

NÍVEIS DE AGLUTININAS ANTI-TIFOÍDICAS EM ESQUISTOSSOMÓTICOS HEPATO-ESPLÊNICOS *

Maria Aparecida Shikanai Yasuda **
Rubens Guimarães Ferri ***
Paulo Hideki Yasuda ****
Celeste Fava Netto ****
Guilherme Rodrigues da Silva *****
José Maria Ferreira **

SHIKANAI - YASUDA, M.A. et al. Níveis de aglutininas anti-tifoídicas em esquistossomóticos hepato-esplênicos. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 16:107-13, 1982.

RESUMO: Dois grupos, constituídos de 43 esquistossomóticos hepato-esplênicos e 83 indivíduos controle, foram analisados quanto à prevalência de aglutininas anti-tifoídicas. Os esquistossomóticos apresentaram frequência maior de aglutininas anti-tifoídicas (H e/ou O e/ou Vi) e de aglutininas anti-O do que os indivíduos "normais". Apesar de que estes dados se devam, pelo menos parcialmente, à maior exposição natural dos esquistossomóticos aos antígenos estudados, sugere-se não estar ocorrendo deficiência na síntese de anticorpos, hipótese esta freqüentemente associada às baixas taxas de positividade de anticorpos anti-O encontrados nestes pacientes com bacteremia prolongada pela *Salmonella*.

UNITERMOS: Esquistossomose hepato-esplênica. Aglutininas. *Salmonella*.

INTRODUÇÃO

A literatura médica tem assinalado controvérsias relacionadas à presença de aglutininas anti-tifoídicas contra o antígeno O, em títulos sugestivos do diagnóstico de febre tifóide, em esquistossomóticos hepato-esplênicos^{3,9,16,18}. Mais freqüentemente, são relatadas baixas taxas destes anticorpos em

soros destes pacientes. Uma possível explicação para a menor freqüência de aglutininas anti-O observada nestes doentes residiria na presença de determinantes comuns à *S. typhi* e ao *S. mansoni*, que, em indivíduos cronicamente parasitados pelo hel-

* Resumo da dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1976, subordinada ao título "Níveis de aglutininas anti-tifoídicas em esquistossomóticos".

** Do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - 05403 - São Paulo, SP - Brasil.

*** Do Centro de Pesquisas Imunoquímicas do Instituto de Ciências Biomédicas da USP - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - 05403 - São Paulo, SP - Brasil.

**** Do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP - Av. Dr. Arnaldo, 455 - 01246 - São Paulo, SP - Brasil.

***** Do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP - Av. Dr. Arnaldo, 455 - 01246 - São Paulo, SP - Brasil.

minto, poderia condicionar alterações da resposta humoral à enterobactéria.

A presença do microrganismo no interior e, principalmente, no tegumento do verme^{7,19}, contribuiria para explicar a bacteremia prolongada observada nesta doença, porém a ausência de toxemia e das complicações classicamente descritas na febre tifóide não foram suficientemente elucidadas. Pode-se conjecturar se tais feições atípicas seriam atribuíveis à alteração de resposta do esquistossomótico à endotoxina da *S. typhi*.

Alguns aspectos relacionados à imunidade do hospedeiro, a nosso ver, devem também ser considerados no estudo da associação da febre tifóide e esquistossomose:

1. a deficiência da inibição da multiplicação intracelular da bactéria em camundongos esquistossomóticos¹²;
2. as dúvidas a respeito da capacidade de resposta de pacientes esquistossomóticos à *Salmonella*, medida por anticorpos bactericidas¹¹ ou por aglutininas anti-O^{3,9,16,18};
3. os estudos insuficientes em relação à resposta de esquistossomóticos a antígenos bacterianos¹ e, em particular, à *Salmonella*⁴.

Procuramos determinar se a capacidade de síntese de anticorpos contra os antígenos H, O e Vi da *S. Typhi* está íntegra em pacientes esquistossomóticos hepato-esplênicos. O presente trabalho constituiu-se na primeira etapa de nossa pesquisa, consistindo da análise da prevalência de aglutininas anti-tifoídicas num grupo esquistossomótico e num grupo controle não vacinado. Num trabalho complementar, estamos analisando os níveis destes anticorpos em grupos que receberam a vacina anti-tifoídica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Foram estudados em 1972 e início de 1973, 43 pacientes com esquistossomose hepato-esplênica compensada, com exame

de fezes positivo para ovos de *S. mansoni* na sua maioria (83,8%) e 83 indivíduos não esquistossomóticos (negativos ao exame parasitológico de fezes e à reação de esquistossomina), sem hepato-esplenomegalia, comparáveis aos esquistossomóticos, na distribuição quanto ao sexo, idade e nível sócio-econômico.

Nos primeiros meses de 1972, um surto epidêmico de febre tifóide atingiu a cidade de São Paulo, ficando restrito à área bem determinada, decorrendo de contaminação de rede de abastecimento de água. Alguns indivíduos não esquistossomóticos procediam de zonas vizinhas às atingidas, negando contacto com casos de febre tifóide. A maioria dos pacientes em ambos os grupos procedia de bairros longínquos aos atingidos pelo surto epidêmico.

MÉTODOS

R. de Widal

A reação de Widal, classicamente descrita, foi utilizada com antígenos O e H, preparados da *S. typhi* O901 e H901, respectivamente, e Vi, da *Citrobacter freundii*, segundo método descrito por Sonnenwirth¹⁶. Os antígenos foram fornecidos pela secção de sorologia do Depto. de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

As diluições finais dos soros analisados variaram de 1/20 a 1/640. Na análise estatística da prevalência de aglutininas, foram considerados títulos maiores ou iguais a 20, para facilitar a comparação com os dados da literatura médica.

Análise estatística

Dois métodos foram utilizados para comparar os resultados obtidos nos grupos de esquistossomóticos e de indivíduos controle: o teste da associação (χ^2) e o do

“risco relativo” segundo Miettinen⁸. A associação entre esquistossomose e a presença de aglutininas anti-tifoídicas foi ensaiada pelo teste do χ^2 . O método do “risco relativo” foi utilizado a fim de dar uma idéia quantitativa desta associação.

RESULTADOS

A distribuição dos dois grupos segundo a positividade da reação de Widal pode ser observada nas Tabelas 1 e 2 e Figuras 1 e 2.

T A B E L A 1

Frequência de soros com aglutininas anti-H e/ou anti-O e/ou anti-Vi, em título maior ou igual a 20, em esquistossomóticos e indivíduos controle, segundo o sexo.

Grupos	Sexo	Nº	% de soros com aglutininas * anti-H e/ou anti-O e/ou anti-Vi
Esquistossomótico	Masculino	25	48,0
	Feminino	18	44,4
Controle	Masculino	53	26,4
	Feminino	30	33,3

* O percentual apresentado refere-se à frequência das aglutininas citadas, em relação ao número de indivíduos examinados de cada sexo e em cada grupo.

T A B E L A 2

Frequência (%) de soros com aglutininas anti-H, anti-O e anti-Vi, em título maior ou igual a 20 em pacientes esquistossomóticos e indivíduos controle, segundo a faixa etária.

Grupos	Faixa etária *	Nº	% de soros com aglutininas **		
			anti-H	anti-O	anti-Vi
Esquistossomótico	10 — 24	24	29,1	16,6	12,5
	25 — 39	14	50,0	14,2	0,0
	≥ 40	5	80,0	60,0	40,0
Controle	10 — 24	44	18,0	6,7	0,0
	25 — 39	29	34,4	6,8	10,3
	≥ 40	10	40,0	0,0	10,0

* Referida em anos.

** O percentual de aglutininas apresentado refere-se ao número de pacientes examinados em cada faixa etária e em cada grupo.

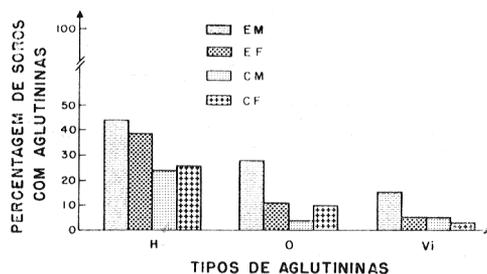


Fig. 1 — Frequência (%) de soros com aglutininas anti-tifóidicas H, O e Vi em títulos ≥ 20 em 43 esquistossomóticos (E) e 83 indivíduos controles (C), segundo o sexo (M-masculino, F-feminino).

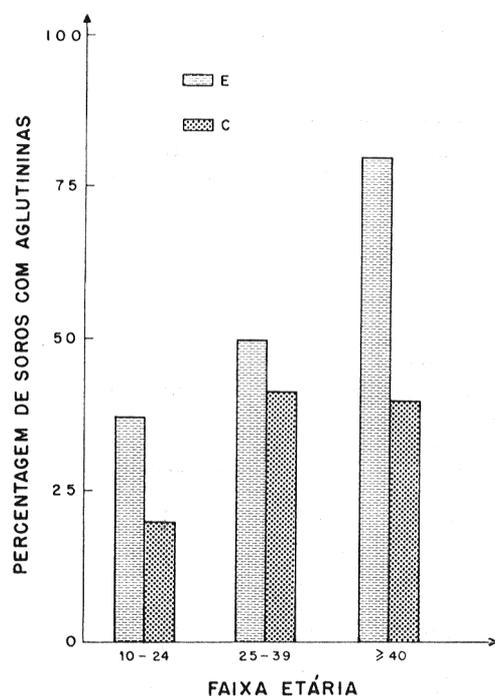


Fig. 2 — Frequência (%) de soros com aglutininas anti-H e/ou anti-O e/ou anti-Vi, em título ≥ 20 em 43 esquistossomóticos e 83 controles, segundo a faixa etária.

Análise Estatística

Aglutininas anti-tifóidicas em geral (H, O e Vi)

Utilizando o teste de associação (χ^2), encontramos como valor do $\chi^2 = 3,86$. Conseqüentemente, ao nível de significância de 5%, há associação entre esquistossomose e presença de aglutininas anti-tifóidicas.

A magnitude dessa associação foi estimada através da análise do "risco relativo". Além do fator residual, esquistossomose, as variáveis sexo e idade poderiam ter interferido nos resultados obtidos.

O "risco relativo" global (K), incluindo sexo, idade e qualquer outro fator interferente, calculado pelo método de Miettinen⁸, foi estimado em $K = 2,14$.

O componente do "risco relativo" atribuível ao sexo foi estimado em $K' = 1,25$ e o atribuível à idade, em 0,91. Tais valores mostram terem sido desprezíveis os efeitos atribuíveis a sexo e idade na prevalência de aglutininas nos grupos estudados.

Os "riscos relativos" residuais atribuíveis à esquistossomose corrigidos em relação ao sexo e idade foram estimados em, respectivamente, 1,75 e 2,34.

Encontramos, portanto, freqüência de aglutininas anti-tifóidicas maior no grupo esquistossomótico em relação ao grupo controle estudado.

Aglutininas anti-O

Como nos interessa particularmente a resposta anticórpica para o antígeno O utilizamos o teste de associação para comparar a freqüência destas aglutininas nos dois grupos, tendo sido encontrado como valor de $\chi^2 = 6,37$, mostrando associação entre esquistossomose e presença de aglutininas anti-O. O risco relativo global foi calculado em $K = 4,12$.

Os componentes do risco relativo atribuíveis ao sexo e idade encontrados são próximos de 1, sendo portanto desprezíveis

os efeitos atribuíveis a estes fatores na prevalência de aglutininas anti-O.

Os valores dos riscos relativos corrigidos por sexo e idade, respectivamente de 3,68 e 3,96, mostra que a prevalência de aglutininas anti-O em título \geq a 20 foi 3 a 4 vezes maior no grupo esquistossomótico em relação ao grupo controle.

DISCUSSÃO

Comparação da prevalência das aglutininas anti-tifóidicas no grupo controle com as referidas na literatura.

Apesar de que títulos baixos de aglutininas anti-O possam ser atribuídos a outros antígenos além dos da *Salmonella*², o título de 20 foi escolhido para possibilitar a comparação de nossos resultados com os registrados por outros autores. Por outro lado, mesmo que tais títulos pudessem decorrer de estímulos por outras bactérias, consideramos que ambos os grupos estavam expostos a estas fontes de infecção e as conclusões decorrentes da comparação entre eles continuariam sendo válidas.

A comparação dos níveis de aglutininas anti-H e anti-O nos indivíduos controles (29,2 e 13,9% respectivamente, a um título \geq a 40) com os de Schmid¹⁴, observados em contactantes de febre tifóide em São Paulo, em 1965 (19,0 e 20,0% respectivamente a um título \geq a 50), é prejudicada pela variabilidade das condições nos grupos estudados. Podemos apenas dizer que durante esses períodos se mantiveram condições tais que propiciaram níveis de anticorpos anti-H semelhantes ao de regiões endêmicas e, possivelmente, ocorreram condições piores que as de Londres em 1916¹⁰

e 1922¹³. Outras considerações podem ser feitas a partir dos resultados encontrados por Schmid em 1965¹⁴ e por nós, neste trabalho, em 1972. Mesmo considerando a diminuição da prevalência de aglutininas anti-O nesse período, não haveria ainda evidência segura de que a exposição da comunidade aos antígenos tifóidicos tivesse diminuído significativamente. Essa afirmativa pode ser baseada nas seguintes observações: 1) diversidade dos grupos estudados, com seleção em 1965, de população altamente exposta à *S. typhi* recentemente, não permitindo conclusões em relação à comunidade em geral; 2) semelhança nos coeficientes de morbidade da febre tifóide na cidade de São Paulo em 1971 (1,5)* e 1970 (2,6)* em relação ao de 1965 (2,3)*. A frequência de anticorpos anti-H observada em 1972, assim como esses coeficientes de morbidade, são reflexo das condições desfavoráveis de saneamento em São Paulo, suprimindo água encanada para apenas 58%** da população, e, esgoto para 35%*** em 1972. Tais deficiências são ainda mais acentuadas na população de bairros periféricos, da qual se originou nosso grupo controle.

Quanto as aglutininas anti-Vi, a frequência por nós assinalada é semelhante à de Teixeira¹⁵ e bem menor que a de Schmid¹⁴, possivelmente por ser esta obtida em comunicantes de febre tifóide.

Níveis máximos de aglutininas no grupo controle comparados aos da literatura.

Os níveis máximos de aglutininas anti-H de 1/160, em 2,4% dos indivíduos controles e de 1/80 em 8,4%, foram semelhantes aos observados anteriormente em psicopatas internados em hospital de São Paulo⁶ e

* Calculados a partir dos dados fornecidos pelo Setor de Epidemiologia da Secretaria da Saúde do Estado e do então Departamento Estadual de Estatística. O índice foi calculado pela frequência de febre tifóide em 10⁵ habitantes.

** Fonte: Programa plurianual de obras de água da Capital - Superintendência de Água e Esgoto da Capital (SAEC): 1971/1975, p. 9.

*** Fonte: Programa plurianual de obras de esgotos da Capital - Superintendência de Água e Esgoto da Capital (SAEC): 1971/1975, p. 7.

em Salvador¹⁸. O mesmo se pode dizer do título de 80 de aglutininas anti-O presentes em 3,6% dos indivíduos do grupo controle.

Comparação entre a prevalência de aglutininas no grupo esquistossomótico e no controle.

As estimativas do risco relativo para aglutininas anti-O, evidenciando frequência 3 vezes maior em esquistossomóticos do que em indivíduos controles e para aglutininas anti-tifóidicas, em geral com frequência 75% maior nos esquistossomóticos, não sugerem deficiência na síntese de anticorpos anti-O por estes indivíduos.

Poderíamos inferir que outros fatores, decorrentes talvez da não utilização de antígenos correlatos às bactérias infectantes na reação de Widal, pudessem ser responsáveis pela baixa frequência de aglutininas anti-O relatada por Teixeira¹⁵, Neves e Lobo Martins⁹ e Tai e col.¹⁷, entre outros. A presença de anticorpos anti-O na maior parte de pacientes hepato-esplênicos com bacteremia prolongada pela *Salmonella*, descritos por Ferreira e col.³, não indica falha na síntese destes anticorpos.

Determinantes antigênicos no tegumento do verme, apresentando reação cruzada com o antígeno O da *S. typhi*⁵, poderia induzir, pelo menos em parte, diminuição da resposta anticórpica a tais antígenos em pacientes com esquistossomose associada à *Salmonella*. No entanto, tal hipótese não foi confirmada por nossos resultados, que não mostraram baixa frequência de aglutininas anti-O nos portadores de esquistossomose.

Possíveis explicações para a maior frequência de aglutininas nos esquistossomóticos poderiam ser as seguintes:

1. estariam mais expostos aos antígenos que os controles;

2. com o mesmo grau de exposição, seu sistema imune não seria capaz de controlar a produção de anticorpos havendo maior resposta em relação aos indivíduos não esquistossomóticos.

A 1ª hipótese encontra apoio ao tentarmos medir aproximadamente a exposição dos esquistossomóticos e controles aos antígenos estudados. Um coeficiente de morbidade para os esquistossomóticos, na sua maioria residentes em São Paulo num período de 1 a 12 meses, proporcional aos coeficientes de suas regiões de procedência, pareceu-nos um dos poucos meios disponíveis, ainda que deficiente, para testar as hipóteses aventadas. Para 1972, ele é quase duas vezes maior para o grupo esquistossomótico do que para o grupo controle.

Não se pode, no entanto, descartar a segunda possibilidade já que a frequência de aglutininas anti-O é muito maior no grupo esquistossomótico.

Julgamos que, independentemente dos fatores causais, o encontro de maior frequência de aglutininas contra os antígenos H, O e Vi da *S. typhi*, no grupo esquistossomótico, não sugere a ocorrência de baixa produção destes anticorpos.

Consideramos que observações em 2 grupos submetidos a estímulos antigênicos semelhantes, como por exemplo, à vacina, poderão trazer maiores subsídios e informações mais fidedignas no conhecimento da interrelação *paciente - S. mansoni - Salmonella*.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Antonio Dácio F. do Amaral pelo fornecimento do antígeno de esquistossomina, aos Prof. Dr. Mario Shiroma e Aracy da Cruz Tiriba pelas críticas e sugestões e ao Sr. Salvador Benedito Cardoso pela separação dos soros estudados.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. [Levels of antityphoid agglutinins in hepatosplenic schistosomiasis patients]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 16:107-13, 1982.

ABSTRACT: Antityphoid agglutinins in hepatosplenic Schistosomiasis patients (N = 43) and controls (N = 83) sera were measured. Higher antityphoid agglutinins (H and/or O and/or Vi) and higher anti-O agglutinin rate were observed in patients affected by Schistosomiasis. Although a larger exposure to these antigens could have been responsible for the higher antibody rates observed in these patients, the agglutinin levels suggest there is in fact no deficiency in antibody synthesis, as has often been suggested to explain the low anti-O antibody rates found in chronic *Salmonella* bacteremia in patients with Schistosomiasis.

UNITERMS: Hepatosplenic schistosomiasis. Typhoid agglutinins. *Salmonella*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRITO, I.V. et al. Immunological response to tetanus toxoid during schistosomal infection in mice. *J. trop. Med. Hyg.*, 79:161-3, 1976.
- ESPERSEN, F. et al. Cross-reactions between *Salmonella typhi* and 24 other bacterial species. *Acta pathol. microbiol. scand. Sect. B*, 88:243-8, 1980.
- FERREIRA, J.M. et al. Feições atípicas da febre tifóide ocorrendo em esquistossomóticos hepato-esplênicos. Estudo de 29 casos. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 17:368-79, 1975.
- GOHAR, M.A. et al. Antibody response in Egyptian splenomegaly. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 31:605-10, 1951.
- HIGASHI, G.I. & YOUNG, S.W. Antigenic relationship of *Salmonellae* and Schistosomes. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 68:343, 1977.
- LEME, J.S.M. & CARRIJO, L.N. Nível médio de aglutininas atípicas em São Paulo. *Mem. Inst. Butantan*, 17:121-5, 1943.
- LO VERDE, P.T. et al. Parasite-parasite interaction of *Salmonella typhimurium* and *Schistosoma*. *J. infect. Dis.*, 141:177-85, 1980.
- MIETTINEN, O.S. Components of the crude risk ratio. *Amer. J. Epidem.*, 96:168-72, 1972.
- NEVES, J. & LOBO MARTINS, N.R. de L. Salmonelose septicêmica prolongada: subsídio à sua patogenia. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 7:233-40, 1965.
- RITCHIE, T.R. On the agglutination reaction of the bacilli of the typhoid — dysentery group with normal sera. *Lancet*, 1:1257-60, 1916.
- ROCHA, H. et al. Atividade anti-bacteriana no soro de pacientes com forma hepato-esplênica da esquistossomose mansônica. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 10:364-70, 1968.
- ROCHA, H. et al. Início da infecção por *S. typhimurium* em camundongos com esquistossomose mansônica. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 13:323-32, 1971.
- ROSHER, A.B. & FIELDEN, H.A. Agglutinins in normal sera for some micro-organisms of the paratyphoid group. *Lancet*, 1:1088-90, 1922.
- SCHMID, A.W. Contribuição para o conhecimento de epidemiologia da febre tifóide através da pesquisa de portadores. São Paulo, 1966. [Tese de cátedra — Faculdade de Higiene e Saúde Pública da USP].
- SONNENWIRTH, A.C. Serological tests in infectious diseases. In: Frankel, S. et al., ed. *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*. 7th ed. Saint Louis, C.V. Mosby, 1970. v. 2, p. 1483-88.
- TAI, T.Y. et al. Typhoid and paratyphoid fevers occurring in cases of schistosomiasis. *Chin. med. J.*, 76:426-35, 1958.
- TEIXEIRA, R. Nível médio de aglutininas típicas em normais na cidade de Salvador. *Hospital*, Rio de Janeiro, 57:959-63, 1960.
- TEIXEIRA, R. Typhoid fevers of protracted course. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 2:65-70, 1960.
- YOUNG, S.W. et al. Interaction of *Salmonellae* and Schistosomes in parasite relations. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 67:797-802, 1973.

Recebido para publicação em 04/12/1981

Aprovado para publicação em 17/02/1982