

Mecanismo de agressão e defesa da esquistossomose: uma visão direcionada a regulação da Th0 e a eosinofilia da doença

Mechanism of aggression and defense of schistosomiasis: a view towards Th0 regulation and the disease eosinophilia

DOI:10.34119/bjhrv5n2-160

Recebimento dos originais: 27/01/2022

Aceitação para publicação: 25/02/2022

Laís Virgínia de Lima Silva

Residente de Cirurgia Geral do Hospital Veredas
Instituição: Universitário CESMAC
Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL
E-mail: laisvirginia@hotmail.com

Caroline Montenegro Silva

Residente de Pediatria da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas
Instituição: Centro Universitário CESMAC
Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL
E-mail: carolinemontenegrosilva@gmail.com

Gabriela Castro Guimarães

Pós-graduada em Cosmiatria e Procedimentos Estéticos Invasivos da Universidade Federal do Ceará – UECE
Instituição: Centro Universitário CESMAC
Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL
E-mail: gabrielacastroguimaraes@yahoo.com.br

Bárbara Tenório de Almeida

Pós-graduanda em Geriatria pelo IPEMED
Instituição: Centro Universitário CESMAC
Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL
E-mail: barbaratenorioa@hotmail.com

Rodrigo Daudt Tenório

Médico Graduado
Instituição: Universidade Federal de Alagoas – UFAL
Endereço: Campus A.C. Simões, Avenida Lourival Melo Mota, s/n - Tabuleiro do Martins, Maceió - AL
E-mail: rodrigo.daudt@hotmail.com

Gabriela Correia de Araújo Novais

Médica Graduada
Instituição: Centro Universitário CESMAC
Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL
E-mail: gabrielacananovais@gmail.com

Cristiane Monteiro da Cruz

Pós-doutorado em Resposta Imune à Infecção por *Chlamydia trachomatis* e modulação da resposta pró- e anti-inflamatória

Instituição: Universidade da Califórnia

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL

E-mail: cristhy@gmail.com

RESUMO

A esquistossomose é uma doença parasitária crônica causada pelo platelminto *Schistosoma mansoni* da classe trematoda. Sua disseminação ocorre por um ciclo heteroxeno: com presença de hospedeiro intermediário que é o molusco do gênero *Biomphalaria*, popularmente conhecido como caramujo e por um hospedeiro definitivo que é o homem. Segundo a Organização Mundial de Saúde, 6 milhões de indivíduos são portadores da forma intestinal da doença no Nordeste; principalmente em Alagoas, um estado endêmico, banhado por rios, lagos, açudes e com sistema de saneamento básico deficiente, o que justifica a alta incidência, prevalência e sua classificação em área de risco. Os índices epidemiológicos que foram avaliados em 70 dos 102 municípios trazem valores de 12.652 casos em 2013 com, 49 mortes notificadas no mesmo ano. Outros índices apresentados mostram que, em 2014, Alagoas ainda era a região do Nordeste e do Brasil com mais notificações de casos de esquistossomose. O estudo objetiva analisar a atuação do sistema imune humano durante a fase aguda de infecção por esquistossomose e compreender o processo da eosinofilia causada pela presença do *Schistosoma mansoni* no organismo infectado. Então, compreender o curso e fisiologia da infecção, assim como o mecanismo de resposta do sistema imune no combate a parasitemia é fundamental frente aos dados alarmantes de casos, a fim de auxiliar em novas descobertas contra a infecção, melhorar as formas de tratamento e qualidade de vida do portador.

Palavras-chave: esquistossomose, sistema imune, Th0, eosinofilia.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a chronic parasitic disease caused by the flatworm *Schistosoma mansoni* of the trematode class. Its dissemination occurs through a heteroxene cycle: with the presence of an intermediate host, which is the mollusc of the genus *Biomphalaria*, popularly known as snail, and by a definitive host, which is the man. According to the World Health Organization, 6 million individuals are carriers of the intestinal form of the disease in the Northeast of Brazil; mainly in Alagoas, an endemic state, bathed by rivers, lakes, dams and with a deficient basic sanitation system, which justifies the high incidence, prevalence and its classification as a risk area. The epidemiological indices that were evaluated in 70 of the 102 counties bring values of 12,652 cases in 2013, with 49 deaths reported in the same year. Other indices presented show that, in 2014, Alagoas was still the region of the Northeast and of Brazil with the most notifications of schistosomiasis cases. The study aims to analyze the performance of the human immune system during the acute phase of schistosomiasis infection and to understand the process of eosinophilia caused by the presence of *Schistosoma mansoni* in the infected organism. So, understanding the course and physiology of the infection, as well as the immune system response mechanism in the fight against parasitemia is fundamental in the face of alarming data of cases, in order to assist in new discoveries against the infection, improve the forms of treatment and quality carriers life.

Keywords: schistosomiasis, immune system, Th0, eosinophilia.

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária causada *Schistosoma mansoni*, platelminto da classe trematoda. É uma doença prevalente em áreas tropicais e subtropicais no qual, segundo o Ministério da Saúde (2014), dentre os países das Américas, o Brasil possui a maior área endêmica para a doença. No ano de 2017, 3.836 casos foram notificados e confirmados em todo o território brasileiro, fato esse que corrobora que a doença é um grave problema de saúde pública no país (BRASIL, 2018; MARTINS *et al.*, 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 6 milhões de indivíduos são portadores da forma intestinal da doença no Nordeste; principalmente em Alagoas, um estado endêmico, banhado por rios, lagos, açudes e com sistema de saneamento básico deficiente, o que justifica a alta incidência, prevalência e sua classificação em área de risco. Os índices epidemiológicos que foram avaliados em 70 dos 102 municípios trazem valores de 12.652 casos em 2013 com, 49 mortes notificadas no mesmo ano. Outros índices apresentados mostram que, em 2014, Alagoas é ainda a região do Nordeste e do Brasil com mais notificações de casos de esquistossomose (BRASIL, 2014).

Tabela 1 - Número de casos de esquistossomose em área não endêmica. Brasil, 2007 a 2014.

UF	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
RO	21	-	-	-	-	-	-	-
PA	405	467	332	164	448	167	28	7
MA	5363	3904	5200	5083	3381	2452	2857	2831
PI	4	2	-	1	-	-	-	-
CE	211	183	139	121	37	44	53	103
RN	2326	1405	1807	2829	1073	837	612	727
PB	4992	3626	4886	2053	2411	2074	2020	2410
PE	12789	8850	8718	8185	7623	5336	6509	8723
AL	17597	16203	16321	13283	13003	11384	12652	9767
SE	13677	8258	8199	8844	8534	1767	3308	2551
BA	17216	10134	10842	10437	7184	4939	1739	60
MG	24742	19446	17115	16331	14348	8329	6445	4831
ES	3490	2539	2012	2141	1892	1195	755	742
RJ	6	2	13	5	12	-	-	-
SP	-	-	-	-	-	-	-	-
PR	255	225	266	33	4	-	-	-
SC	4	2	-	-	-	-	-	-
DF	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	103098	75246	75850	69510	59950	38524	36978	32752

Fonte: MS/SVS/GT PCE.

Ainda nesse contexto, cabe ressaltar que no ano de 2017, 1.142 casos foram notificados e confirmados nas regiões Norte e Nordeste, e 2.568 novos casos nas regiões Sudeste e Sul. Logo, cabe salientar que no tocante ao alcance e expansão da doença, a situação ainda não foi controlada, pode-se então observar que há uma migração da região Nordeste do Brasil para as regiões Sul e Sudeste. Dito isso, a esquistossomose mansônica no país é um grave problema de saúde pública, cuja solução envolve questões econômicas, culturais, sociais e políticas (BRASIL, 2014, 2018).

Conhecida pelos brasileiros como doença do caramujo, Xistose, Xistosa e barriga d'água, a disseminação da parasitose ocorre através de um ciclo heteroxeno, no qual o hospedeiro intermediário é o molusco do gênero *Biomphalaria* (conhecido como caramujo), e o hospedeiro definitivo o homem. O ciclo evolutivo da esquistossomose mansônica é constituído por duas fases: a assexuada se inicia com a penetração de miracídios no hospedeiro intermediário (caramujo do gênero *Biomphalaria*) e culmina com a eliminação de cercárias (BRASIL, 2014; SILVA, 2008; VALENÇA, 2000).

Tais seres são parasitas de vida livre que podem penetrar ativamente através da pele, ou mesmo de mucosas íntegras do hospedeiro definitivo. Após esse processo, as cercárias sofrem alterações morfológicas e antigênicas, sendo então chamadas de esquistossômulos. Eles, principalmente por meio da circulação sanguínea, são levados passivamente para o coração, seguindo o trajeto para os pulmões e circulação porta intra-hepática, onde atingem a maturidade sexual. Após o acasalamento, os vermes adultos migram para os vasos mesentéricos onde iniciam a oviposição (SILVA, 2008; SOUZA *et al.*, 2011; VALENÇA, 2000).

As fêmeas do *Schistosoma mansoni* produzem por volta de 300 ovos por dia, parte deles atravessam a parede do vaso e caem na luz intestinal, sendo eliminados junto às fezes humanas. Cerca de 30% desses ovos, podem ficar retidos nos vasos mesentéricos ou na circulação porta intra-hepática. Logo, são os antígenos liberados pelos ovos, a reação imunológica do hospedeiro definitivo e os danos causados diretamente pelo parasita que levam as manifestações clínicas da esquistossomose mansônica (SOUZA *et al.*, 2011; VALENÇA, 2000).

Clinicamente, a doença apresenta uma forma crônica e aguda, que se inicia pela penetração das cercárias no organismo humano, assim, de acordo com a quantidade de ovos, a resposta imune do organismo e a instituição ou não da terapêutica, a doença pode evoluir com cura ou cronicidade. A partir da fixação dos ovos do parasita nos tecidos humanos, o sistema imunológico realiza o controle da diferenciação de células Th0 em Th1 e Th2, de acordo com as citocinas liberadas pelo patógeno. A resposta Th0 caracteriza-se pela produção simultânea de ambos os padrões de citocinas (SILVA, 2008). E, por meio da diferenciação em células Th2,

forma-se uma importante estratégia de proteção ao redor do ovo do parasita: o granuloma, neutralizando o estímulo antigênico do patógeno. Contudo, a diferenciação das células Th0 em Th2 possui efeito protetor durante a fase aguda da doença e efeito nocivo na fase crônica (GOMES; DOMINGUES; BARBOSA, 2017; SILVA, 2008).

O estudo objetiva analisar a atuação do sistema imune humano durante a fase aguda de infecção por esquistossomose e compreender o processo da eosinofilia causada pela presença do *Schistosoma mansoni* no organismo infectado.

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado através do levantamento de dados estaduais referente às notificações dos casos de esquistossomose, com ênfase no Nordeste, principalmente no estado de Alagoas. Além, disso foi realizada busca e análise literária de informações contidas nas bases SciELO, PubMed, revista científica Nature e diretrizes do Ministério da Saúde.

3 RESULTADOS

O gênero *Schistosoma* é composto por platelmintos trematódeos, dióicos (sexos separados) e tem características peculiares. Possui diferentes estágios de desenvolvimento: vermes adultos, ovos, miracídios, esporocistos, cercárias e esquistossômulos (SOUZA *et al.*, 2011). Os vermes adultos vivem nos vasos do plexo hemorroidário superior, nas ramificações mais finas das veias mesentéricas, particularmente da mesentérica inferior e nos vasos que ligam o intestino ao fígado (sistema porta-hepático) (KATZ, 2003; MILAN, 2007). Podem ser encontrados também em outras regiões do corpo, como pulmões, baço, pâncreas e bexiga, com um tempo de vida médio de três a cinco anos, podendo chegar até 25 anos (FOCACCIA; VERONESI, 2005).

A infecção por esquistossomose ocorre pelo contato humano com água doce que contenha o caramujo do gênero *Biomphalaria* contaminado por miracídios. Os ovos são eliminados pelas fezes de indivíduos contaminados e contém os miracídios, forma ciliada ativa que eclodem ao entrar em contato com água em condições de temperatura, oxigenação e luminosidade adequadas para sofrer ruptura e liberar suas larvas (DUNNE, 2005).

Os miracídios, atraídos por substâncias produzidas pelos moluscos, nadam até encontrar e penetrar nos caramujos do gênero *Biomphalaria*. No molusco, sofrem mudanças estruturais tornando-se esporocistos primários (72h da infecção), secundários (14 dias) e cercárias, que é a forma infecciosa (período de 27 a 30 dias e liberadas 4 a 6 semanas da infecção) (REY, 2008).

As cercárias, livres na água, nadam até serem atraídas por um hospedeiro definitivo que pode ser outros animais além do ser humano, como mamíferos e aves. Elas fixam-se à epiderme humana com auxílio de suas ventosas, possuem moléculas de glicocálix e enzimas proteolíticas que facilitam a penetração e, dessa forma, transformam-se em esquistossômulos e adaptam-se ao meio interno. A partir dessa lesão tecidual ocorrerá a dermatite cercariana com ativação das vias de sinalizações de reconhecimento e combate ao parasita (SOARES, 2017; SOUZA *et al.*, 2011).

No início da infecção pelo *Schistosoma mansoni*, a pele constitui-se como a primeira linha de defesa. Os estudos apontam a presença de uma resposta inflamatória induzida pela passagem de esquistossômulos através da pele, resultando em ativação de vários componentes da resposta imune inata através do recrutamento de células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, mastócitos e eosinófilos, além da produção local de quimiocinas e citocinas. A reação inflamatória no local da infecção desencadeia uma resposta de hipersensibilidade do tipo I, imediata, com ativação de mastócitos e degranulação mediada por IgE (SOUZA, F. P. *et al.*, 2011; SOUZA, R. da P. 2015).

Essa reação de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos IgE ligados à superfície de mastócitos, causa uma rápida degranulação destes e libera, dessa forma, grânulos e mediadores inflamatórios. O conteúdo dos grânulos dos mastócitos possui diversas substâncias vasoativas e quimioatraentes que levam à uma vasta sintomatologia, as quais são bem conhecidas nos estados de alergia cutânea (urticária) e na asma (SILVA, 2008).

A respeito da resposta da infecção aguda, estudos demonstram que inicialmente há predominância de uma resposta imune adaptativa do tipo Th1, apesar dos mecanismos imunológicos envolvidos ainda não serem totalmente elucidados (SOUZA *et al.*, 2011; VALENÇA, 2000). Através dessa resposta, há produção de IFN- γ e também citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α (DUNNE, 2005; SILVA, 2008; SOUZA, F. P. *et al.*, 2011; SOUZA, R. da P. 2015), que estão associadas a reações de hipersensibilidade tardia (CHERWINSKI; MOSMANN, 1987). Conforme Souza *et al.* (2011), as lesões teciduais e manifestações clínicas da fase aguda são consequentes desse mecanismo.

Em sua maioria, os portadores são assintomáticos ou manifestam sintomas inespecíficos, podendo ter diagnóstico confundido com outras patologias desta fase. Dessa forma, ao procurar assistência médica e identificar alterações encontradas nos exames laboratoriais de rotina, como eosinofilia e ovos viáveis de *Schistosoma mansoni* nas fezes, o diagnóstico correto é feito (BRASIL, 2014).

De acordo com o número de parasitas e da sensibilidade do paciente, pode ser desenvolvido um quadro descrito como forma toxêmica ou febre de Katayama que caracterizar-se, principalmente, por febre, astenia, dor abdominal, diarreia, acentuada perda ponderal, dores musculares, linfadenopatia, tosse seca, entre outros (BRASIL, 2014; SOUZA, 2015).

Todavia, quando há a evolução para fase adulta com a ovoposição, eles liberam agentes solúveis semelhantes ao *self* (principal mecanismo de fuga do parasita) que provocam uma inversão na modulação da resposta imune de Th1 para Th2 (SOUZA *et al.*, 2011), que secretam principalmente IL-4, IL-5 e IL-10, sendo mais efetivas como promotores na estimulação de linfócitos B para secreção de anticorpos (STEVENS *et al.*, 1988 apud VALENÇA, 2000). Dessa forma, a presença de IL-4 desliga a resposta pró-inflamatória e a IL-5 vai induzir o crescimento e diferenciação de mais eosinófilos, o que justifica a eosinofilia nos processos de infecção e eles ligam-se a parede do helminto com a função de combater o parasita (HUANG *et al.*, 2015).

Logo, o equilíbrio entre a formação de linhagens Th1 e Th2 ocorre de acordo com: o estímulo antigênico apresentado, as citocinas produzidas dentre outras moléculas acessórias. Acredita-se que, uma vez em que se inicia a atividade imune Th1, o IFN- γ atua como inibidor da atividade Th2, assim como a IL-10 age como supressora da atividade Th1, ou seja: as citocinas produzidas por cada célula se regulam de forma negativa. Contudo, tal mecanismo regulatório ainda não foi completamente elucidado (GOMES; DOMINGUES; BARBOSA, 2017; SILVA, 2008; VALENÇA, 2000).

Vale ressaltar que as citocinas produzidas pelas células Th1 induzem uma resposta imunológica retardada; já o perfil de resposta produzido pelas células Th2 levam a inflamação imediata, com produção de IgE e eosinófilos. Acredita-se que na fase aguda da doença, aproximadamente nos 3 primeiros meses, ocorre o predomínio da resposta Th1, com a formação de granulomas gigantes (GOMES; DOMINGUES; BARBOSA, 2017; SILVA, 2008).

Os granulomas e o desenvolvimento do tecido cicatricial ao seu redor são os principais responsáveis pelas manifestações patológicas da esquistossomose, ocasionando o bloqueio da circulação sanguínea e, conseqüentemente, hipertensão portal, esplenomegalia e varizes esofágicas. Apesar disso, no início da doença constituem um importante mecanismo de defesa, pois “isolam” os antígenos do ovo do parasita, reduzindo assim sua ação antigênica e possíveis danos imunológicos (SILVA, 2008; VALENÇA, 2000).

Contudo, ao longo da evolução crônica da doença, ocorre à redução do volume do granuloma, assim como diminuição das citocinas produzidas pelas células Th1, devido ao aumento da atividade Th2, tal fenômeno é chamado imunomodulação. A persistência da

resposta Th2 leva ao aumento da produção de prolina, que atua na síntese do colágeno e, portanto, intensifica a fibrogênese. Dessa forma, a resposta Th2, apesar de benéfica na fase aguda da doença, cronicamente, contribui com a progressão da degeneração hepática e com os sintomas mais graves da esquistossomose mansônica (SILVA, 2008; VALENÇA, 2000).

4 CONCLUSÃO

Analisar o mecanismo de agressão do helminto e de defesa do sistema imune é fundamental para a compreensão da eosinofilia decorrente do processo infeccioso da esquistossomose, o entendimento dos marcadores imunológicos detectados em exames laboratoriais de rotina, além de entender as ferramentas de escape do parasita, que dificultam a elaboração de métodos de prevenção e combate ao helminto, como por exemplo, desenvolvimento de vacinas. Logo, apesar da quantidade de pesquisas, novos estudos direcionados a essa temática podem auxiliar em descobertas mais consistentes contra a infecção, bem como para melhorar as formas de tratamento e qualidade de vida do portador.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015**, 1. ed., 1. reimpr., Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas**. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. **Esquistossomose - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação**, 2018.
- CHERWINSKI, H. M.; MOSMANN, T. R. **Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones**. *J. Immunol.*, Rockville, v. 138, n. 11, p. 3688-3894, 1987.
- DUNNE, D. W.; COOKE, A. **A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease**. *Nat Rev Immunol*, Reino Unido, v. 5, n. 5, p. 420-426, 2005.
- FOCACCIA, R.; VERONESI, R. **Veronesi: tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- GOMES, E. C. S.; DOMINGUES, A. L. C.; BARBOSA, C. S. **Esquistossomose: manejo clínico e epidemiológico na atenção básica**. Recife: Fiocruz, 2017. 152 p.
- HUANG, L. *et al.* **Eosinophils and IL-4 Support Nematode Growth Coincident with an Innate Response to Tissue Injury**. *PLoS Pathog*, São Francisco, v. 11, n. 12, 2015.
- LINS, R. A. B. *et al.* **A distribuição dos eosinófilos nas diferentes fases de evolução do granuloma hepático em camundongos infectados pelo *Schistosoma mansoni***. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 41, n. 2, p. 173-178, 2008.
- MARTINS, D. S. *et al.* **Schistosomiasis in Southern Brazil 17 years after the confirmation of the first autochthonous case**. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 48, n. 3, p. 354-357, 2015.
- REY, L. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 4 ed., 2008. 883 p.
- SILVA, A.; SANTANA, L. B.; JESUS, A. R. A resposta imune na forma aguda da Esquistossomose mansoni. *In: CARVALHO O. S., COELHO P. M. Z., LENZI H. L. (Org.). Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar [online]*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2008. p. 687-700.

SILVA, F. L. **Resposta imune celular e patologia hepática de camundongos desnutridos, infectados com *Schistosoma Mansoni***. 2008. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife.

SOARES, D. de A. **Avaliação epidemiológica da ocorrência de esquistossomose no estado de Pernambuco no período de 2007 a 2015**. 2017. Trabalho de Conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) – Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba.

SOUZA, F. P. *et al.* **Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural**. *Rev Bras Clin Med.*, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 300-307, 2011.

SOUZA, R. da P. **Fatores imunológicos associados à resistência a infecção pelo *Schistosoma Mansoni* em uma área endêmica da Bahia, Brasil**. 2015. Tese (Doutorado em Imunologia) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Bahia.

TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

VALENÇA, P. L. F. **Esquistossomose mansoni humana: Influência da IL-10 no fenótipo celular do granuloma *in vitro***. 2000. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.