

Dientamoeba fragilis: um parasito enigmático

Dientamoeba fragilis: an enigmatic parasite

Pedro Paulo Chieffi¹, Sergio Vieira dos Santos²

Resumo

Foram abordados os principais aspectos relativos à morfologia, biologia, epidemiologia e possível patogenicidade de *Dientamoeba fragilis*, protozoário intestinal atualmente classificado como pertencente à ordem Trichomonadida.

Descritores: *Dientamoeba*, Dientamebíase, Trichomonadida, Infecções por protozoários, Enteropatias parasitárias

Abstract

The main aspects of morphology, biology, epidemiology and possible pathogenicity of *Dientamoeba fragilis*, an intestinal protozoan currently classified in the order Trichomonadida were discussed.

Key words: *Dientamoeba*; Dientamoebiasis; Trichomonadida; Protozoan infections; Intestinal diseases, parasitic

A espécie *Dientamoeba fragilis* foi descrita em 1918* por Jepps e Dobell⁽¹⁾, porém sua descoberta pode ser creditada ao protozoologista Charles Wenyon que, em 1909, encontrou esse microrganismo em suas próprias fezes sem, contudo, efetuar a devida comunicação científica⁽²⁾. A descrição original da espécie refere-se à sua forma trofozoita binucleada, fato que justifica seu nome e por muitos anos foi a única forma do parasito conhecida, levantando dúvidas acerca de sua forma

de transmissão; as formas pré-cística e cística somente foram descritas recentemente⁽³⁾.

Dientamoeba fragilis foi inicialmente classificada como pertencente à ordem Amoebida e considerada não patogênica, dando origem a controvérsia que, aliás, acompanhará essa espécie por longo tempo. Todavia já, entre 1919 e 1923, surgiram comunicações associando esse protozoário a alterações gastrintestinais em indivíduos naturalmente infectados^(1,4-6) sem, contudo, ser possível garantir que tais sintomas fossem devidos apenas à infecção pela *Dientamoeba fragilis*.

Estudos posteriormente efetuados por Dobell, 1940⁽⁷⁾ evidenciaram semelhanças morfofuncionais entre *Dientamoeba fragilis* e protozoários flagelados, principalmente *Histomonas meleagridis*, conhecido parasita de aves. Pesquisas efetuadas após o advento da microscopia eletrônica reforçaram a hipótese de Dobell⁽⁷⁾ acerca da posição sistemática de *Dientamoeba fragilis*, colocando essa espécie definitivamente entre os protozoários flagelados que, caprichosamente, não apresentavam flagelo visível⁽⁸⁻⁹⁾. Considerando tais achados, em 1980, Levine et al⁽¹⁰⁾ reclassificaram *Dientamoeba fragilis* na ordem Trichomonadae. Finalmente, a mais recente revisão de classificação taxonômica coloca essa espécie na família Dientamoebidae, pertencente à ordem Trichomonadida e classe Trichomonadea⁽¹¹⁾. Além do gênero *Dientamoeba* estão situados na mesma família os gêneros *Histomonas*, *Parahistomonas* e *Protrichomonas*.

Os trofozoitos de *Dientamoeba fragilis* são tipicamente binucleados, conforme mostra a foto e, como já assinalamos, dessa característica deriva o nome do gênero. Porém, cerca de 20% das formas têm somente um núcleo⁽²⁾.

Por muitos anos acreditou-se que esse protozoário não formasse cistos, a exemplo do que sucede com outras espécies da mesma família. Recentemente cistos foram descritos, inicialmente no estudo experimental de infecções de roedores⁽¹²⁾ e, em seguida, nas fezes de seres humanos naturalmente infectados⁽³⁾. Tais achados modificaram de maneira radical as hipóteses acerca dos mecanismos de transmissão de *Dientamoeba fragilis*, inicialmente considerado semelhante ao que se admite existir no caso de *Histomonas meleagridis*, ou seja, sua transmissão dependeria do carreamento dos trofozoitos

* APUD Hanghwoot FG, Horrilleno FS. The intestinal animal parasites found in one hundred sick Filipino children. Philipp J Sci. 1920, 16:1-73.

1. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Ciências Patológicas

2. Professor Instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Ciências Patológicas

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Médicas

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Pedro Paulo Chieffi. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Ciências Patológicas. Rua Dr. Cesário Motta Jr., 61 - Santa Cecília - 01221-020 - São Paulo, SP - Brasil

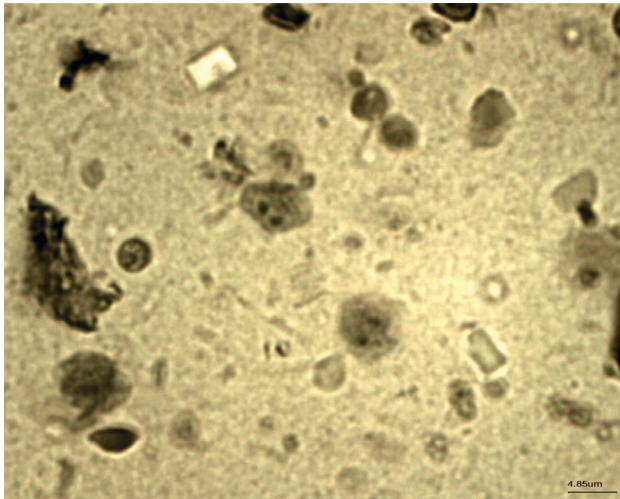


Figura: Dois trofozoítos de *Dientamoeba fragilis*, corados por hematoxilina férrica. Aumento de 1000X.

por ovos de alguma espécie de helminto. Tratando-se de *Histomonas meleagridis* o helminto envolvido é *Heterakis gallinae*, ascarídeo que com elevada incidência parasita aves, enquanto os ovos de *Enterobius vermicularis* seriam os carreadores de *Dientamoeba fragilis*⁽¹³⁾. Entretanto, a pequena quantidade de cistos observados nas fezes de seres humanos infectados por *Dientamoeba fragilis*⁽²⁻³⁾ põe em dúvida a possibilidade de tais estruturas constituírem a única, e mesmo, a maneira predominante de transmissão natural desse parasito⁽²⁾.

A frequência de infecção humana por *Dientamoeba fragilis* é muito variável. Inúmeros inquéritos citados, em 2016, por Stark et al⁽²⁾ revelam taxas extremamente diferentes, situando-se entre 0,2 e 82,9%, dependendo da técnica diagnóstica empregada, do tamanho da amostra analisada e da população examinada. Nessa série de inquéritos analisados chama atenção o fato das frequências mais elevadas ocorrerem em países desenvolvidos, como Alemanha e Holanda, revelando perfil epidemiológico diferente do observado para outros enteroparasitos, cuja incidência é menor nas regiões mais desenvolvidas.

No Brasil são escassos os dados acerca da frequência de infecção humana por *Dientamoeba fragilis*. Em trabalho realizado em 2010, em pacientes atendidos no Hospital Universitário de Brasília, Minuzzi, Cuba Cuba⁽¹⁴⁾ observaram infecção por este protozoário em 17,7% dos pacientes examinados e David et al, 2015⁽¹⁵⁾ encontraram 15% de positividade entre 126 indivíduos examinados em duas localidades do Estado de São Paulo. Finalmente, em 2012, Garcia, Cimerman⁽¹⁶⁾ diagnosticaram infecção por *Dientamoeba fragilis* em apenas um paciente (1,2%) entre 82 portadores de HIV / AIDS.

O diagnóstico laboratorial de infecções humanas por *Dientamoeba fragilis* é habitualmente efetuado por exame parasitológico de fezes através de microscopia

óptica, utilizando-se amostras fecais fixadas, em razão da rápida degeneração de trofozoítos e da raridade do encontro de formas císticas nas fezes. Tais amostras devem ser coradas e as técnicas de coloração permanente mais empregadas são a hematoxilina férrica ou o tricrômio⁽²⁾. É importante considerar a ocorrência de eliminação intermitente dos trofozoítos de *Dientamoeba fragilis* tornando necessário o exame de diversas amostras fecais, colhidas em dias diferentes, para aumentar a sensibilidade desse método de diagnóstico⁽²⁾. Embora se trate de técnica que exige bastante trabalho é possível obter-se cultivo de trofozoítos de *Dientamoeba fragilis* isolados de fezes de pacientes infectados. O meio bifásico de Loeffler mantido a 42°C, em atmosfera microaerófila, é o mais utilizado para essa finalidade⁽²⁾.

A tentativa de obter-se cultivo axênico de *Dientamoeba fragilis*, por Chan et al, 1993⁽¹⁷⁾, não foi bem sucedida. Todavia, esses autores conseguiram resultados promissores com o emprego de técnica de imunofluorescência indireta para o diagnóstico de infecção humana por esse protozoário. Entretanto, técnicas imunológicas não têm sido frequentemente empregadas no diagnóstico em condições de rotina, nem novas propostas foram desenvolvidas. Afigura-se mais promissora, todavia, a utilização de técnicas de biologia molecular, existindo diversos testes para detecção de DNA parasitário (PCR) disponíveis no comércio⁽²⁾.

Ao descrever os primeiros casos de infecção humana por *Dientamoeba fragilis* Jepps, Dobell, 1920⁽¹⁾ consideraram não patogênico esse microrganismo. Desde então, têm surgido na literatura inúmeros relatos atribuindo patogenicidade à infecção humana por *Dientamoeba fragilis*^(2,18-22). Por outro lado, também foram publicados, mesmo em época recente, trabalhos questionando a patogenicidade dessa espécie⁽²³⁻²⁵⁾.

Merecem destaque dois relatos de pesquisadores que se infectaram com *Dientamoeba fragilis* e observaram ocorrência de sintomas gastrointestinais. Em um dos casos ocorreu erradicação da infecção após tratamento⁽²⁶⁾; no outro observou-se cura espontânea após dois meses⁽²⁷⁾.

Ainda persistem, na opinião de alguns autores, dúvidas acerca da capacidade de *Dientamoeba fragilis* causar alterações em seres humanos⁽²³⁻²⁵⁾. Todavia, a maioria dos pesquisadores que se ocuparam desse tema defende, atualmente, o poder patogênico da infecção por esse protozoário em seres humanos^(2-3, 18-22, 28). O desenvolvimento de modelo animal que permitiu reproduzir em roedores (camundongos e ratos) a infecção por *Dientamoeba fragilis* constituiu-se em importante reforço para os defensores de sua capacidade patogênica⁽¹⁴⁾. Empregando esse modelo foi possível observar-se desenvolvimento de reação inflamatória de caráter leve, porém perceptível, na mucosa do intestino grosso de roedores experimen-

talmente infectados, além de significativa perda de peso. Por outro lado, cistos eliminados por animais infectados foram capazes de reproduzir a infecção por *Dientamoeba fragilis*, após administração por via oral, em camundongos ou ratos⁽¹⁴⁾.

Os principais sinais e sintomas referidos por pacientes infectados por *Dientamoeba fragilis*⁽²⁹⁾, em trabalho publicado em 2010, foram: diarreia aguda (83,3%), diarreia crônica, após episódio agudo (25%), dor ou desconforto abdominal (77,7%), vômitos e/ou náuseas (8,3%) e febre (5,5%). Neste estudo, realizado na Austrália e englobando 750 pacientes, a frequência de infecção por *Dientamoeba fragilis*, revelada por PCR em tempo real, foi de 5,2%, bastante superior a de outro inquérito, realizado na mesma região, por meio de exame parasitológico de fezes, no qual se obteve frequência de 0,9%.

O mecanismo de transmissão de *Dientamoeba fragilis* ainda é motivo de controvérsia. Antes da comprovação de existência de suas formas pré-císticas e císticas^(3,12), em razão da pequena resistência dos trofozoitos a condições ambientais, além da acidez gástrica, admitiu-se a possibilidade de *Dientamoeba fragilis* ser transmitida por meio de ovos de helmintos, mecanismo semelhante ao conhecido para a transmissão de *Histomonas meleagridis*; no caso de *Dientamoeba fragilis*, *Enterobius vermicularis* seria o helminto envolvido.

O papel e importância desse helminto na transmissão de *Dientamoeba fragilis* para seres humanos ficou abalado com a descoberta das formas císticas, porém não está completamente descartado, por diversos motivos:

1. Os trabalhos de Ockert⁽²⁹⁻³⁰⁾ que desenvolveu dientamebíase, após ingerir ovos de *Enterobius vermicularis*.
2. Relatos do encontro de DNA de *Dientamoeba fragilis* no interior de ovos de *Enterobius vermicularis*^(5,31).
3. A quantidade pouco expressiva de cistos de *Dientamoeba fragilis* que costuma ser encontrada nas fezes de indivíduos infectados⁽²⁾.
4. Girginkardesler et al, em 2008⁽¹³⁾, observaram significativa concordância de co-infecções por *Dientamoeba fragilis* e *Enterobius vermicularis* em pacientes estudados na Turquia.

Por outro lado, Menghi et al, 2005⁽³²⁾ não obtiveram êxito ao tentar evidenciar a presença de DNA de *Dientamoeba fragilis* em ovos de *Enterobius vermicularis*, isolados de pacientes co-infectados por esses parasitos, enfraquecendo a hipótese de dependência entre ambos os parasitos para garantir a transmissão de *Dientamoeba fragilis* para seres humanos. Outro argumento contrário a essa dependência é o fato de *Enterobius vermicularis* ser parasito exclusivo da espécie humana e *Dientamoeba fragilis* produzir infecções naturais em suínos e gorilas⁽³³⁻³⁴⁾, reforçando o caráter zoonótico dessa infecção.

Em síntese, os dados atualmente disponíveis não permitem descartar completamente a participação de *Enterobius vermicularis* na transmissão da dientamebíase; porém, sua ocorrência em parcelas da população não infectadas por esse helminto, em especial em países desenvolvidos nos quais é baixa a prevalência da enterobíase, além da descoberta da existência de formas pré-císticas e císticas do protozoário, apontam para a possibilidade de outras formas de transmissão.

Em razão do provável efeito patogênico da infecção por *Dientamoeba fragilis*, considerada responsável pela ocorrência de alterações gastrintestinais, é prudente instituir tratamento medicamentoso quando esse parasito for diagnosticado por exame parasitológico de fezes ou outras técnicas recomendadas. De acordo com orientação do Center for Diseases Control and Prevention (CDC, USA) vários esquemas terapêuticos podem ser utilizados, preferentemente com o uso de antibióticos do grupo das tetraciclina ou de quimioterápicos do grupo das quinoléínas (como o iodoquinol) ou dos derivados nitroimidazólicos, como metronidazol ou tinidazol⁽²¹⁾. Outra alternativa terapêutica seria a administração de nitazoxanida. Boga et al, 2016⁽³⁵⁾ chamam atenção para a importância do tratamento da enterobíase quando presentes infecções concomitantes *Dientamoeba fragilis*-*Enterobius vermicularis*, para garantir erradicação da infecção pelo protozoário.

O controle de cura deve ser efetuado por exame parasitológico de fezes, empregando-se três amostras colhidas em dias alternados.

Referências

1. Hanghwout FG, Horrilleno FS. The intestinal animal parasites found in one hundred sick Filipino children. Philipp J Sci. 1920; 16:1-73.
2. Stark D, Barratt J, Chan D, Ellis JT. *Dientamoeba fragilis* the neglected trichomonad of the human bowel. Clin Microbiol Rev. 2016; 29(3):553-79.
3. Stark D, Garcia LS, Barratt JLN, Phillips O, Roberts T, Marriott D, et al. Description of *Dientamoeba fragilis* cyst and precystic forms from human samples. J Clin Microbiol. 2014; 52(7):2680-3.
4. Kofoid CA, Kornhauser SI, Plate JT. Intestinal parasites in overseas and home service troops of the US army. JAMA. 1919; 72(24):1921-4.
5. Ogren J, Dienus O, Lofgren A, Iverst P, Matussek A. *Dientamoeba fragilis* DNA detection in *Enterobius vermicularis* eggs. Pathog Dis. 2013; 69(2):157-8.
6. Robertson A. Specimens from a Human Case of Infection with *Dientamoeba fragilis*, Jepps and Dobell, 1917. Proc R Soc Med. 1923; 16(Sect Trop Dis Parasitol):48.
7. Dobell C. Researches on intestinal protozoa in monkeys and man. X. The life history of *Dientamoeba fragilis*: observations, experiments and speculations. Parasitology 1940; 32(4):417-61.
8. Bird RG, Sargeant P, Upton, CP. Uni and binucleated trophozoites of *Dientamoeba fragilis*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1970; 64(1):18.

9. Camp RR, Mattern CF, Honigberg BM. Study of *Dientamoeba fragilis* Jepps & Dobell. I. Eletronmicroscopic observations of the binucleate stages. II. Taxonomic position and revision of the genus. J Protozol. 1974; 21(1):69-82.
10. Levine ND, Corliss JO, Cox FE, Deroux G, Grain J, Honigberg BM, et al. A newly revised classification of the protozoa. J Protozool. 1980; 27(1):37-58.
11. Cepicka I, Hampl V, Kulda J. Critical taxonomic revision of parabasalids with description of one new genus and three new species. Protist. 2010; 161(3):400-33.
12. Munasinghe VS, Vella NG, Ellis JT, Windsor PA, Stark D. Cist formation and faecal-oral transmission of *Dientamoeba fragilis* – the missing link in the life cycle of an emerging pathogen. Int J Parasitol. 2013; 43(11):879-83.
13. Girginkardesler N, Kurt O, Kilimcioglu AA, Ok UZ. Transmission of *Dientamoeba fragilis*: evaluation of the role of *Enterobius vermicularis*. Parasitol Int. 2008; 57(1):72-5.
14. Minuzzi TTCS, Cuba Cuba CA. Identificação fenotípica de *Dientamoeba fragilis* e *Blastocystis hominis* em pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário de Brasília. Caracterização molecular preliminar de isolados diagnosticados. Rev Ibero-Latinoam Parasitol. 2010; 69(2):124-33.
15. David EB, Guimarães S, Oliveira AP, Oliveira-Sequeira TCG, Bittencourt GN, Nardi ARM, et al. Molecular characterization of intestinal protozoa in two poor communities in the State of São Paulo, Brazil. Parasit Vectors. 2015; 8:103.
16. Garcia JA, Cimerman S. Detection of *Dientamoeba fragilis* in patients with HIV / Aids by using a simplified iron hematoxylin technique. Rev Soc Bras Med Trop. 2012; 45(2): 156-8.
17. Chan FT, Guan MX, Mackenzie AM. Application of indirect immunofluorescence to detection of *Dientamoeba fragilis* trophozoites in fecal specimens. J Clin Microbiol. 1993, 31(7):1710-4.
18. Ali S, Khetpal N, Khan MT, Rasheed M, Assad-Ur-Rahman FNU, Echeverria-Beltrane K. Mexican honeymoon marred by gastrointestinal upset: a case of *Dientamoeba fragilis* causing post-infection irritable bowel syndrome. Cereus. 2017, 9: e1992.
19. Barratt JLN, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. A review in *Dientamoeba fragilis* carriage in humans. Gut Microbes 2011, 2(1):3-12.
20. Lacasella V, Brandonisio O, Capolongo C, Marangi M, Giangaspero A. L'importanza di chiamarsi *Dientamoeba fragilis*. Infect Med. 2013; 21(1):5-13.
21. Nagata N, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. Current treatment options for *Dientamoeba fragilis* infections. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2012; 2:204-15.
22. Stark D, Barratt J, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis J. A review of the clinical presentation of dientamoebiasis. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82(4):614-9.
23. De Jong MJ, Kostenink J, Benninga MA, Widdershoven J, Deckers-Kochen JM. *Dientamoeba fragilis* and chronic abdominal pain in children: a case-control study. Arch Dis Child. 2014, 99(2):1109-13.
24. Johnson EH, Windsor JJ, Clark CG. Emerging from obscurity: biological, clinical, and diagnostic aspects of *Dientamoeba fragilis*. Clin Microbiol Rev. 2004; 17(3):553-70.
25. Wong ZW, Faulder K, Robinson JL. Does *Dientamoeba fragilis* cause diarrhea? A systematic review. Parasitol Res. 2018; 117(4):971-80.
26. Hakansson EG. *Dientamoeba fragilis*: a cause of illness: report of a case. Am J Trop Med. 1936, 17(2):175-8.
27. Wenrich DH. Studies on *Dientamoeba fragilis* (Protozoa). IV. Further observations, with an outline of present days knowledge of this species. J Parasitol. 1944; 30(5):322-8.
28. Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis JT, Harkness J. Detection of *Dientamoeba fragilis* in fresh stool specimens using PCR. Int J Parasitol. 2005; 35(1):57-62.
29. Ockert G. Epidemiology of *Dientamoeba fragilis* Jepps and Dobell, 1918. 2. Attempt at species transfer with *Enterobius* eggs. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1972; 16(2):213-21.
30. Ockert G. Epidemiology of *Dientamoeba fragilis* Jepps and Dobell, 1918. 3. Further studies on *Enterobius* transmission through eggs. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1975; 19(1):17-21.
31. Roser D, Nesjum P, Carlsgart AJ, Nielsen HV, Stenvold CR. DNA of *Dientamoeba fragilis* detected within surface-sterilized eggs of *Enterobius vermicularis*. Exp Parasitol. 2013; 133(1):57-61.
32. Menghi CI, Makyia R, Gatta CL, Mendez OC. *Dientamoeba fragilis*: molecular biology techniques for the elucidation of its mode of transmission. Parasitol Latinoam. 2005; 60(2):25-31.
33. Cacció SM, Sanella AR, Manuaali E, Tosini F, Sensi M, Crotti D, et al. Pig as natural hosts of *Dientamoeba fragilis* genotypes found in humans. Emerg Inf Dis. 2012, 18(5): 838-41.
34. Stark D, Phillips O, Peckett D, Munro U, Marriott D, Harkness J, et al. Gorillas are a host for *Dientamoeba fragilis*: an update on the life cycle and host distribution. Vet. Parasitol. 2008; 151(1):21-6.
35. Boga JA, Rojo S, Fernández J, Rodríguez M, Iglesias C, Martínez-Camblos P, et al. Is the treatment of *Enterobius vermicularis* co-infection necessary to eradicate *Dientamoeba fragilis* infection? Int J Infect Dis. 2016; 49(1):59-61.

Trabalho recebido: 03/07/2018

Trabalho aprovado: 03/07/2018