



ESQUISTOSSOMOSE

De quem é a culpa?



✓ Enfoque desta aula:

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

REINO ANIMALIA

SUB-REINO METAZOA

FILO PLATYHELMINTHES

TREMATODA

CLASSE DIGENA

CLASSE CESTODARIA

Classe Digenea: 6mil spp parasitas!

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

Os Schistosoma

Schistosoma mansoni

(África e Américas do Sul)

Schistosoma japonicum

(Extremo Oriente e Pacífico Ocidental)

Schistosoma hematobium

(África, Bacia do Mediterrâneo e Oriente Médio)

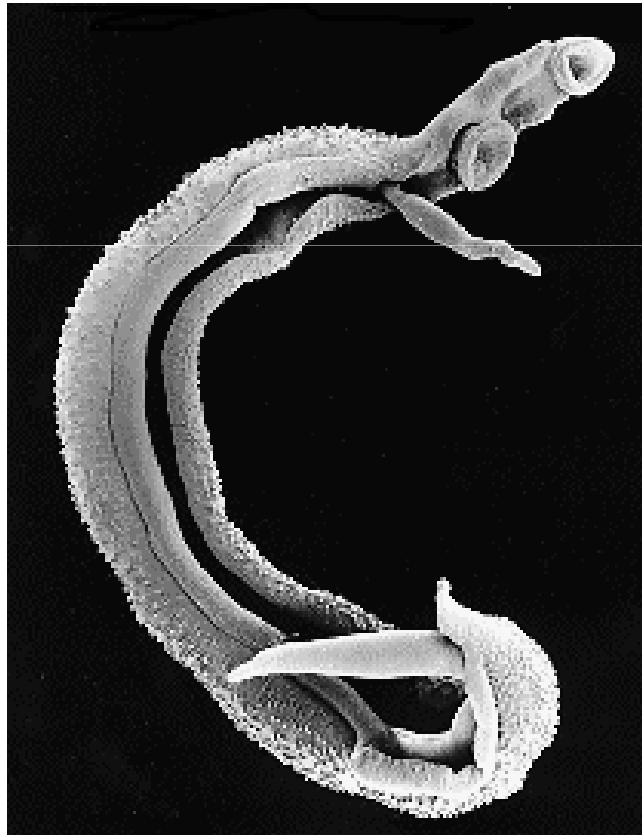
Schistosoma mansoni

Chegou ao Brasil (Bahia e Pernambuco) com
tráfico de escravos da África

Descoberto em 1908 por Pirajá da Silva

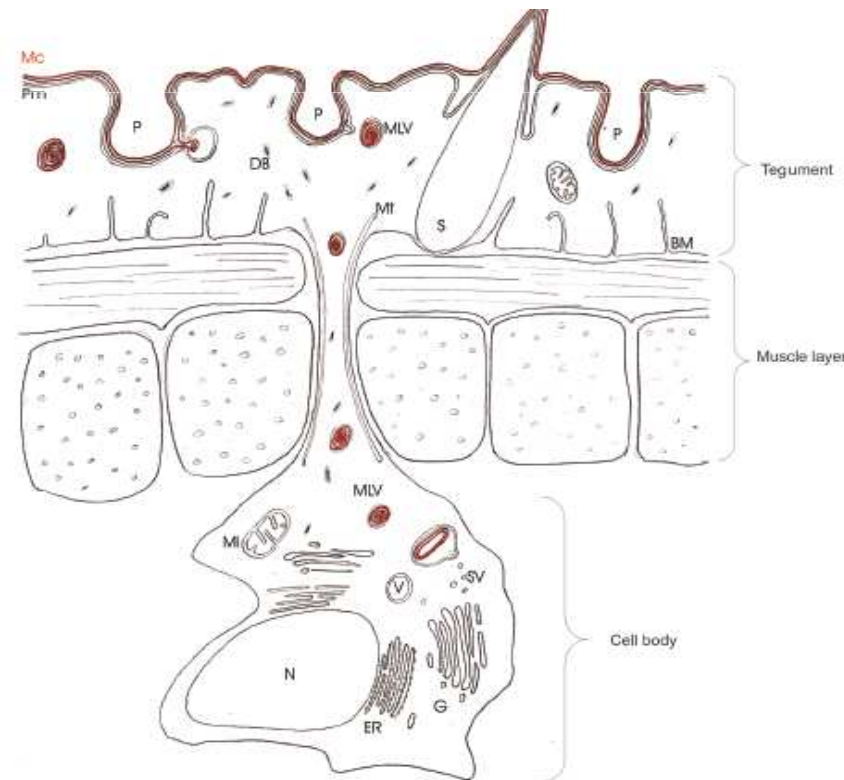
Schistosoma mansoni

- ♂ e ♀ (0,6-2,5cm)
- Duas ventosas, oral e ventral (acetábulo)
- Apenas um orifício (boca)



- Tegumento com duas camadas
- Glicocálix
- Musculatura não estriada, lenta
- Sem sistema circulatório
- Sistema nervoso

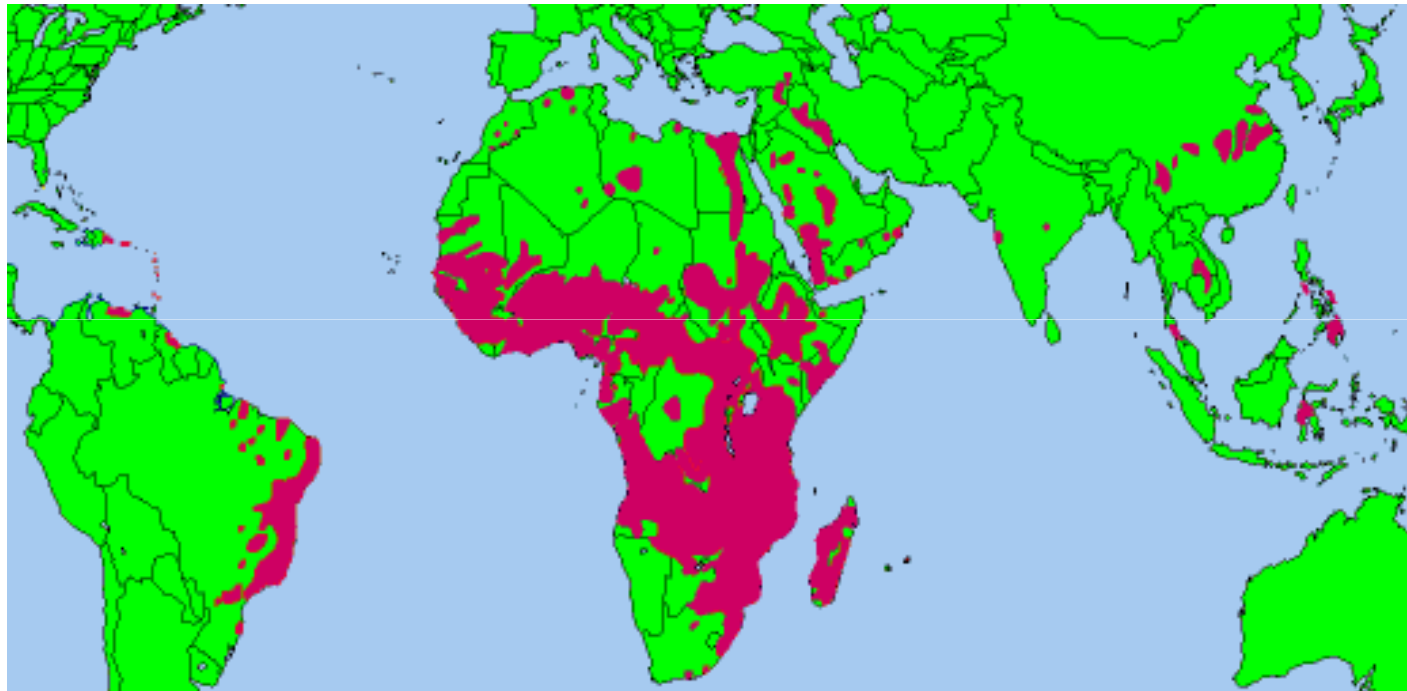
2 gânglios cerebrais, 3 pares de cordões longitudinais
Terminações nervosas sensoriais (ventosas)



O parasito

- Hospedeiro definitivo: homem (modelos animais)
- Podem viver no homem **por até 30 anos**
- Localização dos vermes adultos:
 - Lúmen das veias do plexo mesentérico
 - Veias do sistema porta-hepático
- 5 estágios larvários
 - Miracídio
 - Esporocisto 1ario
 - Esporocisto 2ario-**Rédia**
 - Cercária
 - Esquistossômulo

ESQUISTOSSOMOSE



endêmica em 76 países Ásia, África, América

Cerca de 150 milhões de infectados

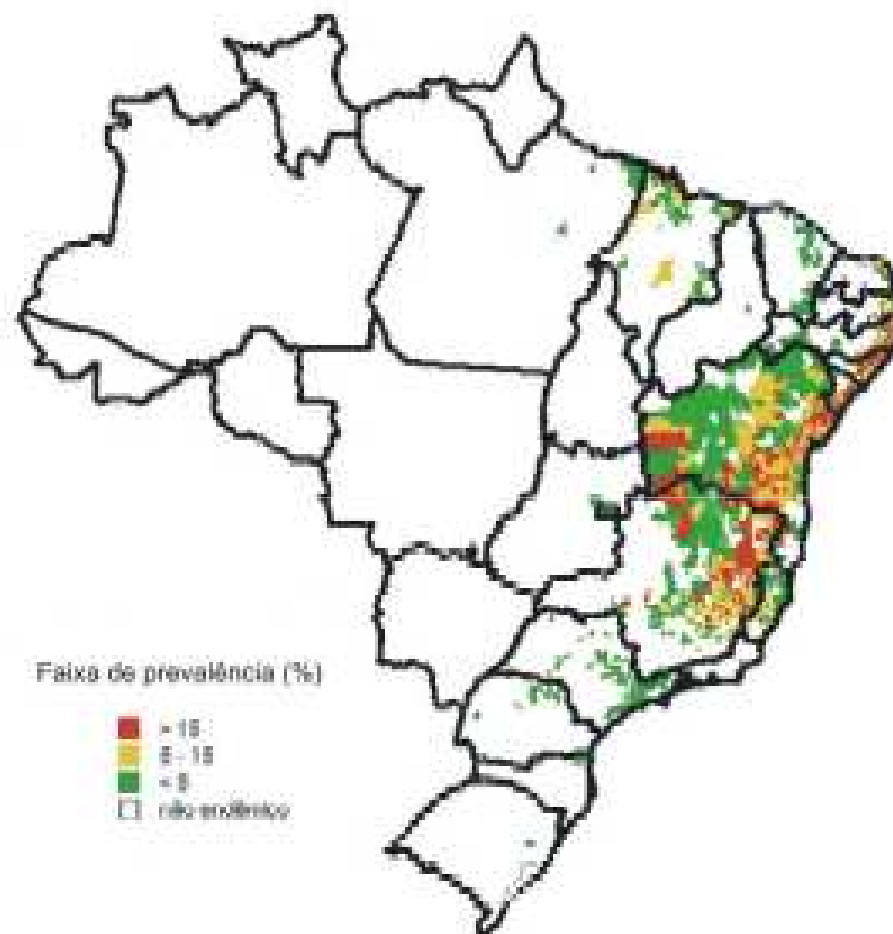
MEDIDA DE IMPACTO DE UMA DOENÇA: DALY

Daly = um ano de vida potencial perdida (WHO, 2002)

VALORES DE DALYS, VIDA POTENCIAL PERDIDA EM ANOS, SEGUNDO A OMS, COMO CONSEQUÊNCIA DE ALGUMAS DOENÇAS ENDÊMICAS HUMANAS

DALYs total no mundo	1.457.257
Doenças infecciosas	359.377
HIV/AIDS	88.429
Malária	42.280
Tuberculose	36.040
Filariose linfática	5.644
Leishmanioses	2.357
Ancilostomose	1.825
Esquistossomose	1.760

Distribuição no Brasil



Bahia, MG, Alagoas, Pernambuco, Sergipe, Paraíba, ES
25 milhões em risco de infecção

Números de casos no Brasil

2,3 milhões de pessoas infectadas

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

SVS/MS, 2012

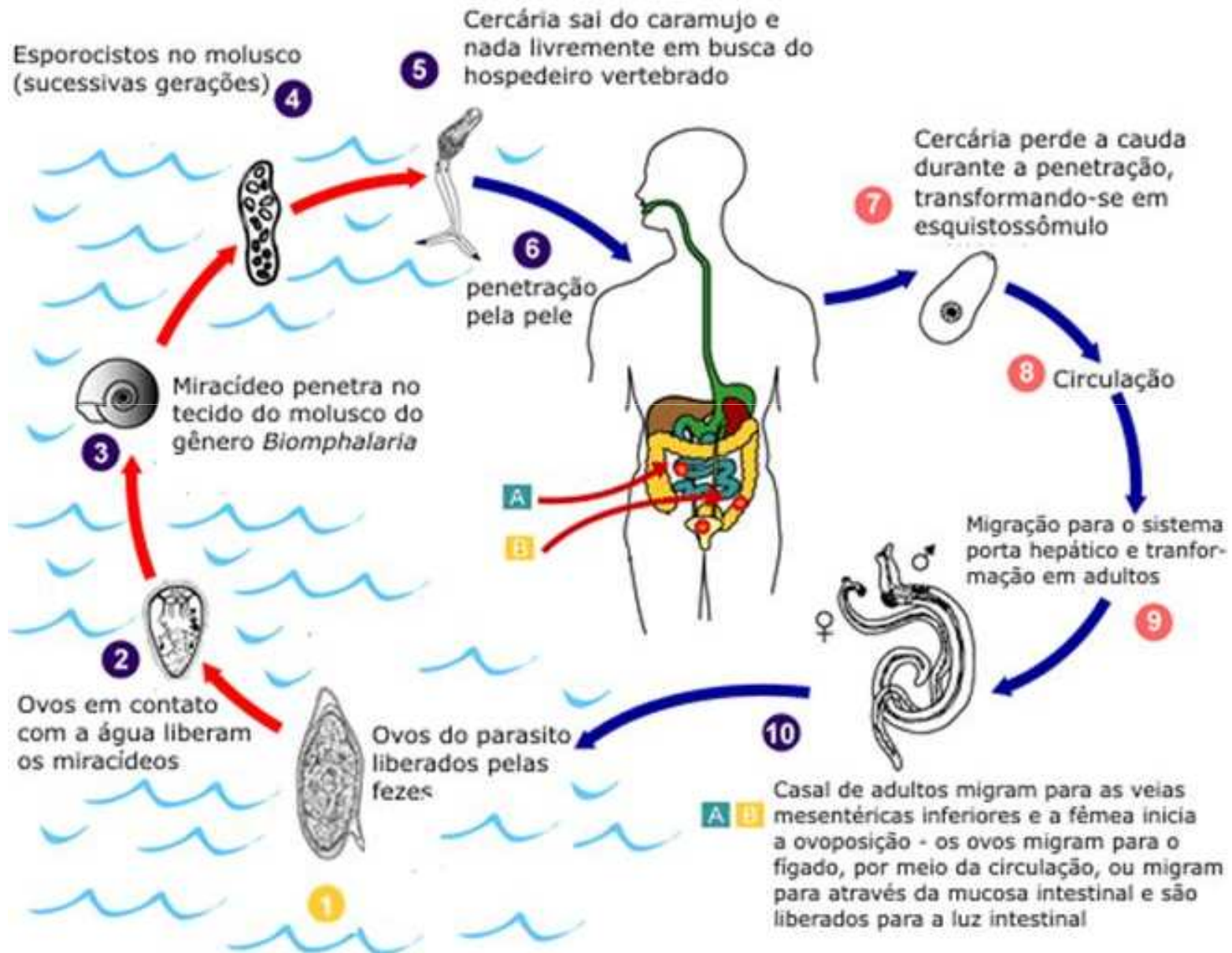
Mais perto do que a gente imagina...

**“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

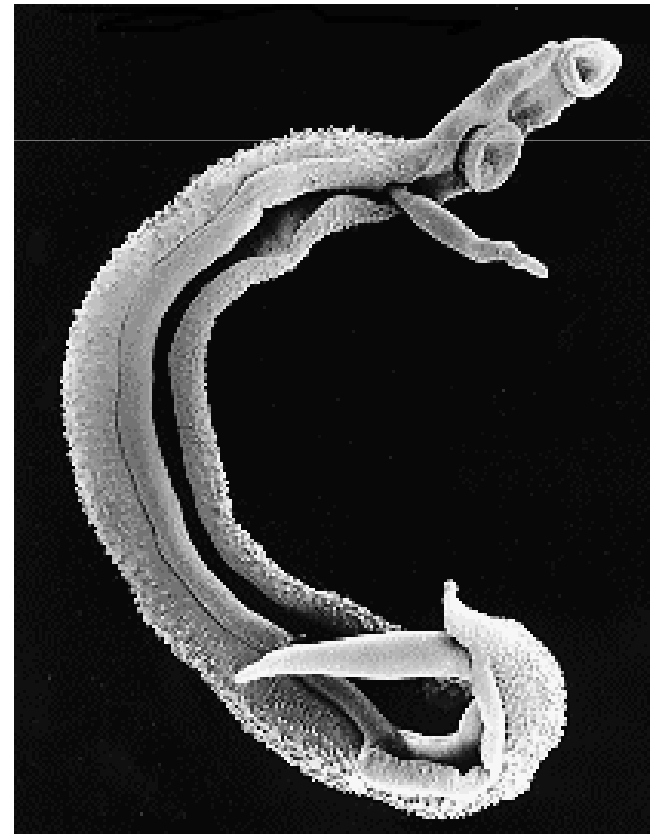
O ciclo de vida



O parasito adulto

- ♂ 0,6 a 1,3cm
- ♀ 1-2cm
- **Anaeróbios**

♀ mais alta,
magra e morena



O ovo

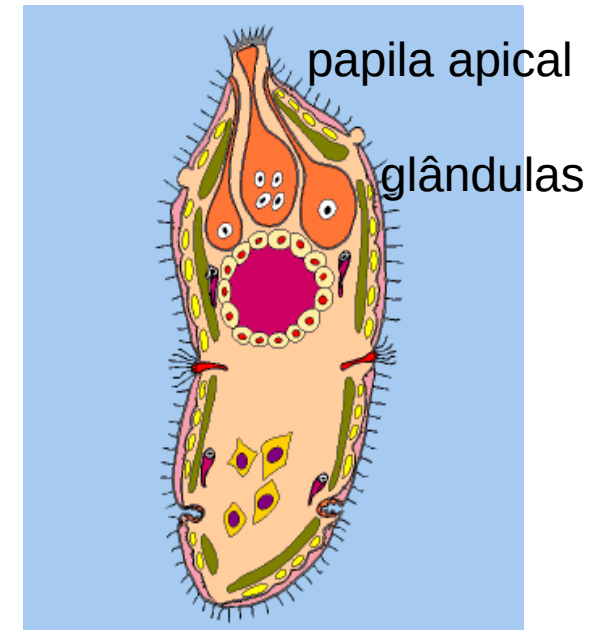


- 110-180 μm comprimento
- Espícula característica
- 300 ovos / fêmea/ dia, 1 ovo por vez
- Colocados nas veias mesentéricas (êmbolo)
- Compostos fenólicos oxidados- resistência e cor marrom
- Imunogênicos
- Não eclodem nas fezes (alta pressão osmótica)
- Viáveis até 5 dias
- Eclosão na água- dia, 23-28°C
- 1 ovo= 1 miracídio

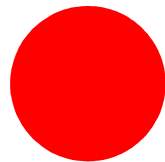
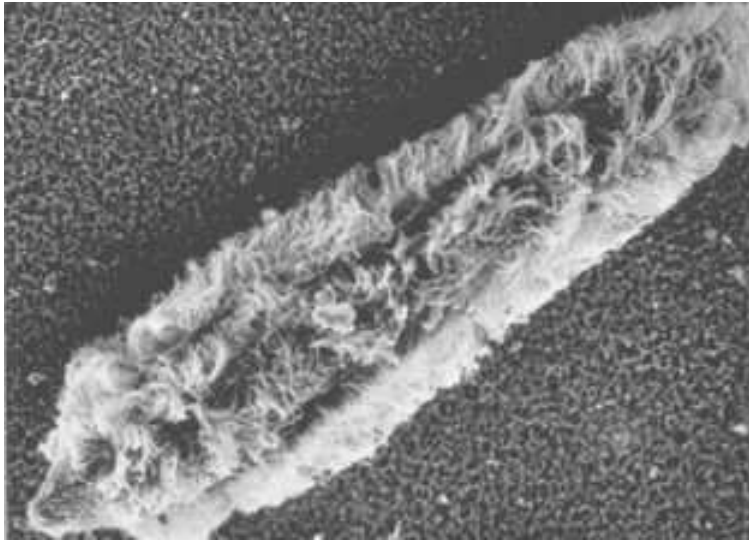


O Miracídio

- 160 μm comprimento
- Epitélio ciliado
- Não se alimenta
- Deslocamento 2 mm/s (ind 1,70m nadando 25 m/s- Phelps: 13m/s!)
- 12 horas de vida
- Quimiotropismo pelo molusco
- Invade o tegumento do molusco em 5-10min
 - Enzimas líticas + movimento giratório
(água de molusco)
- Superinfecção mata moluscos



O Miracídio



O molusco

- Molusco Pulmonado da Família *Planorbidae*

Gênero *Biomphalaria*

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



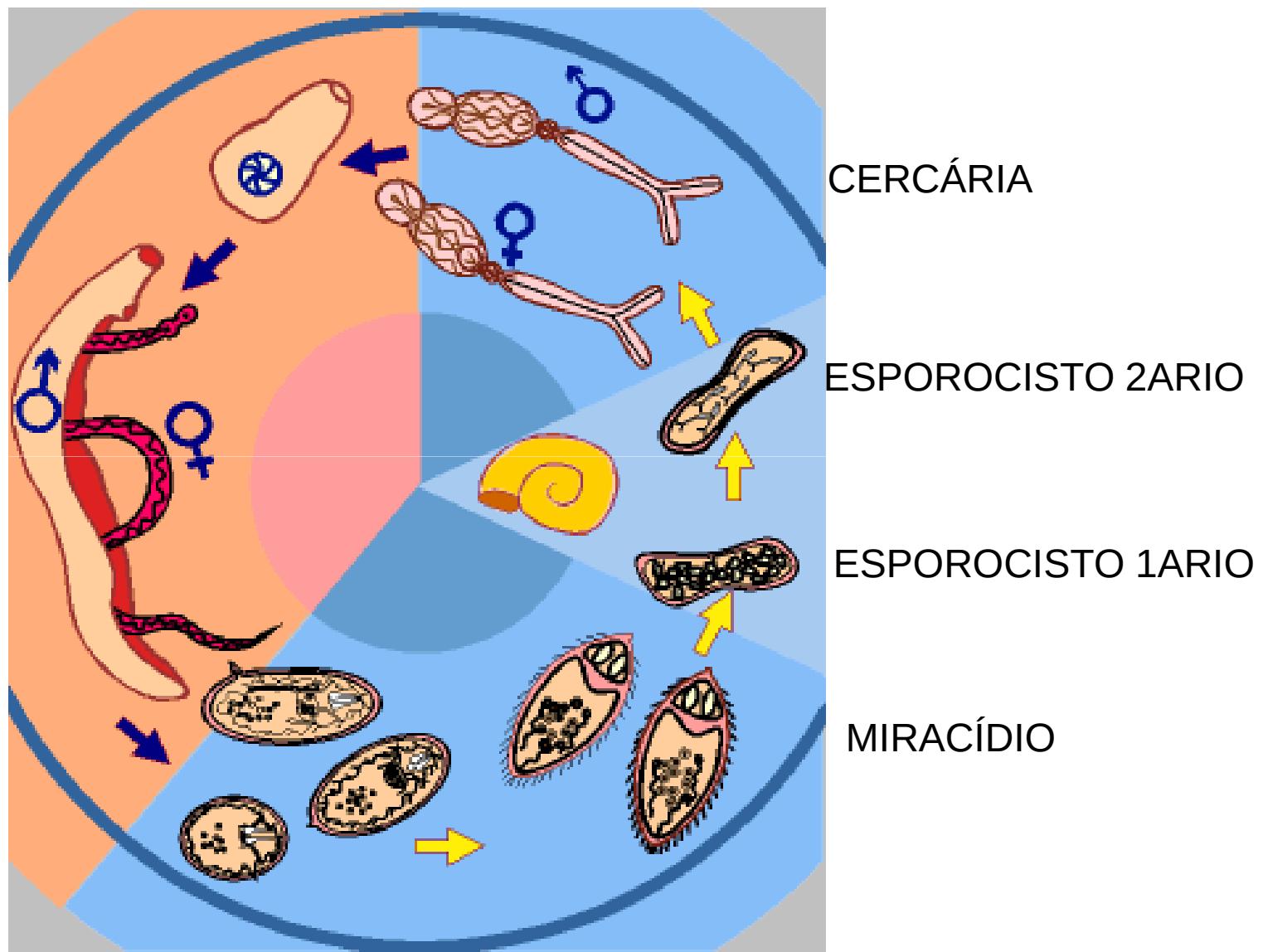
Diferentes espécies nas Américas, África e Ásia
Nem todas espécies são H.Intermediário.
Infectados por toda vida.
Abundantes!



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

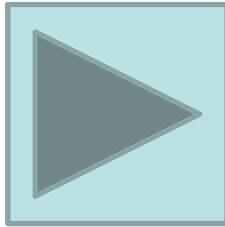


Hepatopâncreas e sistema reprodutor do molusco

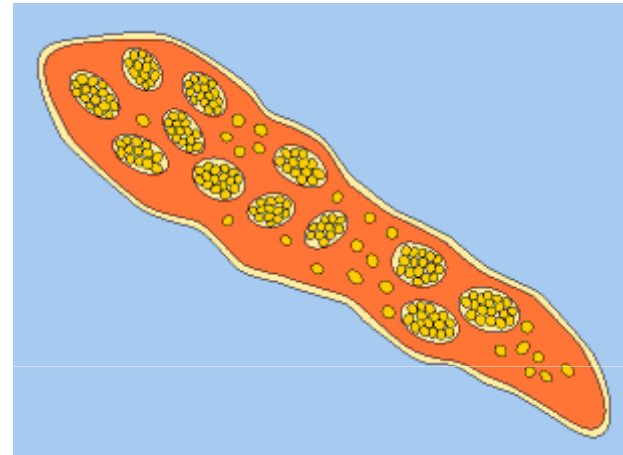
O Esporocisto 1ário

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





Esporocisto 1ário



céls germinativas = Esporocisto 2ário

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 de 6 e 20dias

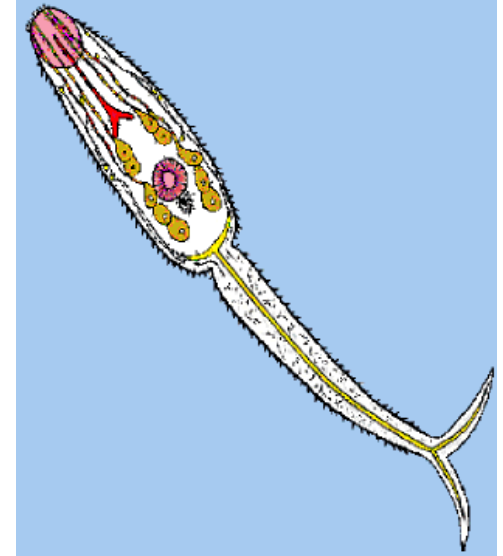
Gene ontology category	Transcripts uniquely present in miracidia (%)	Transcripts uniquely present in sporocysts (%)
binding	222 (49.6)	1030 (48.9)
catalytic activity	144 (32.1)	662 (31.5)
transporter activity	22 (4.9)	119 (5.7)
transcription regulator activity	18 (4)	93 (4.4)
molecular transducer activity	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 

Liberação de cercárias: 3-4 semanas
1000/dia, 100.000 durante toda vida de *B. glabrata*
Ritmo circadiano: dia (= pessoas na água)

Cercária~0,5mm
Molusco~15-20mm



A Cercária



- Corpo (0,2mm) e cauda bifurcada (0,3mm) que auxilia nado
- Glândulas secretoras: proteases, hialuronidases, collagenases
- 2 lábios
- Não se alimenta
- Saída nos períodos mais iluminados do dia (=H.Definitivo)
- 24-36h para penetrar no HD
 - a.Turbulência da água
 - b. Sombra do corpo
 - c. Quimiotropismo por moléculas da pele (exp lâmina)





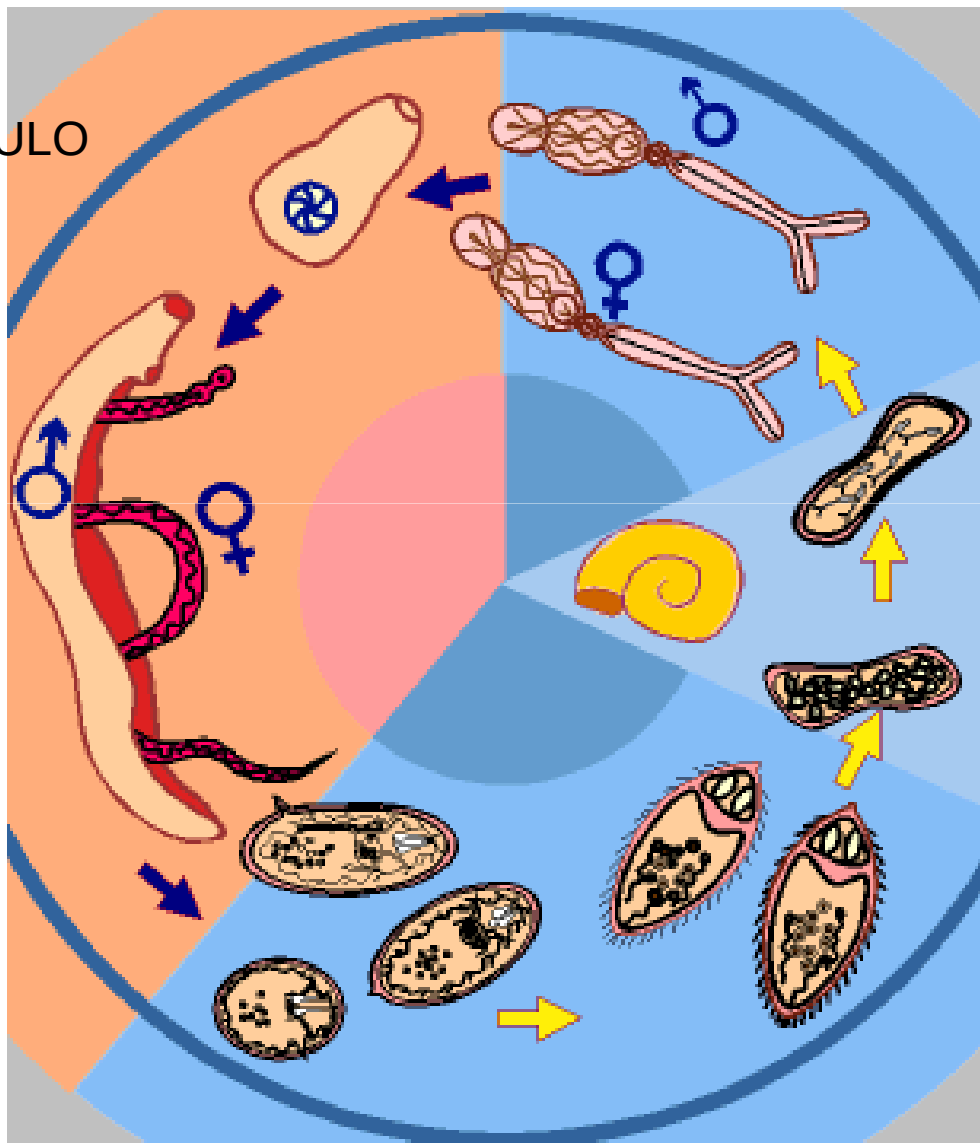
Cercária penetra na pele do hospedeiro

- Penetração rápida (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
- Microvilosidades (absorção nutrientes)
- Nova membrana (comps armazenados cercárias + comps hospedeiro): resistente a complemento
- Circulação–Pulmão– Coração– Fígado (8 dias)
- Fase pulmonar: 1 semana
 - Fase mais vulnerável, grande destruição (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 sobreviventes
(3 semanas após cercárias)**

Maturação SD

**fundo cego, eliminação ventosa oral
evacuações/10min (hemina)**

Formação dos casais

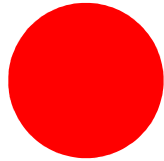


**Maturação macho-hormônios-maturação fêmea (regiões)
Monogamia?**

**Migração do casal contra-fluxo (ventosa do macho) até
vênulas do plexo mesentérico**

Vermes adultos de *S. mansoni*





Casal num vaso do plexo mesentérico



Nutrição: hemácias

Machos: 40.000hemácias/dia

Fêmeas: 300.000hemácias/dia

Tegumento: glicose e íons

**Metabolismo maior do que de tumor
troca membrana/ 24h
ovos: 300/dia (1/5min)**

Vida: 3-10 anos

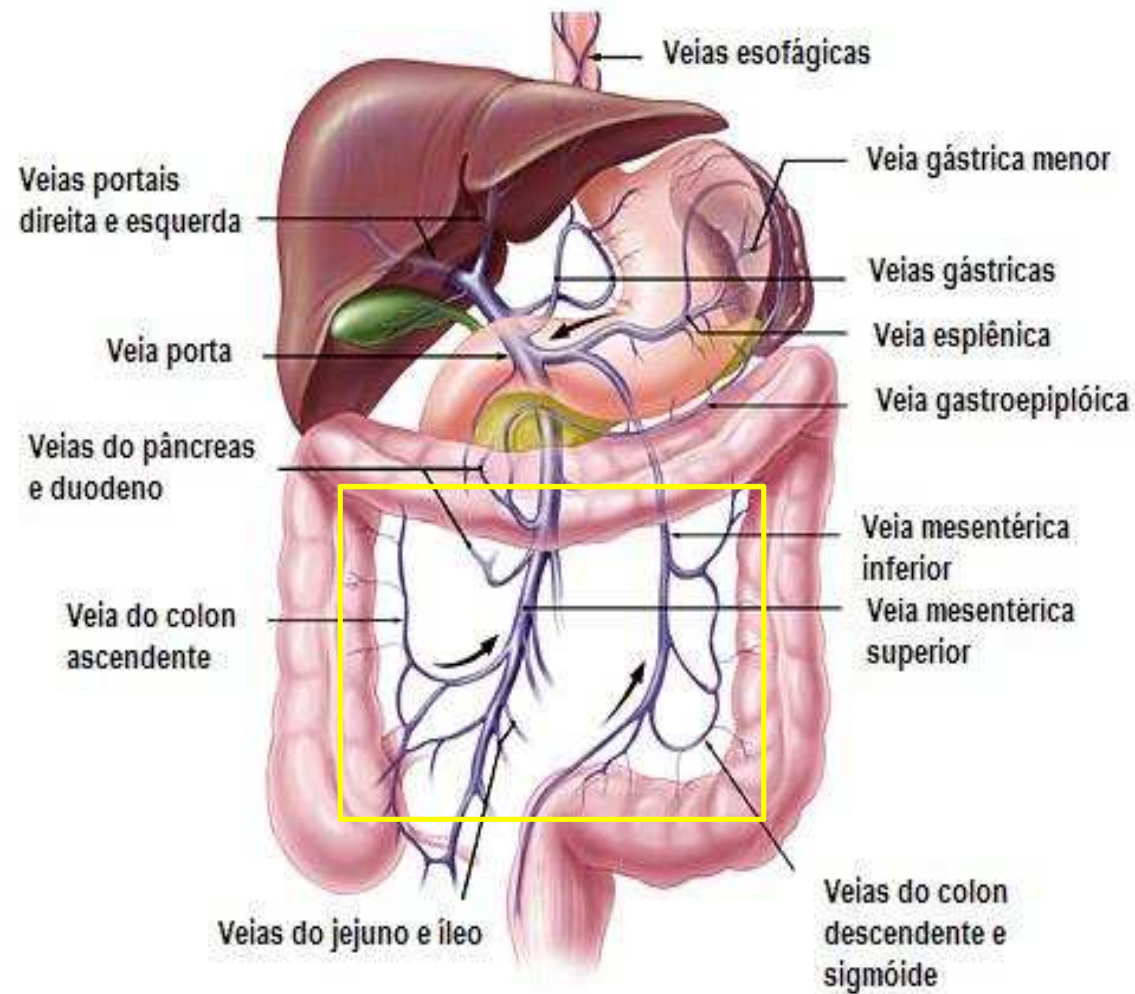
**Ovo: 6-8sem após infecção
1sem para sair nas fezes**

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



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





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

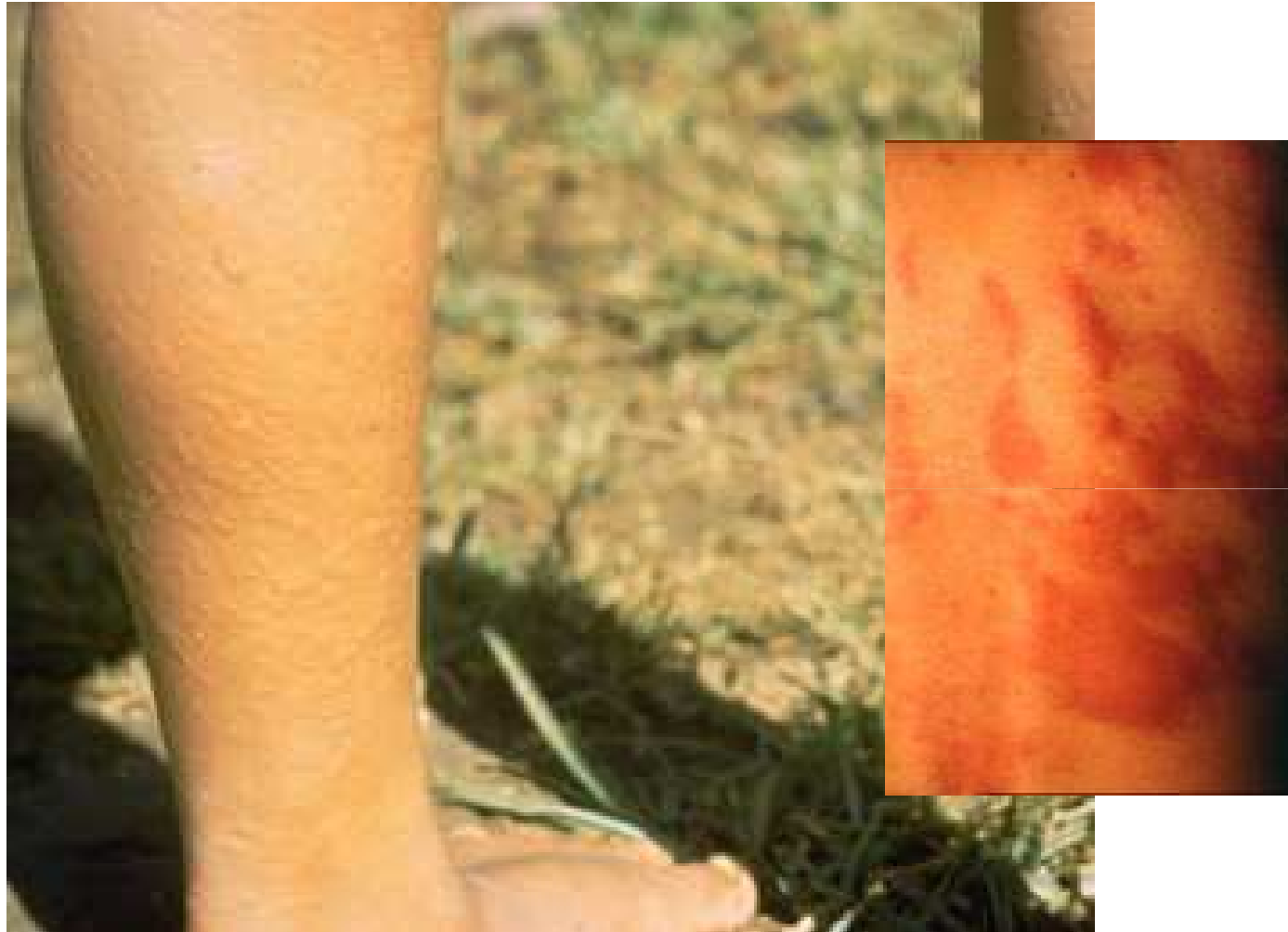
A doença

- **Carga infectante, linhagem do parasito**
- **Condições de saúde do hospedeiro**
- **Imunidade do hospedeiro**
- **Carga parasitária**
 - Maior entre 10-30anos**
 - Diminui com a idade mais avançada**
 - 1000 vermes / pessoa**
- **Regiões endêmicas: 60-80% infectados, 5-10% clinicamente doentes**
- **200mi infectados no mundo, 800mil mortes**

Fase aguda ou inicial

- Reação a penetração das cercárias**
 - Dermatite cercariana**
- Reações pulmonares**
- Reação Toxênemica (sensibilidade)**
 - Febre, mal estar, linfadenopatia**
- Esplenomegalia sem relação com os ovos**

DERMATITE CERCARIANA

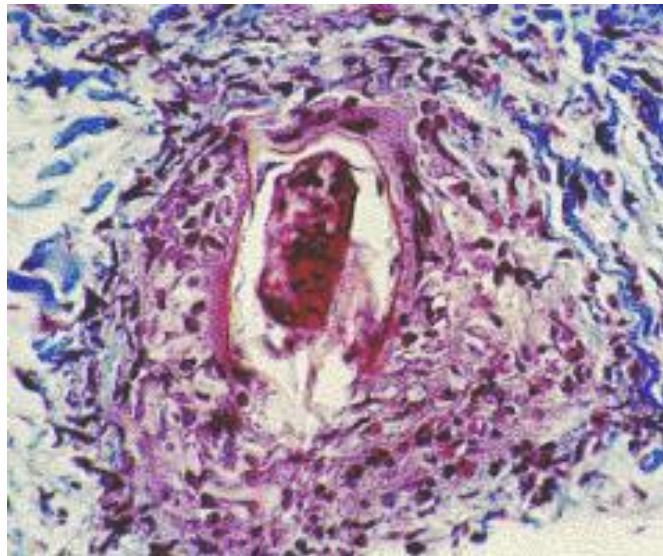
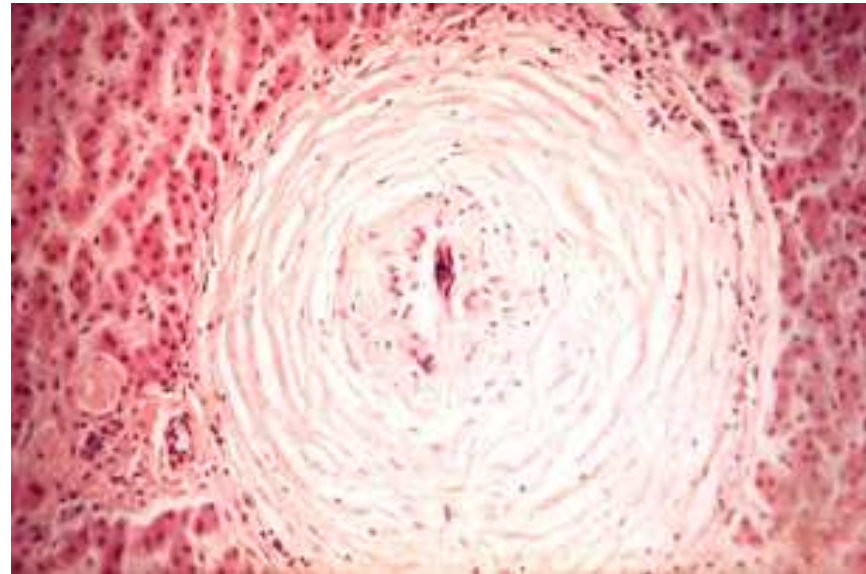
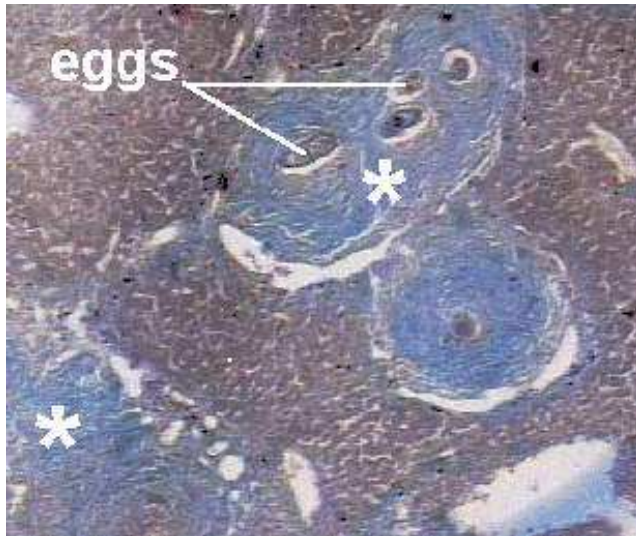


Rara em países endêmicos

Fase crônica

- **Reação imunológica contra os ovos**
- **Aproximadamente metade dos ovos ficam no hospedeiro**
- **Ovos localizados no Fígado**
 - Macrófagos – Eosinófilos – Linfócitos**
 - Fusão de macrófagos (gigantócitos)**
 - Fibroblastos**
 - Calcificação**
 - Fusão de vários processos inflamatórios**
 - GRANULOMA**

Granuloma



-Granuloma hepático-fibrose

**Bloqueio da drenagem pela veia porta
Aumento da pressão do sangue**

-Ascite

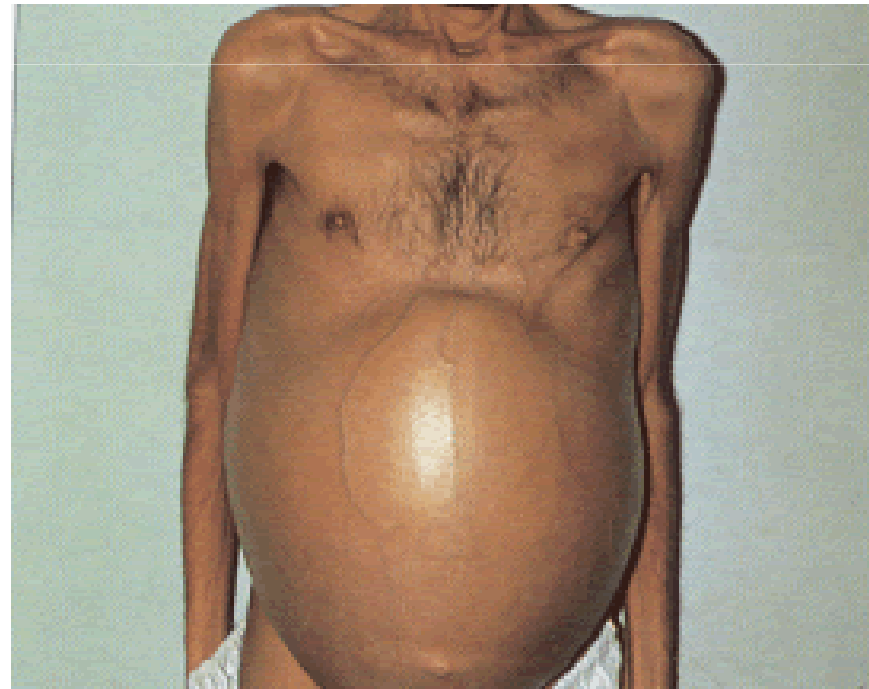
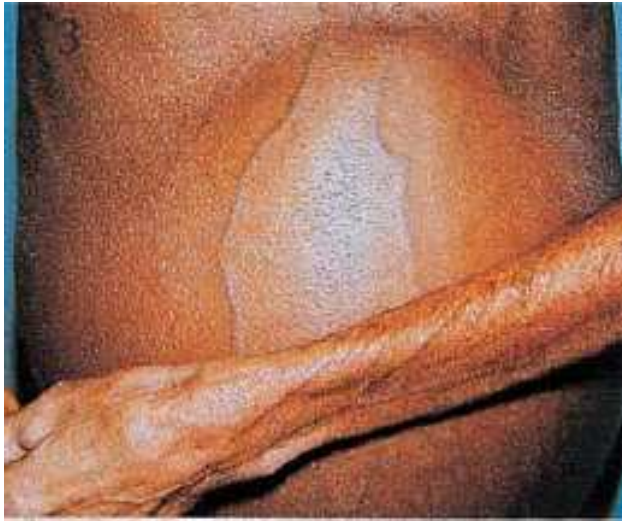
-Lesões cardiopulmonares

- Lesões renais e neurológicas

-Edemas e congestão no estômago e intestino

- Varises no esôfago: rompimento/hemorragias=óbito

Hepatosplenomegalia E Ascite





Resposta imune

- Imunidade contra cercárias e esquistossômulos**
- Th1 (IFN γ)- eliminação de esquistossômulos em cmdg**
- Ind não infectados de regiões endêmicas: Th1- Th2 em fases diferentes da infecção**
- Crianças e adolescentes: mais suscetíveis a reinfecções: poucos anticorpos protetores (IgE e IgA)**

Imunidade concomitante (Rhesus em 1960)

Macacos infectados resistiam a novas infecções por cercárias

- Controle de reinfecções**

- Existe resposta imune!**

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

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

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

Diagnóstico

- **Procura de ovos nas fezes- 3x (poucos)**

Retenção de ovos- biópsia retal

- **Métodos imunológicos**

Imunofluorescência, ELISA- melhor para agudos

Reação Intradérmica com extrato (15min)

- **Diagnóstico clínico**

Tratamento

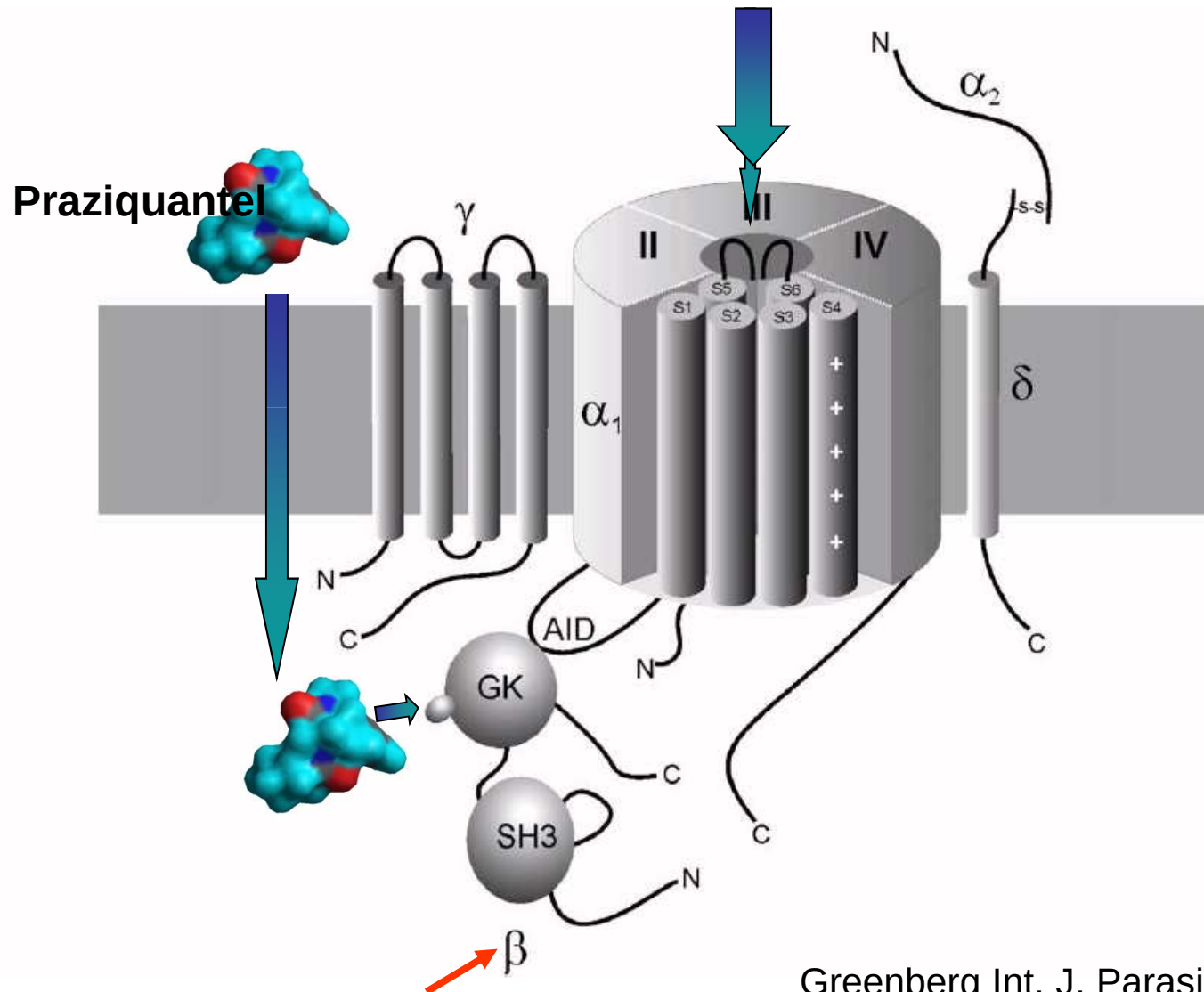
Vias metabólicas

***Schistosoma* depende da via glicolítica para a obtenção de energia.**

Antimoniais afetam a fosfofrutoquinase

Em *Schistosoma*, a contração muscular depende de Ca^{2+} externo

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

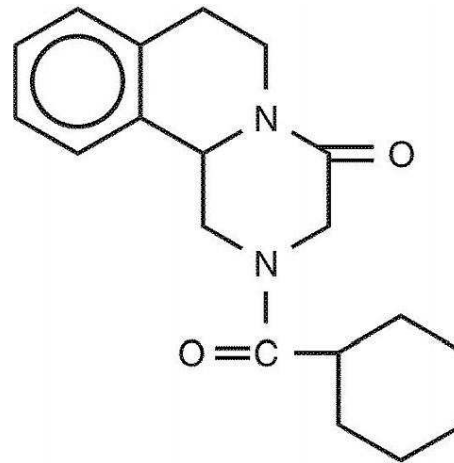


Greenberg Int. J. Parasitol., 35:1-9, 2005

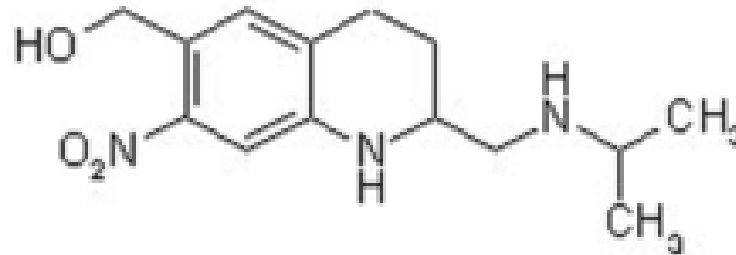
Tratamento

PRAZIQUANTEL: Aumenta o influxo de cálcio e afeta a contração muscular

Barata, atualmente 1 real/tratamento (Biomanguinhos)



OXAMNIQUINE: Possível paralisia e destacamento do parasito das veias mesentéricas (antigadroga de escolha)



Tratamento não resolve sintomas, evita progressão

VACINAS?

Proteínas do tegumento

Proteínas fertilidade fêmea

Enzimas

Fase esquistossômulo pulmonar: mais vulnerável

Transcriptoma- Nature, 2003

Proteoma tegumento- Proteomics, 2006

Controle no Brasil

Droga eficaz e barata



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

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

- **Tratamento dos doentes**
- **Controle do molusco: drogas ou biológico**
Niclosamida: apenas em campanhas de saúde pública (MS): cara, não muito eficaz, dano ambiental
- **Saneamento básico e educação**
Brasil: 55% da população com esgoto, 29% com esgoto tratado (IBGE, 2008)

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



Controle



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%



ESQUISTOSSOMOSE

De quem é a culpa?

