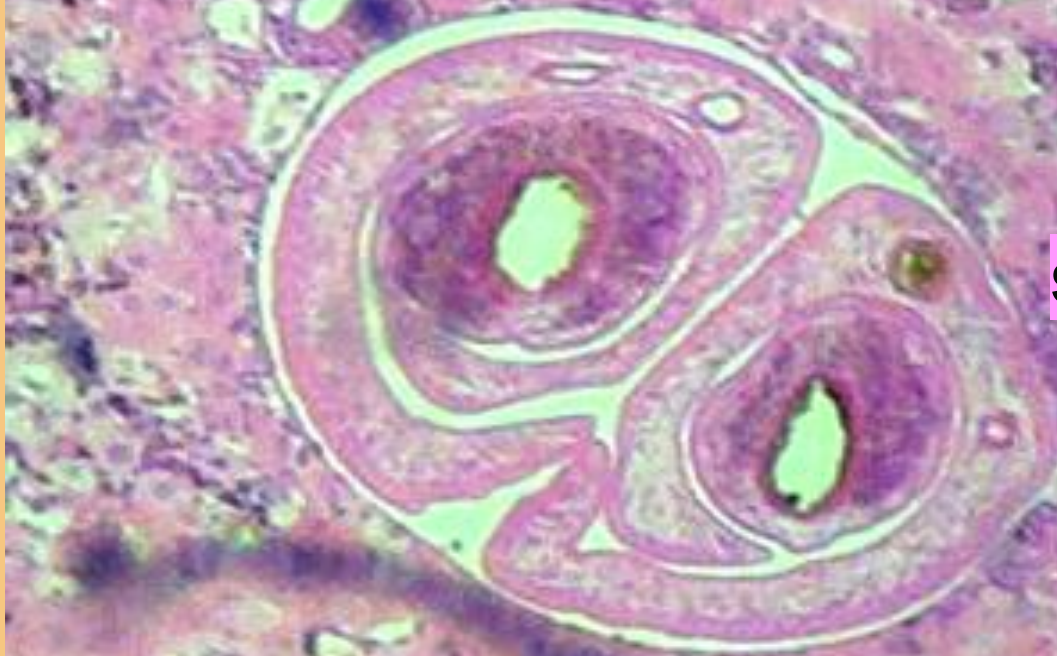
Durante o estágio produtivo dos granulomas os ovos degeneram e se desintegram, fibrócitos e fibras de colágeno se tornam mais proeminentes e os outros tipos celulares reduzem em número.

Os granulomas no estágio involutivo são marcadamente reduzidos no tamanho e o ovo está desintegrado, podendo se tornar calcificado. Após esse estágio, o granuloma é substituído por placas fibróticas

Lesão + cicatrização = irreversível



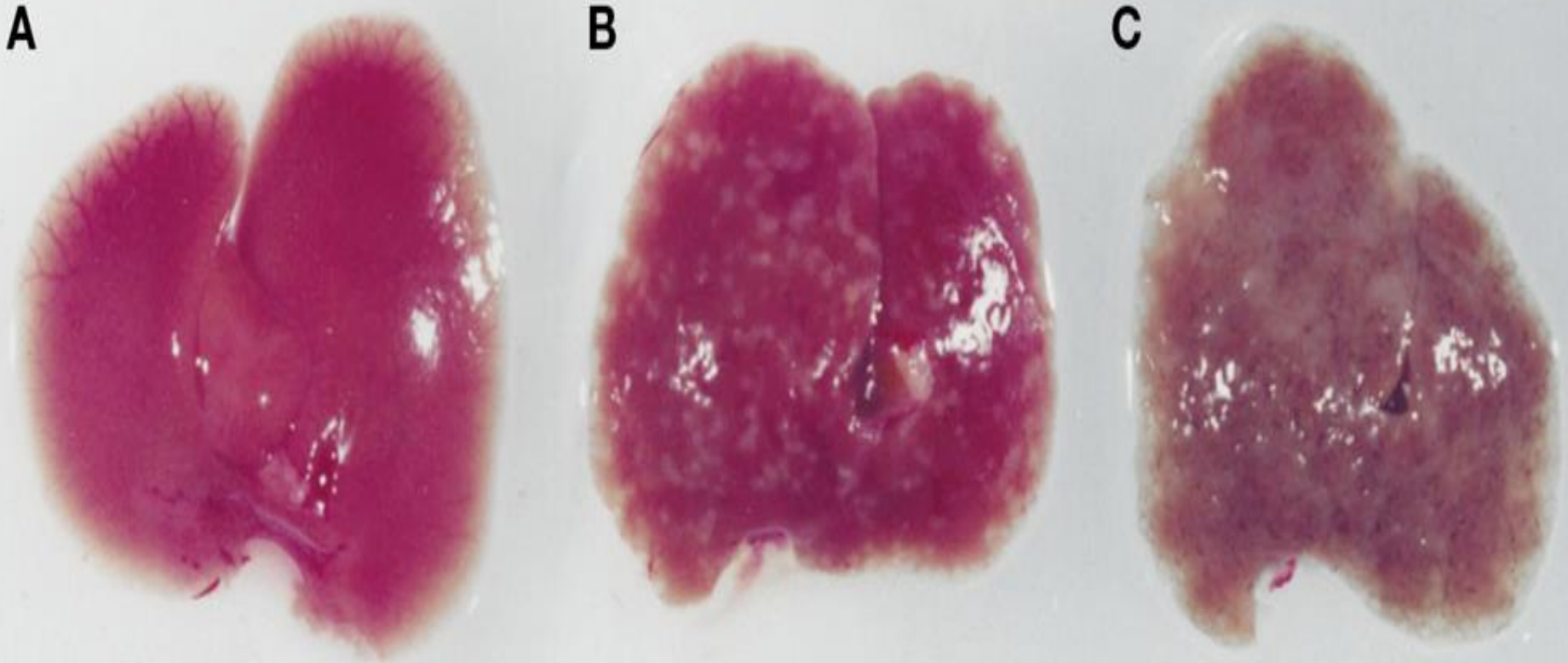
Vermes adultos - fígado



sem granuloma

peessoas infectadas com poucos vermes, ou com vermes de um só sexo – geralmente assintomáticas

Esquistossomose: Evolução fígado



Esquistossomose

fígado



Origem

Estímulo

Resposta

Patologia



Vermes adultos nos vasos sanguíneos do intestino delgado

Ovos postos pela fêmea são carregados pelo sangue e ficam retidos no fígado

Hipersensibilidade aos antígenos da larva dentro do ovo causa formação do granuloma. Os sinusóides hepáticos são bloqueados, impedindo o fluxo sanguíneo (ate 100x o volume do ovo)

- Fibrose do Fígado**
- Aumento da pressão portal
 - Alteração do fluxo sanguíneo para áreas periféricas do fígado
 - Hepatomegalia
 - Esplenomegalia
 - Formação de varizes

Esquistossomose: Doença crônica

A redução da morbimortalidade da esquistossomose requer a detecção precoce e pronto tratamento para evitar que a ação patogênica acumulativa dos ovos do *S. mansoni* provoque alterações irreversíveis nos órgãos afetados, especialmente fígado

Quais são os sintomas da esquistossomose crônica?

- a diarreia se torna mais constante, alternando-se com prisão de ventre, e pode aparecer sangue nas fezes - anemia
- tonturas;
- sensação de plenitude gástrica;
- prurido (coceira) anal;
- palpitações;
- Emagrecimento.

Uma das dificuldades para detecção precoce dos portadores do *S. mansoni* é que a infecção pode evoluir de maneira silenciosa até a instalação das formas graves da doença

Evolução

Esquistossomose crônica

Formas clínicas da doença crônica – iniciam-se a partir de ~ 6 meses, pode durar vários anos sem sintomas...

Hepatointestinal – A sintomatologia é variável e inespecífica: desânimo, indisposição para o trabalho, tonturas e cefaleia. Os sintomas digestivos predominantes são sensação de plenitude, flatulência e dor epigástrica. Observam-se surtos diarréicos intercalados com constipação intestinal crônica. Esse quadro clínico, exceto pela presença de sangue nas fezes, não difere do encontrado em pessoas com outras parasitoses intestinais.

Evolução lenta que pode atingir graus extremos de severidade



Esquistossomose crônica

Granuloma-fibrose-bloqueio veia porta-aumento da pressão

Hepatointestinal

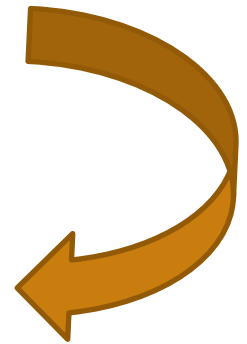
Compensada: hepatoesplenomegalia, lesões intra-hepáticas - transtornos na circulação porta - hipertensão fígado - congestão passiva do baço - circulação colateral e varizes do esôfago

Descompensada – hipertensão porta, fígado volumoso ou contraído pela fibrose, esplenomegalia, circulação colateral, varizes no esôfago, hemorragias, anemia acentuada, ascite, ruptura de varizes do esôfago.



Esquistossomose: Doença crônica

- A hipertensão porta instala-se lentamente, ficando grave ~ 5 a 15 anos após o início da infecção
- hemorragias digestivas (podem causar morte), hipertensão pulmonar, cianose, glomerulonefrite, cirrose, ascite
 - estado terminal da doença



mecanismo fisiopatogênico importante: formação de imunocomplexos circulantes - deposição nos vasos renais - nefropatia

Formas clínicas da esquistosomose crônica grave

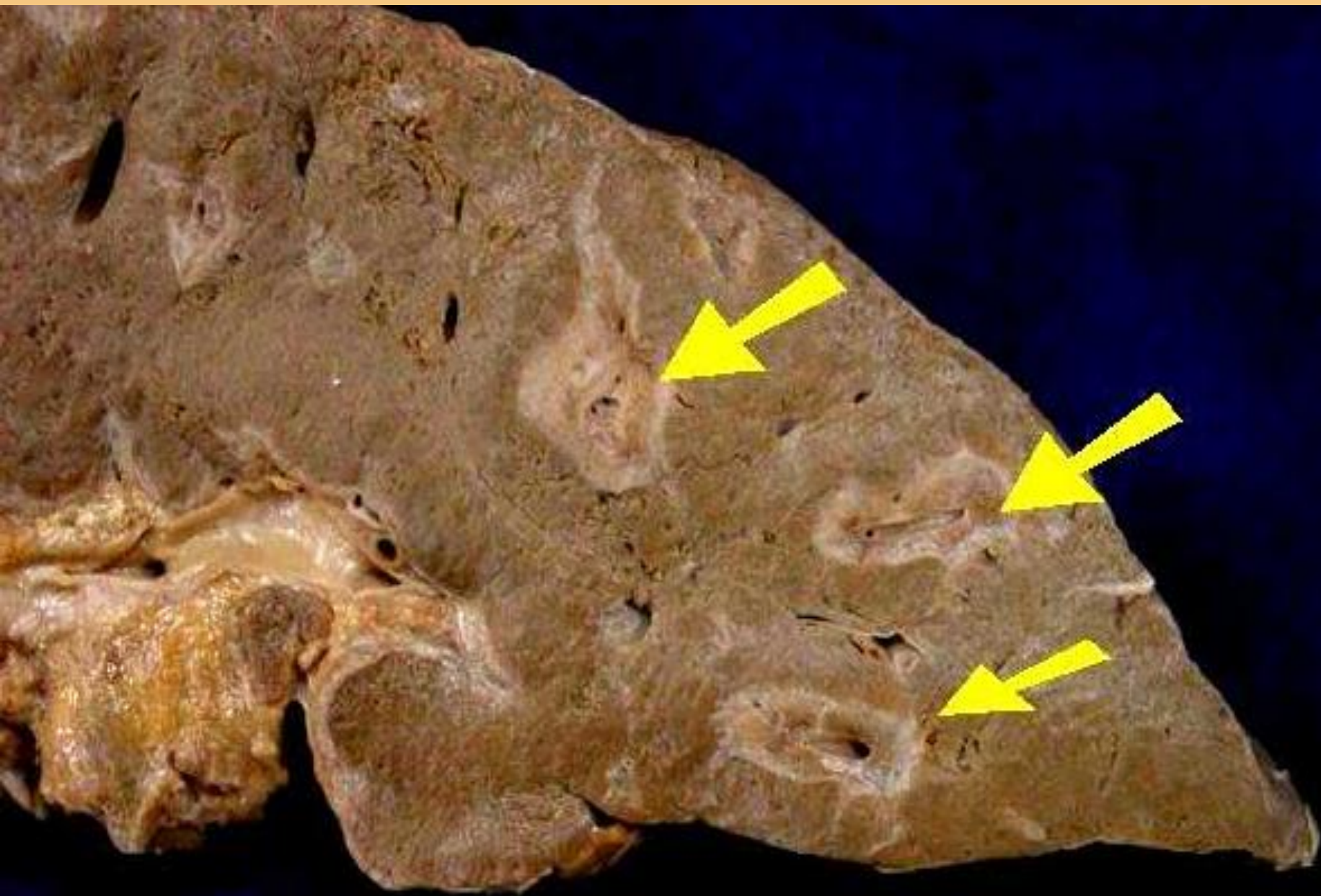
Hepatoesplênica compensada – hipertensão portal levando à esplenomegalia e ao aparecimento de varizes no esôfago. sintomas gerais inespecíficos, como dores abdominais atípicas e alterações das funções intestinais. Fígado aumentado, baço aumentado, endurecido e indolor à palpação. Esta forma predomina nos adolescentes e adultos jovens.

Hepatoesplênica descompensada – O primeiro sinal de descompensação da doença é hemorragia digestiva. Caracteriza-se por diminuição acentuada do estado funcional do fígado. Essa descompensação relaciona-se à ação de vários fatores, tais como os surtos de hemorragia digestiva, responsável pela maioria dos óbitos, e isquemia hepática.

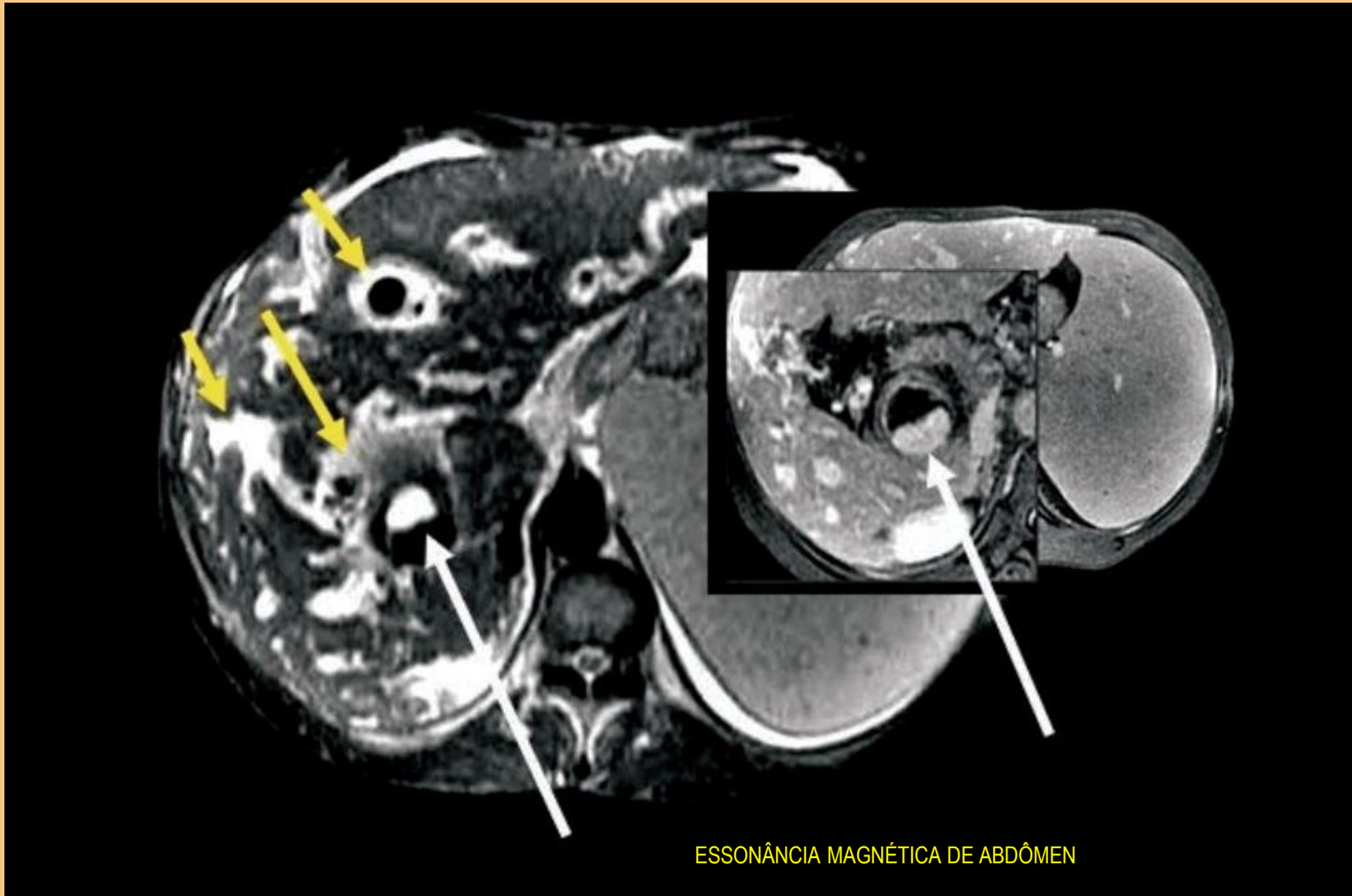
outras formas clínicas: hipertensão pulmonar em estágios avançados da doença, glomerulopatia.

Formas ectópicas: a mais grave é a neuroesquistossomose (mielorradiculopatia esquistossomótica), caracterizada pela presença de ovos e de granulomas esquistossomóticos no sistema nervoso central.

Pode atingir órgãos genitais femininos, testículos, pele, retina, tireóide e coração



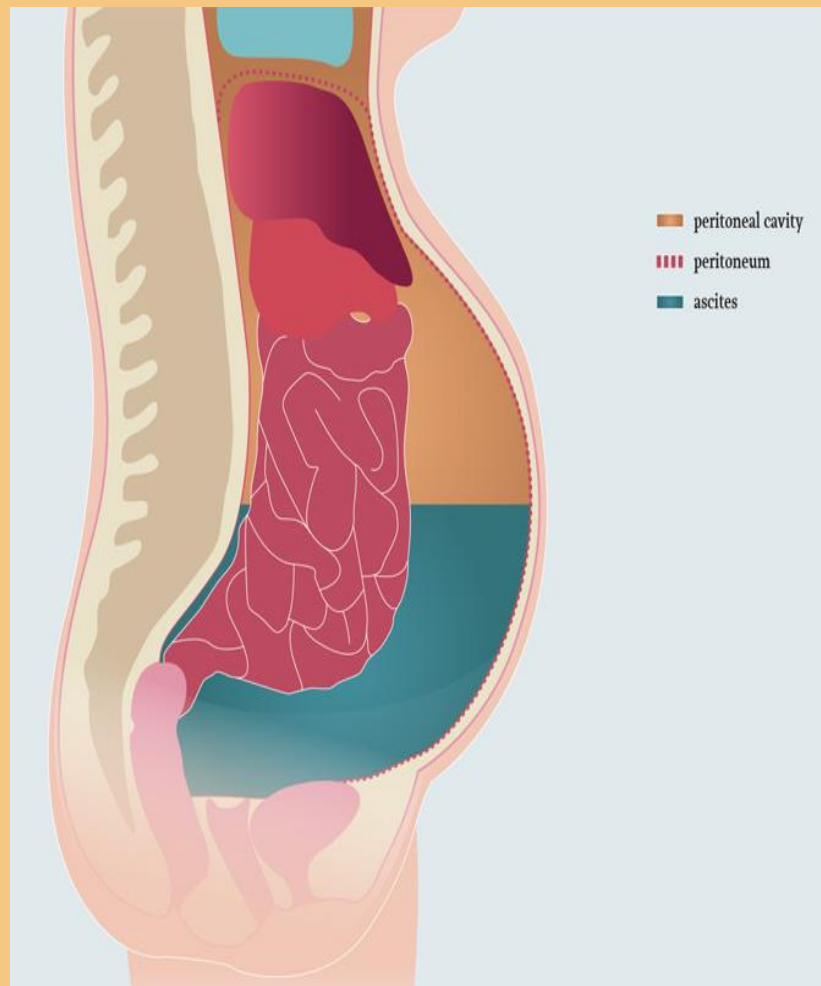
Trombose da veia porta



Esquistossomose

Ascite desencadeada por:

- cirrose: leva à redução da produção de albumina, proteína que ajuda a conter a água no interior dos vasos sanguíneos
- aumento da pressão hidrostática - distensão vasos que irrigam o peritônio e aumento da permeabilidade vascular
- extravasamento de líquidos para a cavidade abdominal



Esquistossomose: Doença crônica



Hepatosplenomegalia
ascite

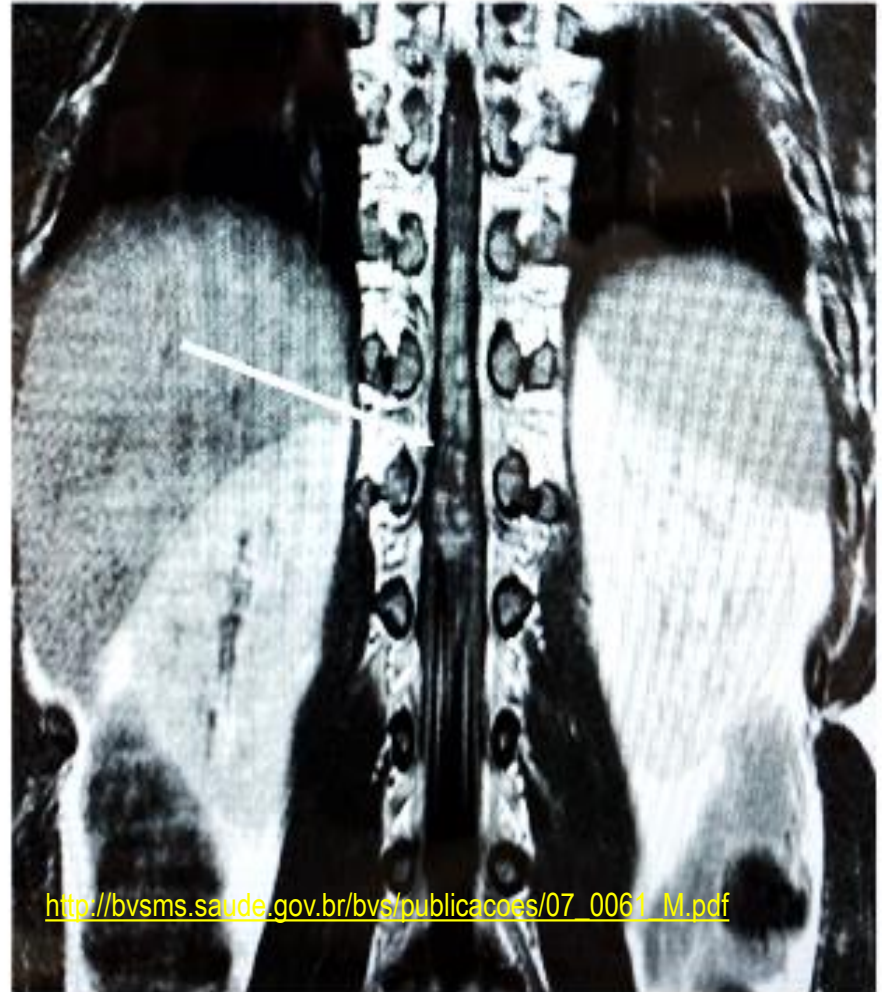
Esquistossomose: Doença crônica



Varizes externas (e internas)

Neuroesquistossomose: cérebro e medula espinhal

formas ectópicas mais graves e incapacitante da infecção pelo *Schistosoma mansoni*



http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0061_M.pdf

Ressonância magnética da medula espinhal. A seta branca indica a região da medula que se mostra alargada pelo processo inflamatório em torno de ovos de *Schistosoma mansoni*.

**Como os verme adultos vivem
durante anos,
“nadando no sangue”, e não são
destruídos pelo sistema
imunológico?**

S. mansoni: mecanismos de escape

Tegumento

- Aquisição de moléculas do hospedeiro: impede reconhecimento pelo sistema imune = mimetismo
- imuno-evasão: tegumento renovado constantemente (4%/h)



***S. mansoni*: mecanismos de escape**

Mecanismos de “escape”

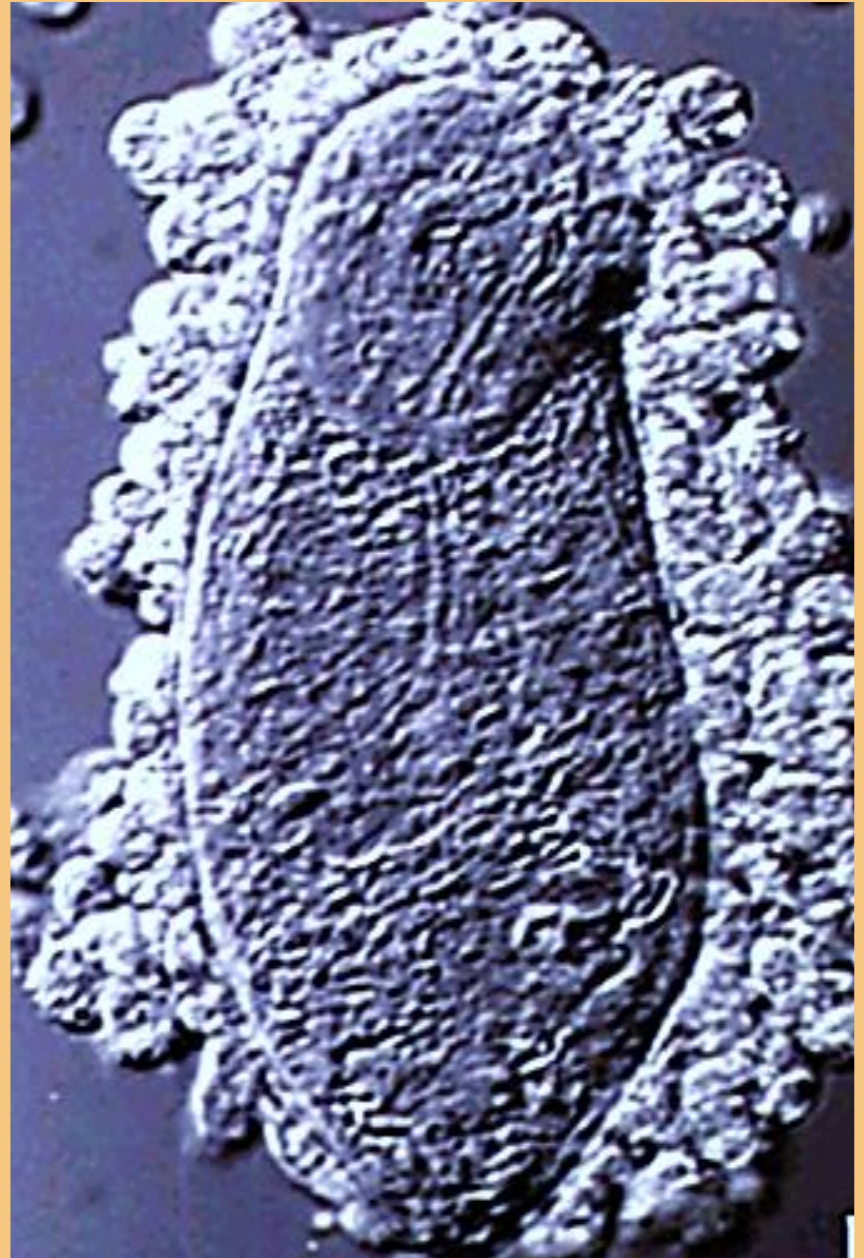
- Anexação de antígenos do hospedeiro à própria membrana plasmática, dificultando seu reconhecimento;
- Desprendimento contínuo das camadas mais externas do tegumento, com substituição por novas camadas;
- Produção e liberação de proteases, enzimas capazes de clivar imunoglobulinas e de inibir proteínas do sistema complemento;
- Modulação resposta imune

Esquistossomose: Resposta Imune

Resposta protetora

- imunidade adquirida
adultos áreas endêmicas são mais resistentes
- infecções menos graves

Mecanismo de proteção –
destruição dos
esquistossômulos



Esquistossomose: Resposta Imune

Imunidade concomitante

**Indivíduo infectado protegido contra
reinfecções!**

Diagnóstico

laboratorial

- parasitológico de fezes - ROTINA
- pesquisa de ovos
- Problemas: infecções recentes, poucos ovos
- métodos de concentração de ovos
- biópsia retal (RARO)
- biópsia fígado (MUITO!! RARAMENTE)
- Exames de imagens auxiliares



Métodos parasitológicos

- A procura de ovos nas fezes é o modo mais empregado. A biópsia retal e a hepática constituem métodos auxiliares reservados para situações particulares .
- especial importância para a técnica de Kato-Katz, um método quantitativo para inferência da carga parasitária.
- positividade do exame de fezes depende da carga parasitária, experiência do laboratorista e tempo de infecção.
- O exame de fezes possui baixa sensibilidade, sobretudo em infecções com pequena carga parasitária. Recomenda-se exames de no mínimo três amostras de fezes, coletadas em dias distintos, com intervalo de 10 dias entre a primeira e a última coleta .
- A biópsia retal é utilizável, com maior positividade do que o parasitológico de fezes, no controle de cura.

Esquistossomose: Diagnóstico



Método de Lutz

<https://www.bing.com/videos/search?q=shistosoma+mansoni&ru=%252Fvideos%252Fsearch%253Fq%253Dshistosoma%252Bmansoni%2526FORM%253DHDRSC3&view=detail&mid=0A081A60A20085AD9DF90A081A60A20085AD9DF9&&FORM=VDRVRV>



Método de Kato-Katz

Esquistossomose: Diagnóstico

Métodos imunológicos

- Os ensaios imunológicos são mais empregados na fase crônica da doença (positivos a partir do 25º dia) e inquéritos epidemiológicos.
- problemas: reações cruzadas. A positividade dos exames imunológicos não indica necessariamente infecção ativa por *S. mansoni*, pois os anticorpos circulantes permanecem após a cura.
- intradermoreação (apropriada para inquéritos epidemiológicos e auxiliar no diagnóstico de pacientes não oriundos de área endêmica): reação em 15-20 minutos: pápula > 1 cm indica contato com o parasita (atual ou passado).

Esquistossomose: Diagnóstico

Métodos Imunológicos

- Sorologia: RIFI e ELISA (imunofluorescência indireta e técnica imunoenzimática Enzyme linked immunosorbent assay).

problemas: reações cruzadas
e reações positivas após o tratamento

Esquistossomose: Diagnóstico (auxiliar)

MÉTODOS DE IMAGEM

Os exames de imagem são utilizados para avaliação do comprometimento decorrente da infecção por *S. mansoni* em vários órgãos

ultrassonografia abdominal (avaliação da forma hepatoesplênica),
endoscopia digestiva alta e baixa (avaliação da forma hepatoesplênica),
ressonância magnética (RM) para avaliação das alterações hepáticas e
esplênicas.

Confirmação diagnóstico exige exames laboratoriais

Esquistossomose

Vigilância epidemiológica

Notificação obrigatória:

- casos graves em área endêmica
- casos diagnosticados em áreas não endêmicas
- crianças

Esquistossomose: Profilaxia

Medidas de controle integradas

- Saneamento básico - fossas e rede de esgoto
- Educação sanitária: Não evacuar no chão e nem em lugares próximos de rios, lagos ou represas.
- Não usar lagoas com caramujos infectados para banho ou lavagem de roupa.
- uso de botas (e luvas) de borracha nas lavouras

Esquistossomose: Profilaxia

- Controle de caramujos
- agentes químicos (moluscidas) –
único aprovado pela Anvisa:
niclosamida.
- controle biológico: peixes; moluscos
competidores, plantas.

Esquistossomose: Profilaxia

- Detecção e tratamento dos portadores assintomáticos
- Tratamento em área endêmica de toda a população, inclusive de pacientes assintomáticos e com baixa carga parasitária
- Tratamento em massa dos doentes!!

Indivíduos com carga parasitária pequena apresentam imunidade concomitante, que os protege de infecções com cargas parasitárias elevadas. Porém, se tratados, perdem essa imunidade!

DISTRIBUIÇÃO EM MASSA DE MEDICAMENTOS CONTRA ESQUISTOSSOMOSE

SOLUÇÃO

Distribuição gratuita em massa de medicamento contra esquistossomose em escolas primárias de regiões endêmicas. O remédio deve ser ingerido a cada 6-12 meses.

RESULTADOS

- Extremamente efetiva para eliminação dos vermes
- Redução do absenteísmo escolar
- Melhoria na saúde (redução de infecções, anemia e mal estar)
- Maior qualidade de vida no longo prazo, analisado por tipo de trabalho, remuneração, número de refeições diárias etc. (10 anos)

CUSTOS

Custo das drogas é de 4-18 centavos (dólares) por dose anual. Com outros custos, a estimativa é de 7.19 dólares por cada ano adicional na escola.

\$100 dólares = 14 anos adicionais



RESUMO

Uma das intervenções mais custo-efetivas para aumentar a frequência escolar.

Grupos-alvo para o tratamento profilático são:

- Comunidades inteiras que vivem em áreas de alta contaminação.
- Crianças em idade escolar nas áreas urbanas residentes em áreas endêmicas.
- Pessoas com profissões que envolvem contato com a água contaminada, tais como pescadores, agricultores, trabalhadores de irrigação.
- Pessoas que praticam tarefas domésticas que envolvem contato com água contaminada.



Como é feito o tratamento da esquistossomose?

O tratamento da esquistossomose, para os casos simples, é em dose única do medicamento Praziquantel, distribuído gratuitamente pelo Ministério da Saúde.

Os casos graves geralmente requerem internação hospitalar e até mesmo tratamento cirúrgico.

Praziquantel

- disponibilizado gratuitamente pelo Ministério da Saúde para às Secretarias Estaduais de Saúde
- **Tratamento via oral/dose única**
- Usado tratamento da esquistossomose em todas as suas formas clínicas no mundo.
- **É empregado em tratamento em larga escala, com segurança e bons resultados.**
- Crianças < de 2 anos e/ou < 10 kg de peso corporal, e idosos acima de 70 anos devem ser avaliadas criteriosamente pelo médico (risco/ benefícios).

Esquema terapêutico para o tratamento da esquistossomose

Praziquantel

Adulto: dose única de 50 mg/kg por via oral em única tomada ou fracionada em duas tomadas com intervalo de 4-12 horas. Criança: dose única de 60 mg/kg fracionada em duas tomadas

Reações adversas: náuseas, dores abdominais, cefaleia, tonteadas, sonolência, palpitação, prurido, urticária, vômito, diarreia, hiporreflexia, distúrbio visual e tremor (geralmente duram de 24 a 48h, desaparecendo espontaneamente)

Não deve ser empregado em gestantes. É excretado pelo leite materno, sendo recomendado que as mulheres não amamentem durante 5 dias. contraindicado na insuficiência hepática, renal e cardíaca graves

**A cura com o uso do praziquantel varia de 60% a 90%
substancial redução da carga parasitária e de produção de ovos**

Esquema terapêutico para o tratamento da esquistossomose

Oxaminiquine (indisponível?)

Adulto: dose única de 15 mg/kg por via oral. **Criança:** dose única de 20mg/kg por via oral.

Reações adversas: tontura, sonolência, cefaleia, manifestações neuropsíquicas (excitação, irritabilidade, convulsão, alucinação, sensação de flutuação, dentre outros). Também pode ocorrer febre, hipertensão arterial sistêmica e leucopenia e linfopenia transitórias.

É contraindicado em grávidas, lactentes, crianças com menos de dois anos de idade. contraindicado nas insuficiências renal, hepática e cardíaca descompensadas, e em casos de hipertensão porta descompensada.

índices de cura entre 80% e 95%

Esquistossomose: Tratamento mecanismos de ação de drogas

Prazinquantel: amplo espectro anti-helmíntico. Sua ação ocorre em ~15 min após a administração, atuando na permeabilidade ao cálcio pelas células do helminto. O medicamento aumenta a concentração desse íon, provocando vacuolização e destruição tegumentar, expondo antígenos do verme ao ataque de anticorpos.

pouca eficácia contra as formas juvenis do *S. mansoni*

Oxaminiquine: atividade em todos os seus estágios evolutivos. Sob o efeito do medicamento **os vermes adultos cessam a oviposição** e são levados pela circulação porta ao fígado, onde morrem e são envolvidos por processo inflamatório.

Esquistossomose:

Tratamento cirúrgico da hipertensão portal

- Varizes - diminuição da pressão sanguínea do sistema porta
- Esplenectomia

Raro!!

Transplante hepático: na presença de insuficiência hepática avançada em que prevalecem a ascite e a encefalopatia.

Esquistossomose: controle de cura



3-4 meses após o tratamento repetir exame de fezes encontrados ovos nas fezes – tomar outra dose!!

Como prevenir a esquistossomose?

Simplem assim....

- O controle da esquistossomose é baseado no acesso a água potável e saneamento básico
- educação em saúde
- controle de caramujos
- tratamento dos infectados

Controle caramujos: moluscidas (desequilíbrio ecológico)
produtos naturais, peixes que se alimentam dos ovos de caramujo,
aves que comem caramujos ...

Esquistossomose

Vacinas

Continuação....